

## Capítulo 4

### Conclusões gerais

1. A frequência de ocorrência de efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca, nomeadamente a frequência dos efeitos cardiovasculares e a daqueles potenciais indicadores de processos isquémicos, parece ser reduzida, e não ser dependente das características demográficas dos doentes ou dos fármacos em si, independentemente se são triptanos da primeira ou da segunda geração.
2. A potência ( $pCE_{50}$ ) do sumatriptano, naratriptano e zolmitriptano foi maior na artéria basilar humana e na artéria cerebral média humana do que na artéria uterina humana o que indicia a cranioselectividade dos triptanos.
3. Na avaliação de potenciais efeitos laterais dos triptanos, nomeadamente os efeitos adversos isquémicos, embora possam ser devidos à sua capacidade vasoconstrictora, concluímos, à luz dos nossos resultados nas artérias estudadas, que é pouco provável que os triptanos causem acidentes isquémicos graves em indivíduos saudáveis, nomeadamente os triptanos da segunda geração que demonstraram ter uma capacidade contráctil significativamente inferior ao sumatriptano, quer a nível de vasos sanguíneos centrais, quer a nível de vasos sanguíneos periféricos.
4. Os valores de  $CE_{50}$  calculados das nossas experiências são superiores às concentrações plasmáticas terapeuticamente eficazes utilizadas na prática clínica, sendo pouco provável que os triptanos

provoquem uma vasoconstrição clinicamente relevante na ausência de doença vascular, o que se pode traduzir numa maior segurança cérebro e cardiovascular da segunda geração de triptanos.

5. Concluimos ainda que triptanos de diferentes gerações parecem ter basicamente e funcionalmente o mesmo perfil farmacológico, sendo de facto as suas características farmacocinéticas ou o seu perfil de tolerabilidade, os factores a ter em conta aquando das decisões terapêuticas.
6. Os nossos resultados na artéria basilar e na artéria uterina sugerem a presença, pela sua funcionalidade, tanto do subtipo de receptor 5-HT<sub>1B</sub> como do subtipo 5-HT<sub>1D</sub>, o que foi corroborado pelos resultados dos nossos estudos moleculares (técnica de *Western blot*), nos quais foram detectadas as proteínas de ambos os subtipos de receptores em ambos os vasos sanguíneos, e pelos resultados dos nossos estudos imunohistoquímicos, com os quais foi possível localizar estes subtipos de receptores em células musculares lisas da túnica média. Daqui se conclui que deve haver alguma reserva ao considerarem-se os receptores 5-HT<sub>1B</sub> o único subtipo de receptores 5-HT<sub>1</sub> a mediar a resposta contráctil a triptanos, tanto em vasos sanguíneos centrais como periféricos, com base maioritariamente em estudos moleculares.
7. Não podemos excluir a possibilidade da intervenção de outro subtipo de receptores 5-HT<sub>1</sub> na resposta contráctil da artéria basilar e da artéria uterina aos triptanos, para além dos subtipos 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, uma vez que se observou uma resposta contráctil residual ao sumatriptano na presença da concentração de 10 µM de BRL 15572, na qual este se comportará como um antagonista não selectivo 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

8. Para além da cranioselectividade dos triptanos, os resultados obtidos sugerem que nas artérias cerebral média e basilar (artérias centrais) o receptor serotoninérgico predominante é dos subtipos 5-HT<sub>1B/1D</sub>, enquanto que na artéria uterina (artéria periférica) é do tipo 5-HT<sub>2</sub>, para o qual os triptanos não aparentam ter afinidade.
9. Verificou-se que a contracção da artéria cerebral média induzida pelo sumatriptano é mediada por um receptor não 5-HT<sub>1B/1D</sub> dado que não se observou qualquer alteração do respectivo efeito contráctil na presença da concentração de 10 µM de BRL 15572, na qual este se comportará como um antagonista não selectivo 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Parece-nos importante a identificação futura deste receptor, que não é 5-HT<sub>1B/1D</sub> nem 5-HT<sub>2</sub>, e que pode constituir um novo alvo para o desenvolvimento de novos fármacos destinados ao tratamento agudo da enxaqueca.
10. O facto de se ter verificado na artéria uterina, mas não nas artérias basilar e cerebral média, um fenómeno de taquifilaxia ao efeito contráctil induzido pelos triptanos, mediado pelos receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, constitui um factor adicional de segurança, no que diz respeito aos efeitos adversos cardiovasculares descritos para este grupo de fármacos, resultantes da vasoconstrição concomitante que induzem, e que é, a nível cerebral, fundamental para a sua eficácia clínica na enxaqueca, como apontam as mais recentes evidências clínicas.
11. O estudo de mecanismos adicionais como a taquifilaxia, que poderão condicionar a resposta contráctil de vasos sanguíneos periféricos aos triptanos, independentemente da contracção induzida por estes fármacos ser mediada por receptores do subtipo 5-HT<sub>1B</sub> ou do subtipo 5-HT<sub>1D</sub>, parece-nos determinante para a compreensão da

acção vasoconstrictora dos triptanos, tanto a nível periférico como a nível central.