



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mónica Sofia Gonçalves Gaspar

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O papel do CGRP na enxaqueca” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Sousa e da Professora Doutora Sónia Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mónica Sofia Gonçalves Gaspar

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O papel do CGRP na enxaqueca”
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da
Dra. Ana Sousa e da Professora Doutora Sónia Santos
apresentados à Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2020

Eu, Mónica Sofia Gonçalves Gaspar, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013143214, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O papel do CGRP na enxaqueca” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de julho de 2019.

Mónica Sofia Gonçalves Gaspar

(Mónica Sofia Gonçalves Gaspar)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, à minha família que me acompanhou em toda esta etapa da minha vida, principalmente aos meus pais que se disponibilizaram a deixar-me seguir o meu sonho e realizar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, após já ter realizado a Licenciatura em Farmácia Biomédica.

A toda a equipa da Farmácia Soure, que me acolheram com todo o carinho e disponibilidade para me ensinarem, fazendo que com eu me sentisse em casa.

À minha orientadora, Professora Doutora Sónia Santos, que aceitou o meu convite e a minha proposta de toma para a monografia, dado sugestões de novos alvos terapêuticos poderia abordar.

Ao meu namorado, por todo o apoio e ajuda.

A todos os meus amigos, em particular às minhas colegas da anterior licenciatura, Alana, Cristiana e Flávia, e ao Luís Miguel que nunca me deixaram desistir nos meus momentos em que me encontrava mais desanimada.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio

Resumo	8
Abstract	8
Abreviaturas.....	9
Introdução	10
Análise SWOT.....	11
Forças.....	11
Fraquezas.....	17
Oportunidades	18
Ameaças.....	20
Caso Prático I.....	22
Caso Prático II.....	23
Conclusão.....	24
Bibliografia	25
Anexos	26
Anexo 1 – Manipulado de Solução Desinfetante.....	26
Anexo 2 – Lista da Medicação de Utente do Serviço de Dispensa de Medicamentos Semanal.....	31
Anexo 3 – Folha de Registo do Serviço de Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	32

Parte II – Monografia

Resumo	34
Abstract	35
Abreviaturas.....	36
Introdução	37
Breve contextualização histórica.....	39
Fisiopatologia da enxaqueca	41
Tratamentos clássicos da enxaqueca.....	45
Medicamentos não específicos usados no tratamento agudo	45
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos	45
Antieméticos	46
Antipsicóticos	46
Medicamentos específicos usados no tratamento agudo	47

Triptanos	47
Medicamentos usados na prevenção de crises	48
Antagonistas dos recetores β -adrenérgicos.....	48
Antidepressivos tricíclicos	49
Antagonistas dos canais de cálcio	49
Anticonvulsivantes.....	49
Modeladores do Sistema Renina-Angiotensina	50
Toxina botulínica	50
Novos tratamentos para a enxaqueca	52
Anticorpos monoclonais.....	54
Eptinezumab	54
Erenumab.....	54
Fremanezumab.....	55
Galcanezumab	56
Antagonistas dos recetores do CGRP.....	57
Atogepant	58
Ubrogepant	58
Rimegepant.....	58
Desvantagens do bloqueio crónico do CGRP	59
Desenvolvimento de agonistas do recetor 5-HT _{1F}	60
Conclusão.....	61
Bibliografia	64

Índice de Figuras

Parte II – Monografia

Figura 1 – Mecanismo da enxaqueca com base na vasodilatação e libertação de peptídeos, local onde estes exercem os seus efeitos e respetivas consequências da mesma no organismo humano.....	42
Figura 2 – Resumo dos alvos farmacológicos dos tratamentos para a enxaqueca.	59

Índice de Tabelas

Parte II – Monografia

Tabela I – Anticorpos disponíveis para o tratamento e prevenção da enxaqueca, forma de administração e dados farmacocinéticos	57
---	----

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Resumo

O estágio curricular final é a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, servindo para pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso e abrindo também aos estagiários uma perspectiva de como é o trabalho de um farmacêutico no contexto da farmácia comunitária. No nosso país ainda existe muito a ideia que este só faz a dispensa de medicamentos e irei com este relatório tentar desmistificar um pouco essa ideia.

Serve o presente relatório de estágio para fazer uma análise SWOT do mesmo, analisando os pontos fortes (*Strenghts*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Palavras-chave: Estágio; Farmácia Soure; Aprendizagem; SIFARMA®

Abstract

The final curricular internship is the last stage of the Integrated Master's in Pharmaceutical Sciences, allowing to put into practice the knowledge acquired over the five years of the course and also opening up to the trainees a perspective of how a pharmacist's work is like in the context of community pharmacy. In our country there is still the idea that it only dispenses medication and I will try to demystify that idea a little with this report.

The purpose of this internship report is to make a SWOT analysis of it, analysing strengths, weaknesses, opportunities and threats.

Keywords: Internship; Soure Pharmacy; Learning; SIFARMA®

Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CNP – Código Nacional do Produto

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*, Doença por Coronavírus 2019

DCI – Denominação Comum Internacional

FS – Farmácia Soure

Oportunidades, Ameaças

RAMs – Reações adversas medicamentosas

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* - Pontos Fortes, Pontos Fracos,

Introdução

O estágio curricular é o culminar do percurso feito ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, durante o qual podemos pôr em prática os conhecimentos que aprendemos ao longo do mesmo. A nós estudantes é dada a oportunidade de fazer diversos estágios, sendo que todos nós temos de passar pela farmácia comunitária pois é onde são empregados a maioria dos alunos que acabam o curso. Dado ser a área que sempre me entusiasmei mais, optei por fazer o meu estágio todo em farmácia comunitária pois é nesta que, a meu ver, o farmacêutico consegue ter um maior contacto com o público, aconselhando-o, esclarecendo-o e dando-lhe algum apoio e carinho. Isto é algo que muitas vezes é procurado pelo público, principalmente a população mais idosa.

Tive a oportunidade de realizar o meu estágio na Farmácia de Soure, na vila de Soure, de onde sou natural, decorrendo este entre o dia 6 de janeiro de 2020 a 13 de março de 2020 e do dia 4 de maio de 2020 a 2 de julho de 2020, sob a orientação da Dr. Ana Sousa. Esta farmácia conta com a presença de 9 colaboradores, 5 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia, 1 técnica auxiliar de farmácia e uma técnica de limpeza.

Serve este relatório de estágio para fazer uma análise SWOT do meu estágio, analisando os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Aprendizagem por etapas;• Localização, horário de funcionamento e instalações da farmácia;• Filosofia Kaizen;• Farmácia altamente tecnológica;• SIFARMA2000® e nova versão do SIFARMA®;• Preparação de medicamentos manipulados;• Produtos de uso veterinário;• Gamas e campanhas de dermocosmética.	<ul style="list-style-type: none">• Nomes comerciais;• Receitas manuais;• Puericultura;• Notificação de RAMs.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Serviços de nutrição, podologia e audiologia;• Frequência de formações;• Serviço de preparação individualizada da medicação;• Introdução do Serviço de Entrega de Medicamentos Hospitalares.	<ul style="list-style-type: none">• Existência de outras farmácias nas proximidades;• Medicamentos esgotados;• Pandemia do COVID-19.

Forças

Aprendizagem por etapas

Ao contrário do que a maioria da população acha, o trabalho numa farmácia comunitária não se prende apenas com a dispensa de medicamentos, havendo um grande esforço por parte da equipa para que os medicamentos cheguem o mais rapidamente possível e nas melhores condições aos utentes. Assim, existe um esforço enorme desde a receção de encomendas, conferir o prazo de validade dos produtos e proceder ao armazenamento dos mesmos.

No meu primeiro mês de estágio mantive as funções de “*backoffice*”, tarefas essas fundamentais para o funcionamento da farmácia. Comecei por dar entrada das encomendas, sendo que na FS existem 4 fornecedores principais de medicamentos e outros produtos; a Plural, Empifarma, Alliance Healthcare e VM unipessoal. Nesta tarefa tinha de ter em atenção ao número de embalagens, prazo de validade, preço destes e margem da farmácia. Após a

entrada dos mesmos, eram etiquetados aqueles que necessitavam de etiqueta com o preço e arrumados no seu respetivo lugar, podendo estes ser expostos na área de atendimento da farmácia, guardados no *robot* (que nos facilita a gestão e organização dos medicamentos e produtos de saúde) ou guardados no armazém. Também me foi mostrado como se fazem as encomendas diárias e instantâneas aos fornecedores e como se trata dos pedidos dos medicamentos esgotados. Este período também serviu para aprender a fazer as quebras dos produtos, auditorias e acertos de *stocks*, tarefas fundamentais para uma gestão correta dos medicamentos, garantindo que quando se está ao balcão no atendimento, ao consultar os *stocks* no computador, possamos ter uma informação correta para prestar ao utente.

Durante os meus três primeiros meses de estágio participei no controlo de validades. Com o controlo das validades é possível ter a certeza de que tudo o que está na farmácia se encontra em condições de ser dispensado aos utentes. Para a realização desta tarefa é emitida pelo SIFARMA[®], uma lista com os produtos que vão brevemente expirar a validade e de seguida são recolhidos todos os produtos da lista para avaliar se a validade que se encontra no computador é a real validade do produto ou não. Se a validade inserida no programa for diferente da validade do produto, esta é corrigida, mas se esta for a real é mantida e caso se esteja a aproximar a data em que o produto expira, este é devolvido para o fornecedor ou feita quebra do mesmo. Os produtos/medicamentos que se encontram no *robot* têm a sua validade controlada de forma diferente. Insere-se no *robot* o mês até ao qual se querem retirar os produtos do mesmo e este dá saída de todos os que apresentam prazo de validade inferior ao colocado. Este é conferido para ver se é mesmo inferior e caso seja, o processo é o mesmo que para os produtos que não estão no *robot*, ou seja são devolvidos ao fornecedor. Os que apresentam uma validade maior são reintroduzidos no *robot*, com a validade correta.

A partir do segundo mês de estágio passei para o atendimento ao público, inicialmente com o apoio dos colaboradores da farmácia. O contacto com o público ao início não é fácil pois estando numa vila, onde temos uma população envelhecida, algumas pessoas não são tão recetivas aos estagiários, tendo alguma dificuldade em expor as suas dúvidas/problemas aos mesmos. É aqui que temos mais hipótese de colocar em prática os conhecimentos que aprendemos na faculdade, podendo aconselhar os utentes, principalmente quando estes nos colocam um problema que desejam ver resolvido e não apresentam receita médica. Também é necessário conhecimento do programa informático (neste caso SIFARMA[®]), de forma a atendermos o utente com a eficiência desejada.

Localização, horário de funcionamento e instalações da farmácia

A Farmácia Soure (FS) localiza-se no centro da vila, o que é uma vantagem dado que as pessoas quando vão tratar dos seus assuntos, como ir ao banco, têm a farmácia ali perto para poder comprar os medicamentos ou outros produtos de saúde e bem-estar que precisem. Anteriormente esta teve outra localização, num local muito perto, mas acabou por se mudar, para um edifício remodelado, onde passou a ter mais espaço de atendimento ao público, com maior exposição e permitiu instalar o *robot* que atualmente existe na farmácia e facilita muito o trabalho de todos os profissionais de saúde. Para além de uma ampla zona de atendimento, a FS também possui 3 gabinetes do utente que permitem a realização de consultas (como é o caso das de nutrição) em simultâneo com a realização de testes bioquímicos, como é a medição do colesterol e da glicémia, e a medição da pressão arterial.

A FS encontra-se disponível para todos os utentes das 8:30 às 20h, sendo que na semana de serviço está aberta das 8:30 às 22h. Durante a noite encontra-se em regime de disponibilidade telefónica, em que o utente se precisar liga e um funcionário se desloca à farmácia para o atender. Este horário permite as pessoas aceder à mesma, mesmo trabalhando, dado que esta se encontra aberta quase 12 horas por dia. Para que tal seja possível, os colaboradores da mesma tem horários rotativos.

Filosofia Kaizen

A FS adaptou há algum tempo a filosofia Kaizen, que permite uma maior organização e autonomia de todos os colaboradores da mesma. Esta filosofia consiste numa melhoria contínua diária a vários níveis, quer a nível da arrumação de todo o espaço da farmácia, quer na realização das tarefas diárias, o que possibilita a realização dos serviços prestados aos utentes de uma forma mais rápida e eficaz. Relativamente à arrumação do espaço, em vários locais se encontram coladas fotos dos objetos que devem estar naquele espaço, o que facilita a arrumação do mesmo, dado que alguém novo que chegue há farmácia não precisa de perguntar onde se arruma determinado objeto, basta olhar e vê onde este deve de ser arrumado ao ver a foto do mesmo. Já em relação às tarefas, estas são rotativas por todos os colaboradores, de forma a que todos saibam executar todas as tarefas, havendo um quadro na farmácia onde estão as tarefas que são mensalmente executadas pelas pessoas. Assim, se por algum motivo um dos colaboradores se tiver de ausentar, os outros conseguem cumprir com aquela tarefa.

Esta filosofia também estabelece que sejam realizadas pequenas reuniões todos os dias, de modo a se corrigirem algumas falhas, decidir novas estratégias e melhorar o trabalho de todos. Quando estas eram realizadas havia sempre um colaborador que ficava de prevenção ao balcão, para que os utentes que chegassem à farmácia fossem atendidos, sem ter de esperar pelo fim da reunião. Considero uma estratégia de organização bastante interessante e útil, que poderia ser implementada em várias áreas, com o objetivo de melhorar o serviço prestado aos utentes.

Farmácia altamente tecnológica

A FS possui no andar superior um *robot* da GLITT no qual se encontra armazenada a maioria dos medicamentos e alguns produtos de saúde. Isto facilita o trabalho de todos os colaboradores da farmácia, dado que este arruma sozinho, sendo apenas necessário introduzir o Código Nacional do Produto (CNP) do produto ou medicamento no *robot* e a respetiva data de validade e este coloca-o onde achar mais adequado e de forma a poupar espaço. Aquando do atendimento, o *robot* também é muito útil, bastando introduzir no computador o atalho “Ctrl +Z” no caso do estarmos a trabalhar no SIFARMA2000®, e “Ctrl + Shift +R” no novo SIFARMA® e o que desejamos desce pela espiral, não sendo necessário dispendermos tempo à procura do produto. Durante o meu estágio tive a oportunidade de aprender a funcionar com o *robot*, não apenas no armazenamento e dispensa de produtos, mas também na eliminação de erros do mesmo, gestão do seu espaço e controlo do prazo de validades dos produtos armazenados no seu interior.

Também se encontra disponível na farmácia uma máquina de “Cashlogy”, que facilita o atendimento, pois basta indicar no computador que o pagamento é em dinheiro e em seguida colocar o mesmo na máquina, que esta o conta e faz automaticamente o troco, poupando assim tempo no atendimento e diminuindo os enganos aquando da realização do troco.

SIFARMA2000® e nova versão do SIFARMA®

Tal como a maioria das farmácias, a FS possui o SIFARMA2000® como sistema informático para receção de encomendas, atendimento dos utentes, gestão de *stocks* e todos as outras inúmeras tarefas que este nos permite realizar. No entanto, a FS é uma das farmácias que se encontra a testar o novo SIFARMA®, sendo das poucas que o faz tendo um *robot*. Este novo programa permite fazer atendimento e gestão de encomendas e reservas, mas apresenta

ainda alguns erros que devem de ser corrigidos e para tal, serve a colaboração desta farmácia. Ao testar o mesmo e ao observar os erros, reporta-os à GLITT, empresa que cria e faz manutenção do mesmo, para que os erros possam ser corrigidos e que daqui a uns tempos possa ser lançado para todas as farmácias do país, substituindo assim o SIFARMA2000®. O novo SIFARMA® apesar dos erros que apresenta é mais intuitivo e na minha opinião mais fácil usar pois não é necessário saber todos os comandos, como no SIFARMA2000®. Permite ainda separar as faturas por utente no mesmo atendimento, o que nos é solicitado várias vezes e que o SIFARMA2000® não nos permite fazer.

Considero uma vantagem, ter tido a oportunidade de contactar com os dois sistemas, estando assim preparada para o atual programa informático, mas também já apta para realizar algumas tarefas no sistema que no futuro vigorará em todas as farmácias que usam os sistemas informáticos da GLITT.

Preparação de medicamentos manipulados

Segundo o Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril de 2004, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo estes preparados na farmácia quando a indústria não é capaz de atender a algumas necessidades especiais, como é o caso de doentes pediátricos e de populações especiais que tenham as suas farmacocinéticas alteradas¹. Com o passar dos anos, a preparação de medicamentos manipulados tem sido cada vez menor graças a uma melhor resposta da indústria farmacêutica.

Dada a pandemia de COVID-19 e o facto da indústria farmacêutica não ter tido capacidade de resposta a todos os pedidos de desinfetante de mãos, tivemos de produzir no laboratório da farmácia desinfetantes para dar resposta às necessidades da população, segundo a circular que nos foi enviada pela Associação Nacional de Farmácias (ANF). Este era preparado com álcool isopropílico ou etanol 96°, peróxido de hidrogénio, glicerina e água purificada, sendo que a certa altura foi difícil começar a encontrar as matérias primas para a preparação do mesmo (Anexo I).

Considero bastante útil ter tido a oportunidade de preparar manipulados, pois ao contrário do que achava, a preparação dos mesmo não se cinge apenas a seguir os passos e as quantidades, sendo necessário realizar a ficha do manipulado, fazer o rótulo e rotular o produto e calcular o preço do manipulado.

Produtos de uso veterinário

A FS fica inserida numa vila onde a maioria dos utentes são agricultores e têm os seus animais, tanto de companhia, como para alimentação. Assim, somos várias vezes abordados no sentido de esclarecer as dúvidas e indicar o melhor produto/ medicamento veterinário, o que me deu um conhecimento maior da quantidade de fármacos que existem para veterinária e as suas respetivas aplicações, alguns não lecionados nas aulas da faculdade.

Ao longo do período de estágio fui várias vezes abordada no sentido de dispensar a vacina MIXOHIPRA para a prevenção da mixomatose dos coelhos², sendo que as pessoas vulgarmente pediam a “injeção para a moléstia dos coelhos” e também PG600 para a indução do estro em suínos do sexo feminino, explicando eu sempre que neste caso tinham um pó que era um liofilizado e um solvente, tendo os utentes de dissolver o pó no solvente para posteriormente se fazer a administração no animal³. Estes dois medicamentos são exemplo de produtos de uso veterinário que não tinham sido lecionados na faculdade, contribuindo desta forma o estágio para um maior conhecimento destes produtos.

Gamas e campanhas de dermocosmética

Estando a FS inserida num meio rural com uma população mais envelhecida e de classe média-baixa, os produtos de dermocosmética não são aqueles que têm maior rotação na farmácia. Ainda assim são procurados por algumas pessoas mais jovens da comunidade, que normalmente explicam o que querem melhorar na sua pele ou o problema que querem ver solucionado. Sabendo que os utentes não têm muitas vezes possibilidade de comprar produtos de gamas mais caras, a FS tem ao dispor dos utentes e profissionais que lá trabalham, uma variedade de produtos de dermocosmética mais acessíveis, entre eles a Avène[®], La Roche Posay[®], Vichy[®], Eucerin[®] e Klorane[®], que frequentemente têm promoções, tanto dos laboratórios como do cartão das Farmácias Portuguesas. Muitas vezes são aconselhadas as gamas em promoção de modo a que o utente possa ver a sua necessidade atendida a um preço apetecível. O utente tem assim a possibilidade de experimentar o produto a um preço promocional e se gostar do mesmo fideliza-se a este e numa próxima visita pode levar o produto, mesmo este não estando em promoção.

Fraquezas

Nomes comerciais

Sem dúvida que uma das dificuldades com que me deparei mais vezes ao longo do estágio foi associar o nome comercial à denominação comum internacional (DCI), dado que na faculdade os fármacos nos são ensinados por DCI. Ao consultar o histórico do utente para saber que laboratório é habitual este levar, quando aparecia o nome comercial, algumas vezes não conseguia associar imediatamente ao nome que estava na receita, pois atualmente estas são prescritas por DCI, levando a que eu demorasse um pouco mais no atendimento do utente.

Receitas manuais

Este tipo de receita já poucas vezes aparece na farmácia. No aviamento destas receitas temos de ter bastante atenção a vários pormenores sem os quais a receita não é validada, sob pena de ser devolvida à farmácia sem o estado fazer a comparticipação dos medicamentos dispensados ao utente. Entre os pormenores a ter em conta destaca-se a presença do símbolo dos 40 anos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) na parte superior da receita, se tem vinheta do médico e a sua assinatura, o nome e número de beneficiário do utente, se a razão para a exceção de prescrição manual estava assinalada e a data em que foi prescrita a receita, tendo esta a validade de um mês após a sua prescrição pelo médico.

Aquando da dispensa dos medicamentos indicados na receita, outra coisa que também tive dificuldades foi em perceber a caligrafia de alguns médicos, sendo que notei que os meus colegas com a experiência que já têm, mais facilmente sabiam o que era prescrito na receita. Em casos em que tinha dúvida em relação ao tamanho da caixa a ser dispensada, por esta não ser indicada pelo médico ou por não ser legível, a opção adotada foi sempre a mais pequena.

Puericultura

Como já foi referido, a maioria dos utentes da FS são pessoas de idade mais avançada. No entanto existem ainda algumas pessoas jovens com filhos pequenos e algumas grávidas a deslocar-se à farmácia, mas na sua maioria já sabem o que desejam adquirir, fazendo normalmente poucas perguntas acerca dos produtos para bebés e crianças e perguntando simplesmente se temos aquele produto específico. Isto leva a que pouco aconselhamento seja feito pelos colaboradores em relação aos produtos de puericultura, pelo que sinto que nesta

área não tive possibilidade de aplicar os conhecimentos que me foram transmitidos na faculdade, nem de evoluir e apreender mais relativamente à mesma.

Notificação de RAMs

Durante todo o período em que decorreu o meu estágio, não ocorreu nenhuma situação em que algum utente nos tivesse contado algum efeito que nos pudesse levar a pensar que tinha sido causado pela toma de algum medicamento ou uso de algum produto. Considero que o facto de tal não ter acontecido (apesar de ter um lado bom, pois significa que cada vez ocorrem menos efeitos secundários) constitui um ponto fraco, pois não tive a oportunidade de fazer ou ver algum dos meus colegas a fazer a notificação, o que me leva a um desconhecimento do processo da como as notificações são realizadas.

Oportunidades

Serviços de nutrição, podologia e audiologia

Na FS estão ao serviço dos utentes outros serviços para além dos testes bioquímicos e medição da pressão arterial, que acontecem na maioria das farmácias e que tive oportunidade de executar, pondo em práticas conhecimentos adquiridos nas aulas laboratoriais da faculdade. Aqui existem também consultas de nutrição, podologia e audiologia, o que nos permite saber mais sobre estes temas, conhecer melhor os produtos que temos ao nosso dispor para cada uma destas situações específicas e conhecer também melhor os nossos utentes, sabendo as necessidades específicas destes. Por exemplo, ao saber que um paciente costuma ir à consulta de audiologia, sabemos que este tem problemas de audição e assim podemos e devemos adequar melhor o nosso tom e articulação das palavras, de modo a que o utente nos compreenda e seja atendido da melhor maneira possível.

Frequência de formações

Durante o meu período de estágio foi-me dada a oportunidade, por parte da farmácia, de participar em várias formações nas mais diversas áreas em que um farmacêutico pode atuar, sendo algumas realizadas na própria farmácia e outras no exterior.

Essas formações contribuíram para conhecer melhor alguns produtos de saúde e bem-estar que existem na farmácia, assim como cosméticos e informação em saúde pública, o que

me ajudou para conseguir aconselhar melhor os utentes. Entre estas formações estão: a PharmaNord® com os seus produtos para as doenças articulares, formação da ANF sobre o lançamento da marca Patta® para animais, formação sobre o COVID-19, numa altura em que se estava ainda longe de imaginar a situação em que o país iria ficar, o laboratório Velvetvit® sobre alguns dos seus produtos, a PharmaNord® sobre os produtos da gama Bioactive e a Pierre Fabre sobre os lançamentos/produtos reformulados da Avène®, Klorane® e Elancyl®.

Serviço de preparação individualizada da medicação

Na FS existe o serviço de preparação individualizada da medicação, sendo que os utentes que aderem ao mesmo pagam apenas 1.5€ para que a farmácia lhes prepare para a semana a medicação, numa caixa em que é separada a medicação por dias e horas da toma. A FS organiza também as receitas destes mesmo utentes, alertando para a validade das mesmas e indicando quais os medicamentos que precisam de ver renovada a sua prescrição.

Considero uma oportunidade poder estagiar numa farmácia com este serviço, que me permite conhecer melhor os padrões de prescrição dos médicos e também permite pôr em prática os conhecimentos adquiridos na faculdade em relação à revisão da prescrição por parte dos médicos, pois ao olhar para as receitas dos mesmos com mais atenção do que quando se faz um atendimento, e perceber quando a prescrição era feita por diferentes médicos, devido à existência na terapêutica do utente de vários fármacos para o mesmo fim, e quando existiam fármacos utilizados para tratar efeitos secundários de outros medicamentos introduzidos na terapêutica do utente (Anexo 2).

Introdução do Serviço de Entrega de Medicamentos Hospitalares

Na sequência da pandemia de COVID-19 e na tentativa de evitar a deslocação aos hospitais, avançou-se a nível nacional com a entrega de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias, uma ideia que já era discutida há algum tempo por ser mais confortável ao utente, mas que só avançou nesta altura.

A FS aderiu a este serviço, em que os utentes apenas têm de pedir ao hospital que este envie o medicamento para a farmácia e os colaboradores da farmácia ao receberem o mesmo, informam o utente pelo telefone que o seu medicamento hospitalar se encontra na FS e que se pode deslocar à mesma para o levantar.

Quando o utente se deslocava à farmácia para levantar o seu medicamento, era realizado o registo no SIFARMA2000® e enviado um e-mail para a linha de apoio farmacêutico a confirmar que o processo tinha sido concluído (Anexo 3).

Vários dos utentes da FS aderiram a este novo serviço, sendo que os mesmo se demonstraram satisfeitos, principalmente por não terem de se deslocar à cidade para fazer o levantamento do mesmo, poupando assim o tempo e dinheiro associados às deslocações.

Considero a introdução deste serviço uma excelente oportunidade de aproximar o farmacêutico do utente, bem como uma significativa medida de prevenção da transmissão de doenças infecciosas como o COVID-19, dado que os hospitais são fortes focos de contaminação e um auxílio a quem tem dificuldades de deslocação aos hospitais, sendo eu da opinião que os farmacêuticos deveriam ser remunerados por este serviço.

Ameaças

Existência de outras farmácias nas proximidades

A vila de Soure, apesar de ser pequena, tem três farmácias, fazendo com que tenhamos de ter algumas estratégias para que os utentes escolham ir à nossa e não a uma das outras. Uma das dificuldades com que me deparei foi o facto de utentes que foram a outra farmácia levantar alguns medicamentos com as receitas eletrónicas, principalmente os mais idosos, e as quantidades no papel da guia de tratamento não foram atualizadas, pensado os utentes que tem medicamentos ainda por levantar e nós ao fazer a leitura da mesma, reparamos que já não, o que se torna muito difícil explicar aos utentes, pois eles insistem que na guia de tratamento diz que ainda tem aqueles medicamentos, não querendo aceitar o que estamos a dizer. Para tentar contornar esta questão, na FS está implementada como política, ao fazer a dispensa de medicamentos de uma receita, atualizar as quantidades na guia de tratamento, tentando fidelizar os utentes à nossa farmácia, para que este tipo de situações não aconteça.

Medicamentos esgotados

Ao longo do meu estágio deparei-me com a existência de vários medicamentos esgotados, como o Ben-u-ron xarope. Posteriormente, devido à pandemia de COVID-19, muitos portugueses afluíram às farmácias com medo de ficarem sem acesso à sua medicação habitual, o que fez com que muitos outros medicamentos esgotassem.

É necessário um grande esforço e coordenação de todos os colaboradores para uma gestão ótima dos *stocks*, na tentativa de que nenhum medicamento falte aos utentes. Muitas vezes não é fácil explicar esta situação aos utentes e estes acabam por não ser compreensivos com a mesma tentando ir procurar noutra farmácia, pois não querem substituir o mesmo por outro com o mesmo princípio ativo, mas doutro laboratório.

Pandemia do COVID-19

Dada a pandemia do COVID-19 que assolou Portugal e todo o Mundo, por prevenção e ordens da faculdade, todos os alunos deixaram de poder frequentar os seus estágios, de modo a se protegerem a si e as suas famílias.

Sendo a farmácia um local que não pode fechar a sua atividade, por ser um serviço essencial, e onde todos os dias há contacto com pessoas eventualmente infetadas, considero a decisão da faculdade sensata, embora reconheça que me prejudicou o estágio. Esta suspensão temporária do estágio também me roubou a hipótese de ajudar na farmácia, numa altura em que alguns dos colaboradores tiveram de se ausentar para ficarem com os filhos em casa de quarentena.

Mas como em todas as épocas difíceis, podemos retirar algo positivo, sendo que neste período pude realizar o programa FIT da ANF, evoluindo assim os meus conhecimentos, para trabalhar na farmácia de oficina.

Caso Prático I

Um utente, do sexo masculino, com idade superior a 70 anos dirigiu-se à farmácia acompanhado pela sua esposa, na tentativa de procurar ajuda farmacêutica para a resolução de uma situação que o incomoda já há vários dias.

Este refere que se encontra há vários dias com hemorróidas e que já se tinha dirigido na semana anterior a outra farmácia, embora não tenha tido sucesso com a terapêutica aconselhada. Questionei o utente em relação ao que tinha sido recomendado na outra farmácia à qual se dirigiu, ao que o utente me mostrou os produtos que lhe foram indicados; um suplemento alimentar com função de facilitar a circulação venosa, “FitoroiD Cápsulas” e um creme para aplicação no local com propriedades anti-inflamatórias e anestésicas, o “Procto-Glyvenol”.

Expliquei ao utente que se encontrava bem aconselhado mas dado que não sentia melhorias aconselhei a troca por um outro produto para aplicação local, uma pasta cutânea “Hemofissural” com as mesmas propriedades que o creme anterior, mas que por ser uma pasta acaba por aderir melhor ao local onde vai fazer a sua ação e aí permanecer mais tempo. Também recomendei que continuasse a fazer o suplemento alimentar que lhe tinham aconselhado na outra farmácia e de modo a complementar a terapêutica, fazendo *cross-selling*, aconselhei também uma solução de lavagem da zona perianal, com uma ação emoliente.

Salientei a necessidade do utente em fazer uma alimentação equilibrada, evitando as comidas picantes que podem piorar a situação, bem como outras medidas não farmacológicas, como criar hábitos de evacuação das fezes e banhos de assento com água tépida para aliviar o desconforto causado. Destaquei ainda, o facto de ter de recorrer a uma consulta médica, caso esta situação não se resolvesse.

Passado uma semana, o mesmo utente dirigiu-se à farmácia e comentou que já se encontrava melhor, tendo sido a sua situação resolvida.

Caso Prático II

Uma jovem utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia com vista a solucionar um problema que a afetava há algum tempo e que tinha piorado nos últimos dias, devido ao calor que se fazia sentir.

Esta mostrou o seu pé onde se observava uma micose em estado bastante avançado (dando a sensação de que a utente teria coçado o local devido ao prurido, facto que esta negara). A unha do dedo mindinho da utente também demonstrava a presença de um fungo, sendo que a utente referiu que já tinha usado um verniz de tratamento, mas que este acabara já há algum tempo, motivo pelo qual não continuara com o tratamento da unha, tal como é recomendado.

Aconselhei a aplicação tópica do creme “Trosyd” duas vezes por dia, sendo que recomendei também, de modo a complementar a terapêutica e fazendo *cross-selling*, a lavagem da zona afetada com a espuma cutânea “Betadine”. Expliquei também as medidas não farmacológicas que a utente deveria adotar para ajudar na recuperação como o uso de sapatos abertos para evitar a humidade na zona pelo suor, evitar coçar a zona afetada e elucidei também sobre o facto de que deveria usar uma toalha só para si e para aquela zona, dado que a micose é uma infeção contagiosa e só pode transmitir por partilha de objetos contaminados. Referi à utente que também era importante o tratamento da unha afetada, sugerindo para esse efeito a aplicação tópica do verniz de tratamento “Locetar EF”. Este apenas tem de ser aplicado uma vez por semana após se lavar e limar a unha no local afetado.

A utente aceitou a minha recomendação e levou o verniz de tratamento, alertada para o facto de que o tratamento terá de ser realizado durante vários meses, para que a unha cresça saudável.

Conclusão

O estágio curricular é o consolidar e pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso, sendo a última etapa para o realizar do meu sonho de ser farmacêutica e de contribuir para ajudar a população na sua saúde. Tenho desde já que agradecer a toda a equipa de profissionais que me acolheu de braços abertos, sendo que todos demonstraram uma grande disponibilidade em me ensinar e aconselhar. É de louvar o bom ambiente e o espírito de entreajuda que existe entre todos, não tendo dúvidas que escolhi o melhor sítio para realizar o meu estágio.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de perceber a forte ligação que existe entre o utente e o farmacêutico. Muitos procuram-nos não só para dispensa dos medicamentos e aconselhamento farmacêutico, mas também para desabafarem ou ouvirem uma palavra amiga. Muitas pessoas antes de irem ao médico passam pela farmácia na tentativa de solucionarem o seu problema, sem terem de estar muito tempo à espera para serem atendidos pelo médico. Assim, posso concluir que a profissão farmacêutica é da máxima importância para a população em geral, apesar de quando se fala em profissionais da saúde, não sermos os que são mais recordados.

Sinto que em todos os dias deste tempo de estágio aprendi algo novo e embora sabendo que o trabalho em farmácia de oficina não passa apenas pelo atendimento ao balcão, estava longe de imaginar as inúmeras tarefas que são realizadas no “*backoffice*”.

Todo o processo da vida é uma aprendizagem, nunca nos podemos esquecer que seremos eternamente estudantes.

Bibliografia

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de Abril. **Diário da República**. 95 (2004) 2439–2441.
2. **Resumo das características do medicamento - Mixohipra**. VETERINÁRIA, Direção Geral De Alimentação E. 2015, 1–15 p.
3. **Resumo Das Características Do Medicamento -PG 600**. VETERINÁRIA, Direção Geral De Alimentação E. 2019, 1–16 p.

Anexos

Anexo I – Manipulado de Solução Desinfetante

A. Instruções para a preparação da Solução antisséptica de base alcoólica

DESINFETANTES E ANTISSÉTICOS

Perante a dificuldade no acesso a produtos de base alcoólica para higiene de mãos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a [produção local](#). As formulações recomendadas apresentam 80%(V/V) de etanol ou 75%(V/V) de álcool isopropílico.

FÓRMULA SABA A	1 Litro
Etanol 96º, puro	833,3 ml
Peróxido de Hidrogénio 3%	41,7 ml
Glicerina, pura (≥ 98%)	14,5 ml
Água Purificada*	Qbp 1000 ml

* OMS recomenda água estéril, a qual não estando disponível pode ser substituída pela água purificada

FÓRMULA SABA B	1 Litro
Álcool isopropílico 99,8%	751,5 ml
Peróxido de Hidrogénio 3%	41,7 ml
Glicerina, pura (≥ 98%)	14,5 ml
Água Purificada*	Qbp 1000 ml

in [Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations](#)
[Handrub Formulations](#) (World Health Organization, 2010)

PREPARAÇÃO DA SABA NA FARMÁCIA

Usar luvas, máscara e óculos de proteção; Trabalhar no laboratório em local bem ventilado; Manusear as substâncias com precaução (voláteis, inflamáveis e explosivos);

Material: provetas 50/ 100 ml e 1 L, varetas de vidro, alcoómetro

1. Medir o álcool etílico/ isopropílico para proveta;
2. Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina pura;
3. Homogeneizar com agitação suave;
4. Completar o volume com água purificada e agitar;
5. Proceder ao controlo de qualidade;
6. Embalar e rotular

Prazo: 3 meses, à temperatura ambiente, em embalagem estanque e opaca

EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

O uso de equipamentos de proteção individual, nomeadamente máscaras, de acordo com a Direção-Geral da Saúde, **não é recomendado a pessoas assintomáticas**.

É, não só um gasto desnecessário, como pode criar uma falsa sensação de segurança e, involuntariamente, descuidar a adoção de medidas de etiqueta respiratória e de lavagem das mãos. Por motivos culturais podem existir países e culturas em que o uso de máscara, em doentes assintomáticos, é comum e estas diferenças devem ser respeitadas.

A máscara é recomendada a **profissionais de saúde em contacto com casos suspeitos ou confirmados ou em doentes sintomáticos** (nomeadamente em situações de caso suspeito) devendo, nestas situações, ser usada uma máscara do tipo cirúrgica.

Em qualquer caso, sempre que é dispensada ou utilizada uma máscara cirúrgica, esta deve:

- ser colocada pelo próprio utente;
- ser bem colocada e ajustada, tapando a boca e o nariz;
- ser seguida de uma correta lavagem das mãos, após a colocação.

ANEXOS

- Anexo 1 – Esquema da DGS para a lavagem das mãos com água e sabão
- Anexo 2 - Esquema da DGS para a lavagem das mãos com SABA
- Anexo 3- Fichas de Preparação da SABA (A) e (B)

B. Ficha de Preparação do Manipulado “Solução antisséptica de base alcoólica”

Solução antisséptica de base alcoólica , com etanol

Teor em substância ativa: 1000 ml contém 800 ml de etanol, 1,25 ml de H₂O₂ e 14,5 ml de glicerina

Forma farmacêutica: Solução cutânea

Data de preparação: 09/03/2020

Número do lote:7/20

Quantidade a preparar:5000 ml

Matérias primas	Lote nº/ Validade	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 mL	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Etanol 96°	19/1201 12/2024	Velvet	Europeia	833,3	4166,5 mL	4166,5 mL	Mónica 10.03	AJP 10.03
H ₂ O ₂ 3%	19295 10/2022	Plural	Europeia	41,7	208,5 mL	208,5 mL	Mónica 10.03	AJP 10.03
Glicerina pura	42522 07/2022	Vencilab	Europeia	14,5	72,5 mL	72,5 mL	Mónica 10.03	AJP 10.03
Água purificada	007.2019 06/2021	J.M.S.	Europeia	Qbp 5000mL	552,5 mL	552,5 mL	Mónica 10.03	AJP 10.03

Preparação

	Rubrica do Operador
1. Consultar as fichas de dados de segurança dos constituintes;	Mónica
2. Verificar o estado de limpeza da bancada e do material;	Mónica
3. Medir o etanol 96° para proveta;	Mónica
4. Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina pura;	Mónica
5. Homogeneizar com agitação suave;	Mónica
6. Completar o volume com água purificada e agitar suavemente;	Mónica
7. Proceder ao controlo de qualidade;	Mónica
8. Acondicionar nas embalagens finais e rotular.	Mónica

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco PET

Capacidade do recipiente:5000ml

Operador: Mónica

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação

Conservar na embalagem bem fechada à temperatura ambiente (15 a 25°C)

Operador: Hélmica

Prazo de utilização: 3 meses

Operador: Hélmica

Controlo de Qualidade

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. Características Organolépticas	Solução límpida, transparente e incolor	✓	Hélmica
2. Conformidade com a definição da monografia "Preparações para uso cutâneo" da FP9	Texto "Preparações para Uso Cutâneo" Monografias Formas Farmacêuticas, FP9	✓	Hélmica
3. Quantidade	5000mL (+-5%)	✓	Hélmica
4. Teor Alcoólica	80% (V/V) (+-5%)	✓	Hélmica

Supervisor: Auf

10/3/2020 Aprovado: ✓ Rejeitado:

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
alcoól 96°	250 ml	0,25€	1 ml	0,25/250ml	x 4166,52	x 1,3	= 21,67€
gliceerina	60 ml	0,30€	1 ml		x 72,5	x 1,7	= 7,30€
goma	250 ml	0,43€	1 ml		x 208,50	x 1,6	= 1,33€
água purificada	500 ml	2,15€	1 ml		x 521,50	x 1,6	= 0,18€
					x	x	=
subtotal A							50,78€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacéutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	sol. líquida	100 ml	5,03	x 3	= 15,09€
valor adicional	nao esteril	4900 ml	5,03	x 0,005	= 123,24€
subtotal B					138,33€

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
frascos 50ml	0,14€	x 20	x 1,2	= 2,64€
frascos 250 ml	0,23€	x 16	x 1,2	= 4,42€
subtotal C				7,06€

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 50,78 + 138,33 + 7,06 = 196,17

+ IVA 6% = 11,77

D = 210,32€

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

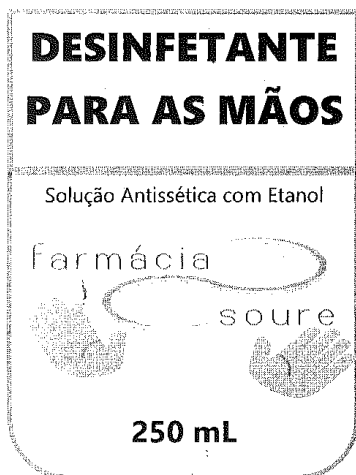
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			

PREÇO FINAL: D + E

Operator: Rómica Supervisor: Aug

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

C. Rótulo da Solução antisséptica de base alcoólica preparada na FS



Precauções de utilização:
Uso Externo. Não ingerir. Conservar à temperatura ambiente, na embalagem bem fechada. Manter fora do alcance das crianças. Manter afastado do fogo e fontes de ignição.

Ingredientes:
Etanol, Peróxido de Hidrogénio, Glicerina

Preparação: 03/03/2020
Validade: 03/06/2020
Lote 001/20



Precauções de utilização:
Uso Externo. Não ingerir. Conservar à temperatura ambiente, na embalagem bem fechada. Manter fora do alcance das crianças. Manter afastado do fogo e fontes de ignição.

Ingredientes:
Etanol, Peróxido de Hidrogénio, Glicerina

Preparação: 03/03/2020
Validade: 03/06/2020
Lote 001/20

Anexo 2 – Lista da Medicação de Utente do Serviço de Dispensa de Medicamentos Semanal

SPD – Farmácia Soure				
Serviço de Dispensa de Medicamentos Semanal				
Utente:				
Medicamento	Peq – Almoço	Almoço	Jantar	Deitar
Pantoprazol 40mg	1 (jejum)			
Lasix 40mg	1 (jejum)			
Bisoprolol 5mg			1	
ADT 10 mg				1
Lepicortinolo 5mg	1+1/2			
Lercanidipina 10mg			2	
Trazodona 100mg				1
Calcimed (Não se põe na caixa)		1		
Stagid 700mg	1		1	
Alopurinol 300mg			1	
Dormicum				1
Fenofibrato 145 mg	1			
Trulicity 1,5mg/0,5mL	1 x Semana			
Neurobion (injetável)	2 em 2 meses			

Monografia

“O papel do CGRP na enxaqueca”

Resumo

A enxaqueca é uma patologia altamente debilitante, que afeta cerca de 12% da população em todo o Mundo, principalmente mulheres em idade fértil, o que leva à perda de capacidade de trabalho e de convivência social, para não falar no enorme dispêndio todos os anos para os serviços de saúde. Estes fatores levam, diariamente, à necessidade de encontrar terapêuticas mais eficazes para o controlo das dores provocados por este distúrbio.

Dado esta patologia ser relatada há milhares de anos na história, é possível observar a evolução da terapêutica para o tratamento da enxaqueca, sendo que alguns dos tratamentos praticados no passado não apresentem qualquer fundamento científico e serem totalmente descabidos.

Atualmente, vários fármacos são utilizados no sentido de prevenir o aparecimento de crises de enxaqueca, no entanto, estes foram desenvolvidos e aprovados para outras patologias, não sendo a sua principal indicação a profilaxia da enxaqueca e apresentando inúmeros efeitos secundários que conduzem à desistência do tratamento. Para o tratamento agudo das crises de enxaqueca, também se administram fármacos não específicos para a mesma, mas neste caso já existem alguma terapia específica, sendo os triptanos os mais prescritos. No entanto, nem todos os doentes podem usufruir dos benefícios dos mesmos, dado que estes provocam bastantes efeitos adversos e são contraindicados a vários doentes por estes sofrerem de outras patologias.

Neste sentido e dada a fisiopatologia da enxaqueca, estão a ser desenvolvidos novos fármacos, sendo o alvo o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo que é libertado nas crises de enxaqueca, havendo a indicação científica que poderá ser um alvo terapêutico ideal. Atualmente, a investigação centrando-se no desenvolvimento de anticorpos monoclonais que interagem com o CGRP ou com o seu recetor, assim como a administração dos antagonistas dos recetores CGRP de molécula pequena, sendo que alguns são administrados na profilaxia e outros nas crises de enxaqueca.

Palavras-chave: Enxaqueca; GCRP; Anticorpos monoclonais; Recetor; Peptídeos.

Abstract

Migraine is a highly debilitating pathology, affecting about 12% of the population worldwide, mainly in women of childbearing age, which leads to work capacity loss and social coexistence, not to mention huge expenditure every year for health services. These factors lead to the need to find more effective therapies to control the pain caused by this disorder.

Since this pathology has been reported for thousands of years in history, it is possible to observe the therapy evolution for the migraine treatment, with some of the treatments practiced in the past have no scientific basis and are totally unreasonable.

Currently, several drugs are used in order to prevent the onset of migraine attacks, however, these have been developed and approved for other pathologies, and their main indication not being the migraine prophylaxis and presenting numerous side effects that lead to treatment withdrawal. For the acute treatment of migraine attacks, non-specific drugs are also administered for it, but in this case there are already some specific therapy, with triptans being the most prescribed. However, not all the patients can benefit of them, because can cause many adverse effects and are contraindicated to several patients if they suffer from other pathologies.

In this sense and given the migraine pathophysiology, new drugs are being developed, with the therapeutic target being the Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neuropeptide that is released in migraine attacks, with the scientific indication that it could be an ideal therapeutic target. Currently, research focuses on the development of monoclonal antibodies that interact with this protein or its receptor, as well as the administration of small molecule CGRP receptor antagonists, some of which are administered in prophylaxis and others in migraine attacks.

Keywords: Migraine; CGRP; Monoclonal antibodies; Receptor; Peptides.

Abreviaturas

5-HT – 5-hidroxitriptamina

aC – Antes de Cristo

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

CGRP – Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina

CLR – Recetor tipo calcitonina

COXIBs – Inibidores seletivos das COXs

CSD – Depressão cortical alastrante

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

Ig G – Imunoglobulina G

MIDAS – Escala de Avaliação da Incapacidade associada às Enxaquecas

NF-kB – Fator nuclear kappa B

NO – Óxido nítrico

RAMI – Proteína modificadora da atividade do recetor I

RCP – Proteína componente do recetor

TNC – *Trigeminal nucleus caudalis*, Núcleo caudado do trigémio

VIP – Peptídeo intestinal vasoativo

Introdução

A enxaqueca é um distúrbio neurovascular que envolve o sistema nervoso central e o periférico, dividindo-se em três fases, a fase prodrómica, a fase de aura e por fim a dor¹. Na sequência de uma crise de enxaqueca, a ativação dos terminais nervosos trigeminais leva a que neuropeptídeos vasoativos sejam libertados, mediando a inflamação neurogénica. Um destes neuropeptídeos é o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)², sendo que atualmente a investigação científica considera este neuropeptídeo uma peça chave na patologia da enxaqueca, dado que este se encontra com níveis séricos elevados, nos doentes com enxaqueca³ e os fármacos específicos para o alívio das crises, os triptanos, modulam a ação do CGRP⁴.

A enxaqueca afeta cerca de 12% da população mundial⁵, caracterizado por uma dor latejante unilateral na cabeça que pode durar algumas horas⁵. É mais prevalente em mulheres em idade fértil do que em homens e apresenta numerosos sintomas, entre os quais se incluem sinais premonitórios, aura⁶, náuseas, vómitos e hipersensibilidade à luz, som, cheiros e até mesmo ao toque⁶, sendo que estes sintomas são exacerbados pela atividade física de rotina, o que leva a que as pessoas durante as crises de enxaqueca prefiram isolar-se em locais escuros e silenciosos⁷.

Existem fatores que podem desencadear as crises de enxaqueca, tais como o stress, dormir pouco ou demasiado, ocultar refeições, a prática de exercício intenso, demasiado calor, alterações hormonais⁶ e alimentos como o álcool e glutamato monossódico⁷, sendo estes de evitar por pessoas que sofram desta patologia.

Ao longo da história da humanidade vários foram os tratamentos usados na enxaqueca, alguns sem qualquer base científica, apenas baseados em crenças espirituais e outros com suporte no que se conhecia sobre a fisiopatologia da enxaqueca, aquando da realização desses procedimentos¹.

A enxaqueca é uma patologia debilitante⁶, sendo os reais custos difíceis de contabilizar, pelo facto de se terem de contabilizar não só os custos do tratamento em si, mas os custos socioeconómicos relativos ao absentismo laboral, para não falar nas repercussões sociais que podem surgir. Na Europa, o custo médio anual desta patologia é de cerca de 1222€ por pessoa, mas 93% do custo total é relativo aos custos indiretos⁸.

Visto ser uma patologia que afeta tantas pessoas e de formas diferentes, é útil avaliar a gravidade e efeitos. Para tal várias estratégias têm sido desenvolvidas entre as quais a utilização

de diários ou da Escala de Avaliação da Incapacidade associada às Enxaquecas (MIDAS), onde se avalia por exemplo o tempo perdido na escola ou no trabalho, na execução de tarefas domésticas e atividades familiares, sociais ou de lazer². Assim, a enxaqueca pode ser classificada como episódica e crónica, sendo a episódica definida com crises inferiores a 15 dias por mês, podendo esta progredir para enxaqueca crónica se a frequência das crises aumentar para um valor igual ou superior a 15 dias do mês, durante 3 meses consecutivos⁹. Estima-se que todos os anos, entre 3 a 5% dos doentes com enxaqueca episódica passam a ter enxaqueca crónica¹⁰.

Apesar de atualmente existirem numerosas opções na prevenção das crises, o seu uso está limitado pelos seus efeitos adversos, tais como a lentidão cognitiva, sonolência e ganho de peso, levando a uma baixa adesão dos doentes à sua toma. Por outro lado, a única classe terapêutica para o alívio dos sintomas nas crises, os triptanos, apresentam inúmeras limitações relativamente ao seu uso, entre elas, o facto de não poderem ser usados em pessoas com doença cardiovascular; apenas cerca de um terço dos doentes apresentarem alívio da dor ao fim de duas horas; entre 30 a 40% dos doentes apresentarem recorrência da dor; e o facto do uso frequente poder causar dependência, abuso medicamentoso e levar a um aumento progressivo da frequência das crises¹¹.

Estes factos levam a que as pesquisas se foquem no desenvolvimento de fármacos que para além de prevenirem as crises, sejam desprovidos de efeitos adversos¹².

Os anticorpos monoclonais têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de distúrbios neurológicos e a enxaqueca não é exceção. O facto de estes terem tempos de meia-vida longa, torna-os adequados para terapêuticas de carácter crónico, como o é a prevenção da enxaqueca¹². Para além disto, os anticorpos são moléculas altamente seletivas, o que permite um direcionamento altamente seletivo para o CGRP ou para o seu recetor¹².

Os factos já anteriormente referidos, como o elevado número de doentes com esta patologia e as limitações dos fármacos existentes atualmente, conduziu a uma continuação da pesquisa por parte da comunidade científica, na tentativa de encontrar novos fármacos que superem estas limitações. Neste sentido a nova abordagem fisiopatológica da enxaqueca, como o é a neuromodulação, levou ao desenvolvimento de antagonistas do CGRP e do seu recetor na prevenção das crises de enxaqueca.

Breve contextualização histórica

Os primeiros tratamentos conhecidos para a enxaqueca baseavam-se no sobrenatural, em que se acreditava que a dor era provocada por demónios e espíritos que possuíam a cabeça e o tratamento era a aplicação de substâncias na cabeça para que ocorresse a expulsão dos mesmos¹.

Entre os anos 8500 e 7000 aC, era efetuada a remoção de partes do crânio, para que os demónios pudessem sair e, apesar de não se saber o princípio subjacente a esta prática, em meados do século XVII, esta também foi usada para o tratamento da enxaqueca¹.

O manuscrito médico mais antigo, datado de 1200 aC, o Papiro de Ebers, também refere o tratamento da enxaqueca¹³, onde era atado à cabeça do doente uma figura de argila de um crocodilo sagrado com ervas enfiadas na boca, sendo que isto poderia aliviar a dor por fazer compressão dos vasos dilatados¹.

Por volta do ano 400 aC, o famoso médico Hipócrates, atribuiu aos vapores que subiam do estômago para a cabeça, a causa da enxaqueca e descreveu pela primeira vez a aura, retirando a ideia do sobrenatural, teoria corroborada por Galeno e que perdurou até ao século XVII¹.

Thomas Willis em 1664, deitou por terra a teoria de Hipócrates e enunciou a primeira teoria vascular¹. Atribuiu a dor à dilatação dos vasos sanguíneos da cabeça, sendo que esta teoria foi reforçada pela diminuição da dor quando a artéria temporal superficial era comprimida¹. Willis conclui que a enxaqueca era uma patologia benigna, tendo como causas a hereditariedade, estados atmosféricos e a alimentação¹³.

No século XIX, Edward Liveing propôs que a enxaqueca resultava de uma disfunção neurológica, mas não havia nada que o provasse e no final do mesmo século, foram feitas tentativas de unir as duas teorias¹. William Gowers apoiou esta teoria e propôs um estilo de vida saudável para o controlo da doença e uma solução alcoólica de nitroglicerina a 1% para o tratamento da mesma¹³.

Moskowitz demonstrou em 1984 que os axónios trigeminais nos vasos sanguíneos da pia mater e dura mater, libertavam peptídeos vasodilatadores, como o CGRP, a substância P e neurocinina A, os quais produziam uma inflamação estéril e com dor¹. A inflamação neurogénica envolvia a libertação pelas terminações nervosas trigeminovasculares destes neuropeptídeos e uma vasodilatação dos vasos sanguíneos intracranianos, o que exacerbava a ativação neuronal, unindo-se assim a teoria vascular e neurogénica¹³.

No início dos anos 90, começou-se a fazer uso dos triptanos para alívio das dores nas crises de enxaqueca e, três anos mais tarde, descobriu-se que o sumatriptano diminuía os níveis de CGRP durante as crises⁴, concluindo-se assim que o sumatriptano e restantes triptanos modulavam a ação do CGRP.

Em 2000, os primeiros fármacos que bloqueavam os recetores do CGRP foram caracterizados, os gepants, abrindo-se assim uma nova porta no tratamento da enxaqueca⁴.

Em maio de 2018, o primeiro anticorpo monoclonal contra o CGRP, o Erenumab, recebeu aprovação por parte de FDA, indicado na profilaxia da enxaqueca episódica e crónica¹⁴.

Fisiopatologia da enxaqueca

Tal como já foi referido anteriormente, o mecanismo pelo qual a cefaleia é provocada ainda não é claro, acreditando-se que envolve tanto o sistema nervoso central como o periférico¹⁵, dividindo-se atualmente a enxaqueca em três fases, a fase prodrómica, a fase de aura e por fim a dor¹. Sobre as possíveis causas da enxaqueca pouco se sabe, havendo evidências científicas para uma disfunção de núcleos do tronco cerebral envolvidos na modulação da dor resultante de canalopatias de predisposição genética¹. Assim que o gerador de enxaqueca no tronco cerebral é acionado, o fluxo sanguíneo cerebral diminui, acompanhando uma onda de depressão da atividade eletroencefalográfica que se propaga do córtex occipital ao córtex parietal e temporal, a depressão cortical alastrante (cortical spreading depression, CSD), sendo seguido por uma vasodilatação intensa¹ (Figura 1). O CSD é uma onda elétrica alterada, que se propaga a 2-5mm por minuto e que se acredita que seja a base da enxaqueca com aura⁶, que provoca mudanças drásticas na função neuronal, glial e do calibre dos vasos¹⁶. A dor provocada pelo CSD deve-se há ativação dos nociceptores endógenos, por difusão de vários mediadores libertados pelo córtex, tais como o óxido nítrico, o ATP, o CGRP e a mobilização elevada da proteína BI, sendo que estes mediadores podem ativar e sensibilizar as vias de sinalização¹⁶. O facto de se dormir inadequadamente pode levar a uma indução do CSD, criando um ciclo de alterações no córtex que contribuem para a enxaqueca⁶. É de salientar que embora se pense que o CSD é o mecanismo da aura, menos de 30% dos doentes com enxaqueca têm aura, não se sabendo ainda se aqueles sem aura tem ou não CSD silenciosos⁶.

É importante sublinhar a tendência hereditária da enxaqueca, visto que muitos doentes têm parentes de primeiro grau com esta patologia e até há data já existem estudos que reforçam esta associação em alguns fenótipos de enxaqueca como é o caso da enxaqueca hemiplégica familiar que foi atribuída a mutações no cromossoma 19, nomeadamente no gene CACNL1A4¹⁷. A mutação dos canais de cálcio do tipo P/Q na enxaqueca hemiplégica do tipo I, aumenta a libertação de glutamato nas sinapses, enquanto que a mutação no gene ATP1A2, responsável pela codificação da bomba Na⁺/K⁺ - ATPase, encontra-se associado a um aumento dos níveis extracelulares de potássio¹⁶, concluindo-se assim que a maioria das enxaquecas familiares se devem a ionopatias¹⁷.

Sabe-se que há estimulação nociceptiva trigeminal periférica, sendo esta evidenciada pela libertação do CGRP, tem efeito vasodilatador² na artéria meníngea média (Figura 2). A dilatação dos vasos sanguíneos meníngeos levam à ativação dos nervos trigémeos

perivasculares, nervos estes que fornecem informações sensoriais dos principais vasos sanguíneos responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo cerebral e de pequenos vasos sanguíneos localizados nas meninges³, levando a que os doentes sintam dor.

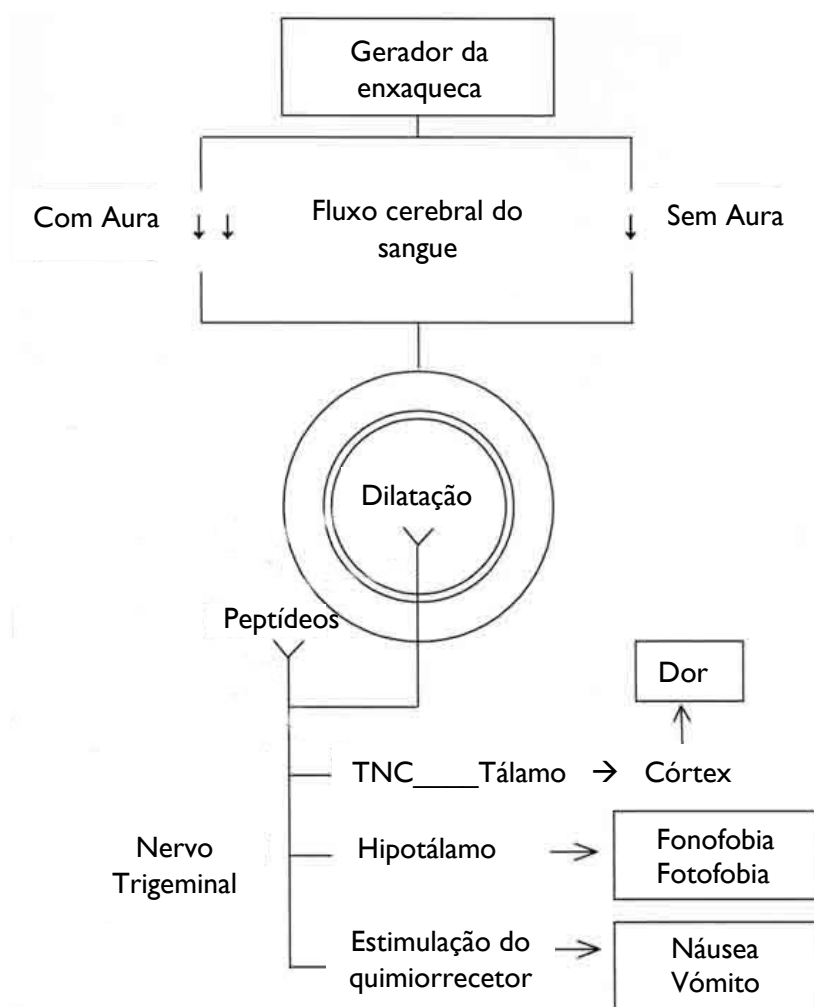


Figura 1 – Mecanismo da enxaqueca com base na vasodilatação e liberação de peptídeos, local onde estes exercem os seus efeitos e respetivas consequências da mesma no organismo humano (Adaptado de BRENNAN, K. C. et al., 2018).

A teoria vascular enunciada pela primeira vez 1664 por Thomas Willis, tem uma base lógica que ainda é aceite atualmente na comunidade científica, pois em parte a dor associada à enxaqueca deve-se à vasodilatação de vasos sanguíneos meníngeos que é provocada pela liberação de peptídeos vasoativos como o CGRP a partir de terminações trigeminais perivasculares, sendo que tal foi provado com a descoberta da ergotamina, um vasoconstritor¹. A teoria neurogénica, enunciada por Edward Liveing no século XIX, também é aceite atualmente pelos investigadores, propondo-se que a CSD induzirá uma inflamação neurogénica que estará igualmente na base das alterações hemodinâmicas descritas¹.

A ativação dos terminais nervosos trigeminais leva a que neuropeptídeos vasoativos sejam libertados nas meninges, mediando a inflamação neurogênica e estéril, caracterizada por vasodilatação, extravasamento dos vasos e desgranulação dos mastócitos, o que leva a fortes dores de cabeça, à sensibilização central que diminui o limiar de resposta à dor e à alodinia³. Um destes neuropeptídeos vasoativo que é libertado é o CGRP, que tem atividade vasodilatadora². Potente quer a nível dos vasos cerebrais, quer dos durais, é um peptídeo multifuncional, constituído por 37 aminoácidos¹⁸, que consiste em três subunidades, o recetor tipo calcitonina (CLR), a proteína modificadora da atividade do recetor I (RAMI) e a proteína componente do recetor (RCP)¹⁹. Pensa-se que a libertação deste tem um papel chave na enxaqueca, dado que os níveis séricos do mesmo são elevados na veia jugular externa em doentes com enxaqueca³. As fibras aferentes do trigémio também libertam substância P e neurocinina A, que igualmente tem propriedades vasodilatadoras e de extravasamento de proteínas plasmáticas locais. No entanto, atualmente os estudos concentram-se mais em obter um melhor conhecimento sobre o CGRP e possíveis terapêuticas que atuem no mesmo²⁰.

A via do CGRP foi identificada em 1985 como um componente dominante da patogénese da enxaqueca, sendo que este peptídeo está envolvido na transmissão de dor²⁰ e cujo recetor foi localizado em fibras C não mielinizadas e pequenas fibras A δ mielinizadas co-expresso com os recetores 5-HT_{1B/D}¹². Algumas células da glia que se encontram dentro do gânglio trigémeo, também expressam recetores do CGRP⁴. Os recetores da serotonina (5-hidroxitriptamina) 5-HT_{1B/D} estão localizados quer nos vasos sanguíneos meníngeos quer nas terminações periféricas e centrais do nervo trigémio, sendo que os triptanos como agonistas, mediam o alívio das dores por vasoconstrição e por inibição da libertação de neuropeptídeos como o CGRP e substância P¹. Um terceiro subtipo de recetor, o 5-HT_{1F}, foi identificado como alvo de interesse na enxaqueca em 2017, sendo que a ativação deste suprime também a libertação trigeminal de CGRP⁴. Considera-se a 5-HT importante na fisiopatologia da enxaqueca dado que, valores elevados de metabolitos de 5-HT são encontrados na urina de doentes durante uma crise de enxaqueca¹⁹.

O CGRP é produzido pela clivagem de um precursor ou pro-peptídeo e empacotado em vesículas de núcleo denso, para transporte axonal até aos terminais do axónio e outros locais de libertação no neurónio, de onde, após a estimulação nervosa, este é libertado por exocitose dependente de cálcio⁴. Após a libertação do CGRP, este é decomposto por metaloproteínases, sendo que o ganho do grupo amida no carboxil terminal ajuda a proteger o peptídeo de ser decomposto, o que aumenta o seu tempo de meia-vida. Os recetores CGRP estão distribuídos por todo o organismo, sendo o CGRP um mediador vasoativo no sistema

cardiovascular, com efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, assim como efeitos hipotensivos, apresentando estes em alguns animais função cardioprotetora¹⁸.

Existem duas isoformas de CGRP nos humanos e que podem levar a atividades diferentes no organismo por se encontrarem em locais diferentes do mesmo: a α -CGRP presente principalmente no sistema nervoso central¹² é a principal envolvida na enxaqueca¹¹; e a isoforma β -CGRP que se encontra maioritariamente no sistema nervoso entérico, tendo funções fisiológicas como a inibição da produção de ácido gástrico, sendo que esta é transcrita de um gene diferente e difere da isoforma α por três aminoácidos¹². O recetor do CGRP como já referido encontra-se no sistema arterial, nas células musculares lisas, incluindo os sistemas cardiovascular e cerebrovascular, bem como nas glândulas suprarrenais, rins e pâncreas¹².

É de salientar que apesar das novas terapêuticas se focarem mais na via do CGRP, esta não é a única hipótese que existe em relação a possíveis causas e conseqüentemente tratamento da enxaqueca. O óxido nítrico (NO) produzido nos vasos sanguíneos intracranianos, aquando da ativação dos recetores 5-HT_{2B}, também parece estar envolvido, pois estes levam à vasodilatação e à inibição da produção do mesmo parecendo ter relevância terapêutica¹⁹. Existe também um estudo metabólico que associa a enxaqueca a uma diminuição da apolipoproteína AI e do conteúdo em colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL)⁶.

Tratamentos clássicos da enxaqueca

O tratamento da enxaqueca pode ser farmacológico ou não farmacológico. As terapias não farmacológicas são a educação do doente sobre a doença e os seus mecanismos, os tratamentos e mudanças no estilo de vida, pois doentes com enxaqueca devem de ter um sono regular, refeições regulares, praticar exercício físico, evitar picos de stress e evitar alimentos que provoquem enxaquecas².

Existem também diversas terapias alternativas tais como relaxamento, fisioterapia, acupuntura, estimulação nervosa transcutânea, o tratamento dentário para haver uma perfeita oclusão vertical e o uso de óculos⁷.

Os medicamentos utilizados no tratamento da enxaqueca podem dividir-se em dois grupos, os usados nas crises da enxaqueca e os usados na prevenção das mesmas, incluindo ambos os grupos medicamentos específicos e inespecíficos¹. No caso dos medicamentos usados no tratamento agudo existem métodos de entrega inovadores de modo a que os fármacos tradicionais atinjam o seu pico plasmático mais depressa, obtendo-se assim um alívio da dor mais rápido e com maior tolerância e, conseqüentemente, com menos efeitos secundários²¹.

Medicamentos não específicos usados no tratamento agudo

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos

São os agentes terapêuticos usados em terapêutica de primeira linha, quando o doente apresenta crises ligeiras a moderadas, sendo os mais populares, pois são baratos, eficazes e fáceis de administrar, mas o uso prolongado destes induzem habituação, o que faz com que na sua ausência haja dor¹, dado que estes fármacos têm a capacidade de promover alterações bioquímicas e funcionais, podendo ocorrer uma maior hiperexcitabilidade do córtex, bem como um aumento da ativação das vias nociceptivas, tendo o doente uma maior recorrência de cefaleias²². Entre estes temos o ácido acetilsalicílico entre 900 a 1000mg, o paracetamol a 1000mg, o naproxeno 500 a 1000mg e o ibuprofeno 400 a 800mg, sendo que podem ser utilizadas combinações destes fármacos⁷.

Apesar do seu extenso uso, o mecanismo de ação dos AINEs e analgésicos nas crises de enxaqueca, não é ainda compreendido, sabendo-se atualmente que alguns anti-inflamatórios inibem a inflamação neurogénica da dura mater induzida por estimulação do gânglio trigeminal e também inibem a excitabilidade celular de neurónios trigeminais cervicoespinhais, o que provoca uma inibição a nível periférico e central da ciclo-oxigenase¹³.

O uso excessivo destes medicamentos deve ser evitado, sendo a toma dos mesmos restrita a não mais de 2 a 3 vezes por semana, lembrando que as crises podem variar e um medicamento que funciona numa crise pode não funcionar noutras². Por as prostaglandinas estarem envolvidas na proteção gástrica, agregação plaquetária, autorregulação vascular renal e indução do parto, os anti-inflamatórios podem provocar vários efeitos adversos, tais como hemorragia gastrointestinal e insuficiência renal, por inibirem as prostaglandinas²³.

Tenta-se ao máximo evitar o uso de opióides, pois estes mascaram a dor, não indo ao mecanismo fisiopatológico, deixando o doente com comprometimento cognitivo e na grande maioria dos casos levam à habituação e adição².

Antieméticos

É o caso da metoclopramina a 10mg e da domperidona 20mg⁷.

A metoclopramida é um antagonista do recetor D2 da dopamina, bloqueando os recetores em várias regiões do sistema nervoso central, atuando centralmente e com uma ação periférica sobre o trato gastrointestinal, o que se traduz num aumento da motilidade do esófago, do estomago e do intestino²³. Como antipsicótico que é, tem vários efeitos adversos, tais como efeitos extrapiramidais, sonolência e cansaço²³. A domperidona é um fármaco que também possui a capacidade de bloquear os recetores D2, mas não a nível central, dado que este é despromovido de capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que lhe confere uma menor capacidade de produzir efeitos secundários a nível central, o que se traduz numa menor capacidade de produzir efeitos adversos, como é o caso dos efeitos extrapiramidais e da sonolência²³.

Esta classe de fármacos é utilizada com vista a diminuir as náuseas e vômitos que alguns doentes manifestam aquando das crises de enxaquecas. Também podem ser administrados simultaneamente com os analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides, com vista a aumentar a motilidade gástrica, o que facilita a absorção destes fármacos de características ácidas e faz com que a dor diminuía mais depressa².

Antipsicóticos

O fármaco desta classe usado no tratamento agudo da enxaqueca é a clorpromazina, cuja a sua ação se deve ao bloqueio das correntes de sódio. Classifica-se a enxaqueca como uma dor neuropática associada à geração do impulso espontâneo, onde o canal $Na_v1.7$ responde a pequenos estímulos, que normalmente não são percebidos como dolorosos, passando estes a serem sentidos como dolorosos, como é o caso da alodinia. A

cloropromazina bloqueia estes, fazendo com que o estímulo não seja percebido e, conseqüentemente, o doente deixa de sentir dor²⁴.

Tal como todos os antipsicóticos, a cloropromazina possui uma longa lista de reações adversas, onde se incluem os sintomas extrapiramidais, como é o caso dos movimentos distónicos e síndromas parkinsonianos, o que faz com que a relação risco-benefício tenha de ser bem ponderada no uso deste fármaco²⁵.

Medicamentos específicos usados no tratamento agudo

Triptanos

Os triptanos são fármacos agonistas dos recetores 5-HT_{1B/D/F} que por um lado induzem vasoconstrição de vasos sanguíneos meníngeos através de ativação de recetores 5-HT_{1B} nas células musculares lisas e por outro inibem a libertação de peptídeos vasoativos através da ativação de recetores 5-HT_{1D/1F} nos terminais trigeminais, inibindo a inflamação neurogénica e a transmissão central do dor². Existem triptanos de primeira e segunda geração. O sumatriptano é o único de primeira geração, mas devido à sua baixa disponibilidade oral, alta recorrência de dor e pelo facto de ser contraindicado em doentes com doença arterial coronária¹ e não atravessar a barreira hematoencefálica por ser pouco lipofílico¹⁹, conduziu ao desenvolvimento de novos triptanos com características físico-químicas mais favoráveis¹. Os triptanos de segunda geração são o zolmitriptano, o rizatriptano, o naratriptano, o eletriptano, o almotriptano e o frovatriptano, sendo que a sua absorção é melhorada devido à sua natureza mais lipofílica, principalmente o naratriptano e o eletriptano¹.

Durante as crises, a absorção oral destes fármacos é retardada, existindo atualmente estudos que demonstram que doentes com motilidade gástrica normal, durante as crises de enxaqueca apresentam parestesia gástrica²⁶, o que faz com que sejam preferidas formulações não orais, como as nasais, rectais ou injetáveis, no entanto e apesar destas já estarem disponíveis para alguns dos triptanos, as formulações orais são as mais aceites pelos doentes e as mais utilizadas².

Os triptanos diferem entre si na sua tolerabilidade, mas não na sua segurança². O alto custo, os efeitos secundários como formigueiros, parestesias e sensação de calor e as suas restrições de uso na presença de doença coronária, fazem com que apesar de altamente eficazes, continuem a ser procuradas outras alternativas, pois a administração destes está associado ao enfarte do miocárdio². Não é recomendado a administração destes por mais de

10 dias num mês, de forma a evitar a ocorrência de cefaleia por abuso medicamentoso⁷. É também importante salientar que a administração destes fármacos é contra-indicada em grávidas⁷.

Medicamentos usados na prevenção de crises

A decisão de instituir terapêutica preventiva e qual dos fármacos escolher, depende da frequência, duração e gravidade das crises². Os doentes são candidatos a fazer medicação preventiva, quando a enxaqueca interfere significativamente na qualidade de vida e na rotina do doente²⁷, quando não responde bem aos medicamentos usados nas crises agudas, quando as crises causam incapacidade substancial, se as crises ocorrerem mais de 2 vezes por mês, se o doente tiver risco de sofrer dor de cabeça por efeito *rebound*, tendo esta por objetivo reduzir a frequência, duração e gravidade das crises²⁷.

Frequentemente, as doses necessárias para reduzir a frequência das crises, causa efeitos colaterais relevantes e intoleráveis, sendo que cada medicamento deve ser iniciado com uma dose baixa e esta deve ser aumentada gradualmente conforme a resposta do doente ao fármaco². Apenas cerca de 45% dos doentes que tomam estes fármacos, relatam uma redução de 50% na frequência das crises mensais²⁰, sendo que a terapêutica preventiva só é considerada bem sucedida precisamente quando reduz as crises de enxaqueca em pelo menos 50% em 3 meses²⁷. O tratamento não deve ser descontinuado, pois muitas pessoas deixam de tomar a medicação por não verem efeitos, mas é necessário esperar entre dois a três meses para que os benefícios se façam sentir⁷. É de salientar que a grande maioria dos fármacos utilizados na prevenção das crises agudas de enxaqueca, não são específicos/concebidos para esse efeito, mas sim usados e produzidos para outras patologias, tendo-se mostrado úteis na prevenção das crises.

Antagonistas dos recetores β -adrenérgicos

É a classe de fármacos mais usada no tratamento profilático da enxaqueca²⁷: o propranolol usado na dose de 80mg uma vez ao dia ou 160mg duas vezes ao dia; ou o metoprolol entre 50 a 100mg duas vezes ao dia⁷.

O mecanismo pelo qual os antagonistas dos recetores β -adrenérgicos podem ser úteis no contexto da enxaqueca não é totalmente conhecido, pensa-se que ocorre a nível central, bloqueando os recetores β -adrenérgicos centrais das vias adrenérgicas que melhoram a vigilância. Também se acredita que esta classe de fármacos interaja com os recetores 5-HT²⁷,

bloqueando-os, o que desempenha um papel fundamental na enxaqueca²⁸. Sabe-se que o propranolol inibe a produção do NO ao bloquear a NO sintetase induzível e que também tem propriedades estabilizadoras da membrana²⁷. É uma classe de fármacos que reduz a energia, aumenta o cansaço, induz sintomas posturais e não é recomendado em pessoas com asma².

Antidepressivos tricíclicos

Desta classe de fármacos, apenas a amitriptilina demonstrou eficácia na profilaxia da enxaqueca, sendo recomendado começar com uma dose de 10 a 25mg ao deitar²⁷, dose esta que pode vir a ser progressivamente aumentada, uma vez que a dose eficaz pode variar entre os 10 a 100mg⁷. Estes atuam, inibindo a recaptção de noradrenalina²⁸ ao nível das vias antinociceptivas descendentes endógenas reforçando triagem da transmissão nóxica.

Os efeitos secundários desta classe de fármacos são inúmeros, incluindo boca seca, sabor metálico, obstipação, tonturas, sonolência, confusão mental, taquicardia, palpitações, visão turva, retenção urinária, ganho de peso e hipotensão ortostática²⁷.

Antagonistas dos canais de cálcio

Nesta classe de fármacos, são dois os usados na profilaxia da enxaqueca, o verapamil e a flunarizina². O seu mecanismo de ação consiste no antagonismo dos canais de cálcio, no entanto, o mecanismo por estes fármacos são úteis na prevenção das crises de enxaqueca é desconhecido, sendo as hipóteses a inibição da libertação de 5-HT²⁷, o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e a redução da atividade do gerador da depressão cortical alastrante no tronco cerebral, assim como uma diminuição da propagação da DSC²⁸.

O verapamil é utilizado nas doses entre 120 a 640mg²⁷ e tem como efeitos secundários a obstipação, o inchaço nas pernas e distúrbios na condução aurico-ventricular². Já a flunarizina usa-se na dose entre 5 a 10mg administrada à noite⁷, e pode surgir cansaço, ganho de peso, depressão e parkinsonismo².

Anticonvulsivantes

Os fármacos desta classe foram desenvolvidos para a prevenção de crises epiléticas, atuando em locais diferentes e por isso, tem mecanismos de ação diferentes entre si. Apenas dois fármacos anticonvulsivantes tem aprovação pela FDA para a prevenção de crises de enxaqueca²⁷, sendo eles descritos a seguida.

Valproato: Na profilaxia da enxaqueca, normalmente usa-se nas doses 600 a 1500mg diariamente⁷, sendo que este fármaco tem a capacidade de bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem, bloquear os canais iónicos de cálcio do tipo T de baixo limiar, inibir

a via do NF-kB e reduzir a expressão de CGRP no tecido cerebral²⁸. Como efeitos adversos mais frequente podemos referir a sonolência, ganho de peso, tremores, perda de cabelo, anomalias fetais, anomalias hematológicas e do fígado². É necessário ter em atenção o facto deste ser altamente teratogénico e que requer monitorização dos níveis séricos²⁷.

Topiramato: Na profilaxia da enxaqueca, este fármaco tem indicação para administração diária como preventivo, nas doses de 25 a 50mg duas vezes ao dia⁷, tendo os seguintes mecanismos de ação: o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o bloqueio dos canais de cálcio do tipo L ativados por alta voltagem, a inibição da neurotransmissão excitatória mediada por glutamato, a inibição da atividade da anidrase carbónica e a redução da secreção de CGRP a partir de neurónios trigeminais²⁸. Os efeitos adversos mais comuns são a confusão, parestesias e ganho de peso².

Modeladores do Sistema Renina-Angiotensina

Esta classe de fármacos, comumente utilizados no controlo da tensão arterial, atua nos vasos sanguíneos, ao promover a vasoconstrição e a degradação de fatores pró-inflamatórios e modulam o sistema opióide endógeno²⁸.

Nesta classe, os fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca são o lisinopril nas doses entre as 10 e as 40mg por dia e o candesartan na dose de 16mg²⁷. As reações adversas mais comuns são: hipotensão arterial, palpitações, taquicardia, tosse e parageusia (sentir o sabor errado do alimento)²⁵.

Toxina botulínica

Uma formulação de toxina botulínica do tipo A, encontra-se atualmente aprovada na União Europeia para a prevenção da enxaqueca crónica, por administração intramuscular, pois acredita-se que a injeção da mesma na região crânio-facial-cervical inervada por trigémos, bloqueia a sensibilização periférica, inibindo a libertação de peptídeos mediadores da dor, especialmente do CGRP, o que conduz a uma reversão indireta da sensibilização central²⁹ e leva ao relaxamento dos músculos da cabeça e do pescoço²⁸.

É administrado a cada 12 semanas, por 5 ciclos, sendo geralmente bem tolerada e o uso da mesma encontra-se associado a menos dias com dor, menor uso de triptanos, menos consultas médicas, redução de exames prescritos e menos faltas ao trabalho, mas os efeitos podem só se começar a sentir ao fim do segundo a terceiro ciclo de tratamento²⁹. A dose recomendada é de 155 a 195U por via intramuscular em injeções de 0.1ml (5U) em 31 a 38

áreas musculares específicas da cabeça/pescoço, sendo que todos os músculos devem ser injetados bilateralmente, com exceção do procério, que deve ser injetado apenas num local²⁹.

Os efeitos adversos são leves e resolvidos de forma relativamente fácil e sem sequelas, sendo que foram também relatados casos de dor no pescoço, ptose palpebral, enxaqueca intratável, agravamento da enxaqueca e disfasia (perturbação da linguagem), mas é de notar que a grande maioria dos doentes a quem foi administrado este fármaco, se demonstraram satisfeitos que os resultados obtidos²⁹.

Novos tratamentos para a enxaqueca

A estimulação do gânglio trigeminal conduz à libertação de peptídeos vasodilatadores potentes, como é o caso da substância P e do CGRP¹, cujas concentrações na circulação cranial encontram-se aumentadas nos períodos com dor, mas permanecem intactas na circulação periférica³⁰, o que torna o CGRP um novo alvo promissor²⁰, encontrando-se demonstrado que o bloqueio dos recetores vasculares do CGRP pode ter utilidade terapêutica¹ (Figura 2), pois está demonstrado que os níveis de CGRP se encontram elevados tanto em doentes com enxaqueca, com aura bem como em doentes com enxaqueca sem aura⁴. Níveis elevados de CGRP também foram observados durante crises de outros distúrbios primários, como cefaleia em salvas e cefaleia paroxística crónica, mas ao contrário da enxaqueca, estas duas condições foram associadas há libertação do peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Relativamente à substância P, existe um antagonista potente que foi testado, o lanepitant, não sendo eficaz na prevenção da enxaqueca, apesar de inibir a inflamação neurogénica, o que leva a concluir que esta não é uma boa estratégia no combate à dor¹.

Existem cinco evidências que o CGRP está envolvido na enxaqueca: este é um potente vasodilatador das artérias cerebrais, mas não das veias⁴; a infusão de CGRP pode precipitar uma crise de enxaqueca naqueles doentes que têm suscetibilidade; o bloqueio do CGRP pode aliviar a dor; o CGRP é libertado pela estimulação do gânglio trigeminal e há níveis sanguíneos elevados durante uma crise; os recetores para o CGRP estão localizados em todos os locais implicados na patogénese da enxaqueca, incluindo o córtex, tálamo, tronco cerebral e núcleo solitário¹⁵. O CGRP atinge níveis mais elevados nos gânglios trigeminais de pessoas mais jovens, entre os 20 e 40 anos, e diminui com a idade⁴. É importante referir que os níveis de CGRP elevados também foram detetados em amostras de plasma, saliva e líquido cefalorraquidiano⁴.

O potencial terapêutico do bloqueio do CGRP foi avaliado pela primeira vez no final dos anos 90, com recurso a um antagonista seletivo do recetor do CGRP, o olcegant¹⁸, administrado por via intravenosa em tratamento agudo, que demonstrou ser tão efetivo quanto os triptanos no alívio dos sintomas numa crise de enxaqueca, mas sem causar vasoconstrição direta, que é uma das principais limitações da administração de triptanos³⁰. O olcegant mostrou-se eficaz 2 horas após a administração e a sua resposta foi mantida nas 24 horas seguintes³¹, tendo sido mais frequentemente relatado a parestesia como efeito adverso¹⁵. O seu desenvolvimento clínico foi descontinuado devido as dificuldades no desenvolvimento de uma formulação para administração oral¹¹. Assim, pequenas moléculas antagonistas dos recetores do CGRP pareciam adequadas para o tratamento agudo de crises, dado terem uma

curta semi-vida, mas um estudo com telcagepant para a prevenção da enxaqueca revelou hepatotoxicidade nos ensaios clínicos de fase III, por elevação dos níveis de alanina transferase, o que levou à interrupção do mesmo e ao abandono dos estudos com o telcagepant¹⁹. Este último fármaco era administrado por via oral, e depois de se interromperem os estudos, foi demonstrado que a toxicidade hepática não se devia ao fármaco em si, mas sim aos seus metabolitos que eram tóxicos¹⁵.

Os anticorpos monoclonais são das mais recentes inovações científicas, sendo que têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de diversas patologias de carácter crónico, dado o facto de estes terem tempos de semi-vida longa¹², o que os torna úteis na terapêutica da enxaqueca.

Um anticorpo é uma imunoglobulina (Ig), sendo este produzido por células plasmáticas e usado pelo sistema imunitário de forma a proteger o organismo contra agentes patogénicos³². Estes são grandes glicoproteínas, compostos por duas cadeias pesadas e duas leves, idênticas e ligadas entre si, adquirindo a forma de Y e ambas as cadeias contêm regiões variáveis e constantes³³. As regiões variáveis são as responsáveis pela ligação seletiva ao alvo e as regiões constantes pela atividade biológica, sendo esta constante dentro da mesma família de anticorpos³³. Existem cinco isótopos de Ig, a Ig alfa (IgA), a Ig delta (IgD), a Ig épsilon (IgE), a Ig gama (IgG), que é o mais predominante, e a Ig mu (IgM), tendo estes diferentes características estruturais, incluindo o seu peso molecular e valência³². É importante salientar que o sufixo -zumab é utilizado para os anticorpos humanizados, no qual a sua sequência de aminoácidos é 90% derivada do DNA humano³².

O CGRP tem um papel nas regiões centrais do cérebro, mas os anticorpos que têm como alvo este peptídeo muito provavelmente não atravessam a barreira hematoencefálica em quantidades significativas, devido ao seu tamanho molecular elevado de cerca de 150kDa¹⁸ e devido à sua estrutura que é uma limitação à passagem da barreira hematoencefálica. Sugere-se assim, que os alvos dos anticorpos estão fora da barreira hematoencefálica, como é o caso do nervo trigémio, os vasos sanguíneos e a dura mater²⁰. Os anticorpos monoclonais têm tempos de semi-vida mais longos, devido à sua natureza proteica e por isso, são adequados para o tratamento profilático¹⁸ e promovendo a adesão à terapêutica, tendo de ser administrados com pouca frequência. No entanto, se ocorrer um efeito adverso, este não é facilmente eliminado²⁰.

Os anticorpos não são metabolizados extensivamente pelo fígado, o que se traduz numa ausência de hepatotoxicidade por estes e também apresentam um baixo risco de

interações medicamentosas²⁰, mas tem o inconveniente de terem de ser administrados por via parenteral devido à sua natureza proteica¹⁸. O facto de exigirem uma administração por via parenteral é uma enorme desvantagem, pois muitos doentes têm receios e medos relativamente à mesma, preferindo a administração oral²⁰. É de salientar que os antagonistas do recetor do CGRP, pelo baixo peso molecular e natureza não proteica não carecem de administração parenteral, sendo estes administrados por via oral.

Um facto muito importante relativamente aos novos tratamentos direcionados à via do CGRP, é não ter o potencial de agravar a enxaqueca com o uso frequente, quando se administram em tratamentos agudos, ao contrário dos medicamentos clássicos, em que os doentes podem desenvolver crises de enxaqueca por abstinência¹².

Atualmente, encontram-se em desenvolvimento ou comercialização, com utilização farmacológica na terapêutica da enxaqueca, um total de cinco anticorpos monoclonais, para administração intravenosa ou subcutânea e 3 antagonistas do recetor do CGRP para administração oral, sendo que estes fármacos bloqueiam o recetor ou o próprio CGRP²⁰ (Figura 2). O que se sabe até ao momento de cada um dos novos anticorpos, é discutido nas próximas páginas.

Anticorpos monoclonais

Eptinezumab

É um anticorpo IgG1 humanizado, sendo que é o único anticorpo produzido a partir de células de levedura, pois todos os outros são produzidos em células de ovário de hamster chinês¹⁸.

Este anticorpo monoclonal direcionado ao neurotransmissor, encontra-se aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) desde fevereiro de 2020, sob a forma de infusão intravenosa¹⁹, mas as formulações intramusculares e subcutâneas encontram-se já em ensaios de fase I²⁰. A administração deste anticorpo deve ser realizada trimestralmente, sendo que este se encontra aprovado para utilização na prevenção da enxaqueca²⁰.

As reações adversas mais comuns são: nasofaringite, infeções do sistema respiratório superior, infeção do trato urinário, fadiga, dores nas costas, artralgias, ansiedade, fadiga, náuseas e vômitos²⁰.

Erenumab

É o único anticorpo que atualmente bloqueia o recetor do CGRP em vez do próprio peptídeo²⁰, sendo que este se liga especificamente 5000 vezes mais ao recetor do CGRP do

que a outros recetores da mesma família¹⁸. É um anticorpo IgG2 totalmente humanizado¹⁸ com o qual, os doentes apresentam uma redução igual ou superior a 50% das crises³⁴.

Foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para prevenção da enxaqueca pela FDA⁹ em maio de 2018, encontrando-se este anticorpo disponível para injeção subcutânea, num auto-injetor de 70mg de dose inicial, dose esta que pode ser aumentada para 140mg se necessário¹⁸, e uma seringa pré-cheia de 140mg, aprovada para administração mensal²⁰. Este anticorpo também foi aprovado a 31 de maio de 2018 na União Europeia (EU) para profilaxia da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês³⁴. Atualmente também se encontra disponível no Canadá, Emirados Árabes Unidos e Singapura, com indicação na prevenção da enxaqueca²⁰. A administração na população pediátrica ainda se encontra em estudo, nomeadamente a sua eficácia, segurança e tolerabilidade²⁰, sendo que também se encontra em ensaios clínicos de fase III, em doentes com enxaqueca crónica, para testar o efeito deste anticorpo monoclonal na prevenção de cefaleias por abuso medicamentoso¹⁹.

As reações adversas mais comuns são a fadiga, nasofaringite, infeção por influenza, artralgias, dores nas costas e dor no local da administração, mas atualmente estão a ser reportados alguns eventos adversos graves como a alopecia, distúrbios musculares, hipersensibilidade; eventos adversos psiquiátricos e eventos cardíacos, o que sugere que os efeitos relatados nos ensaios clínicos provavelmente foram subestimados²⁰, embora poucos doentes interrompam o tratamento devido aos efeitos secundários³⁴.

Fremanezumab

É um anticorpo IgG2 humanizado¹⁸, contra o α -CGRP e β -CGRP, sendo que este foi o segundo anticorpo aprovado pela FDA em setembro de 2018 e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em março de 2019¹⁹, sobre a forma de injeção subcutânea mensal²⁰, com eficácia na profilaxia da enxaqueca, em doentes que não obtiveram anteriormente resposta positiva com outros tratamentos¹⁹. Atualmente encontra-se disponível na EU, nos EUA, na Noruega e no Liechtenstein. Recentemente foi iniciado um estudo para ver o perfil farmacocinético na população pediátrica²⁰. A dose mensal de 225mg e trimestral de 675mg foram aprovadas para doentes com enxaqueca, que sofrem de enxaqueca pelo menos quatro dias por mês¹⁹.

As reações adversas mais comuns são a dor e prurido no local da injeção, nasofaringite, gastroenterite e dores de costas²⁰, mas apenas cerca de 2% dos doentes interromperam o

estudo e 4 doentes desenvolveram anticorpos contra o medicamento sem afetar os objetivos de segurança ou eficácia do fármaco¹⁸.

Galcanezumab

É um anticorpo IgG4 humanizado, usado para prevenção da enxaqueca episódica e crónica, que inibe seletivamente o CGRP, neutralizando o mesmo e impedindo-o de se ligar ao seu recetor, o que diminui os dias mensais das crises e a gravidade dos sintomas¹⁰ e no qual, todos os doentes no estudo até ao momento, obtiveram melhorias na sua qualidade de vida¹⁸. Este anticorpo também se mostrou eficaz no tratamento da cefaleia em salvas, outro distúrbio no qual o CGRP é libertado⁴.

Encontra-se aprovado desde setembro de 2018 pela FDA e desde novembro de 2018 pela EMA¹⁸, sob a forma de canetas pré-cheias de uso único, administrando-se numa injeção subcutânea mensal de 120mg, antecedida por uma dose de carga de 240mg¹⁸ em adultos que têm episódios de enxaquecas durante pelo menos quatro dias num mês²⁰. A dose de 240mg não se encontra aprovada para uso contínuo mensal, sendo apenas para uso inicial da terapêutica¹⁸.

As reações adversas observadas mais frequentemente durante os estudos clínicos, foram dor no local da injeção, eritema, infeção do trato respiratório superior e dor abdominal²⁰. Uma pequena percentagem de doentes desenvolveu anticorpos neutralizantes, mas estes não demonstraram ter efeito sobre a segurança e eficácia do tratamento¹⁸.

Tabela 1 – Anticorpos disponíveis para o tratamento e prevenção da enxaqueca, forma de administração e dados farmacocinéticos (Adaptado de *KIELBASA, William. et al., 2019*).

Anticorpo	Utilização clínica	Via de administração	Meia-vida plasmática	Concentração plasmática máxima
Eptinezumab	Prevenção da enxaqueca episódica e crónica	Trimestralmente Via intravenosa	26 dias	Atingida após 3 horas da administração
Erenumab	Prevenção da enxaqueca episódica e crónica	Mensalmente Via subcutânea	28 dias	Atingida após 6 dias da administração
Fremanezumab	Prevenção da enxaqueca episódica e crónica	Mensalmente Via subcutânea	32 dias	Atingida após 5 dias da administração
Galcanezumab	Prevenção da enxaqueca episódica e crónica	Mensalmente Via subcutânea	27 dias	Atingida após 5 dias da administração

Antagonistas dos recetores do CGRP

Estas moléculas foram a chave na descoberta, pela comunidade científica, dos benefícios do antagonismo do recetor do CGRP no tratamento da enxaqueca (Figura 2). Embora similares aos triptanos, apresentam maiores vantagens, com melhor tolerância³¹. Estas moléculas são conhecidas como “gepants” e apresentam algumas vantagens relativamente aos anticorpos monoclonais, como preço mais baixo; o facto de poderem ser prescritos por qualquer médico, enquanto que os anticorpos monoclonais só podem ser prescritos por neurologistas; e poderem ser administrados em comprimidos por via oral, ao contrário do que ocorre com os anticorpos monoclonais que se encontram sob a forma de injetáveis que tem de ser administrados em ambiente hospitalar, o que na maioria dos casos não é aceite de bom grado pelos doentes²¹. Mas os gepants também apresentam alguns inconvenientes, o facto da administração ser realizada diariamente, ao contrário dos anticorpos monoclonais, que são na sua maioria administrados uma vez por mês²¹ e causarem alguma sonolência por terem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica³¹.

Atogepant

Este antagonista dos recetores de CGRP encontra-se a ser desenvolvido para ser administrado por via oral na prevenção das crises de enxaqueca²⁰, dado ser esta a forma de administração mais bem aceite pelos doentes. É atualmente o único “gepant” a ser desenvolvido para profilaxia da enxaqueca, que requer uma ingestão diária¹¹, sendo que este fármaco atualmente se encontra na fase III dos ensaios clínicos¹⁹.

As reações adversas mais frequentes são náuseas, fadiga, obstipação, nasofaringite e infeção do trato urinário inferior²⁰.

Ubrogepant

É um inibidor oral do CGRP, impedido assim que o CGRP se ligue ao seu recetor, tendo sido aprovado para o tratamento da enxaqueca aguda com e sem aura, pela FDA em dezembro de 2019¹⁹, sendo que os primeiros resultados mostram uma diminuição da dor, 2 horas após a toma²⁰ e outros sintomas incómodos associados à enxaqueca, na dose de 50 mg e 100mg, demonstrando que este é bem tolerado e não causa efeitos deletérios ao nível hepático¹⁹. Assim, a administração deste fármaco pode ser feita por via oral quando o doente sente necessidade da mesma, ou seja, numa crise de enxaqueca⁴. É de salientar que este fármaco não foi testado para terapêutica profilática⁹.

As reações adversas relatadas foram: náuseas, sonolência, tonturas, infeções do trato respiratório superior, sinusite, infeções do trato urinário, infeções por influenza e boca seca²⁰, sendo que estas reações não dependem da dose administrada¹¹. Mais ensaios são necessários para avaliar a segurança a longo prazo e eficácia no tratamento agudo³⁵.

Rimegepant

É um antagonista oral do recetor do CGRP que foi aprovado em fevereiro de 2020 pela FDA, com indicação no tratamento agudo da enxaqueca¹⁹, sendo que se encontra demonstrado que este fármaco não só alivia a enxaqueca, como também impede que esta se repita num curto período de tempo, sendo que este se demonstra mais eficaz em doentes com fonofobia e fotofobia, do que naqueles que apresentam náuseas³⁶.

As reações adversas mais frequentes são náuseas, infeções do trato respiratório superior e do trato urinário²⁰, sendo que a dose considerada ideal é 75mg, dado ser com esta que se obtém melhor eficácia clínica, com recorrência de menos reações adversas³⁶.

Este encontra-se referido em alguns artigos com possível administração na profilaxia da enxaqueca, no entanto, pouca informação existe sobre esta utilização do fármaco e a sua aprovação pela FDA é exclusivamente para administração nas crises de enxaqueca.

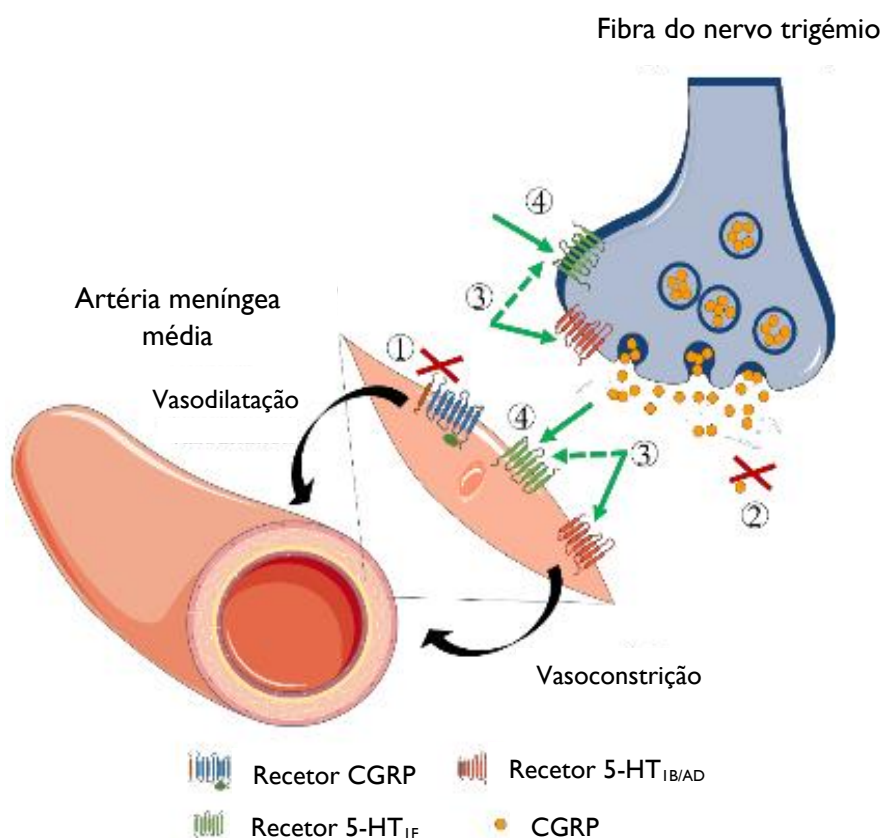


Figura 2 – Resumo dos alvos farmacológicos dos tratamentos para a enxaqueca (Adaptado de T. DE VRIES *et al.*, 2020).

1. Bloqueio do recetor do CGRP, local de ação dos antagonistas dos recetores do CGRP e do Erenumab.
2. Bloqueio do CGRP, local de ação do Eptinezumab, Fremanezumab e Galcanezumab.
3. Estimulação do recetor de 5-HT_{1B/1D/1F}, local de ação dos triptanos.
4. Estimulação do recetor de 5-HT_{1F}, local de ação do lasmiditan.

Desvantagens do bloqueio crónico do CGRP

Tendo o CGRP inúmeras funções fisiológicas, entre elas o potente efeito vasodilatador, existe um risco teórico de que o bloqueio do CGRP possa dificultar a vasodilatação em situações fisiológicas em que ela é adequada, como é o caso da isquemia cardíaca ou cerebrovascular. No entanto, nenhum efeito cardiovascular foi observado até ao presente, sendo de realçar que a incidência de doença cardiovascular ou cerebrovascular é muito baixa nas populações estudadas, que se situa na faixa etária dos 39 aos 43 anos, dado ser uma das fases da vida onde se observa maior prevalência da enxaqueca¹². Os efeitos a longo prazo da inibição crónica do CGRP, mesmo sem isquemia evidente, são totalmente desconhecidos¹², apesar dos estudos demonstrarem que a vasoconstrição crónica se encontra associada a uma

maior ocorrência de hemorragia subaracnoide e a uma diminuição dos níveis de CGRP nos nervos sensoriais³⁷.

Existe ainda a possibilidade de quando o CGRP é bloqueado, outros peptídeos ativem o recetor, embora com menor afinidade, o que faz com que seja benéfico um efeito combinado entre o bloqueio do CGRP e do seu recetor, mas com mais efeitos secundários¹⁹.

Desenvolvimento de agonistas do recetor 5-HT_{1F}

Atualmente, existe uma classe terapêutica que também se encontra a ser desenvolvida para o tratamento de crises de enxaqueca, são os chamados de “tans”, sendo que atualmente o lasmiditan, um agonista dos recetores 5HT_{1F} presentes no gânglio trigeminal, no núcleo caudado do trigémio e nos vasos sanguíneos cerebrais e periféricos²¹ (Figura 2), não afeta o recetor 5-HT_{1B} que medeia a vasoconstrição, funcionando da mesma forma que os “gepants”, mas com um mecanismo de ação diferente, tornando-se assim numa potencial alternativa aos triptanos, tal como os anticorpos monoclonais¹⁵. O lasmiditan tem uma elevada lipofília capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atuar centralmente¹¹. Após 2 horas da administração de 200mg de lasmiditan, 32% dos participantes do estudo, não apresentavam dor e os efeitos adversos também foram mínimos, encontrando-se entre eles, tonturas, náuseas, parestesias e sonolência¹⁵, efeitos que muito provavelmente se devem à capacidade que este fármaco apresenta de atravessar a barreira hematoencefálica¹¹.

Conclusão

Tal como foi referido no início, a enxaqueca é uma doença debilitante que afeta uma parte significativa da população e para a qual o mercado farmacêutico não apresenta uma resposta ideal para o tratamento e prevenção da mesma, sendo por isso, uma área de pesquisa continua pela comunidade científica, na tentativa de encontrar novos fármacos, mais eficazes, com menos efeitos adversos e com a possibilidade de serem administrados por todos os doentes que sofram desta patologia. Com o conhecimento atual, o uso de anticorpos na terapêutica da enxaqueca, parece até ao momento a mais favorável.

Os anticorpos monoclonais tem uma semi-vida sérica prolongada, entre os 20 e os 50 dias, o que significa que os doentes podem administrá-los com pouco frequência, e ao ligarem-se com alta afinidade e seletividade ao alvo, reduz o potencial de interação com outros recetores e consequentemente diminui os efeitos adversos indesejados, sendo estas as duas maiores vantagens que estas novas terapêuticas apresentam⁴. O facto destes serem metabolizados pelo sistema reticulo-endotelial, assim como na pele, músculos e intestino, contrariamente à maioria dos fármacos que é extensivamente metabolizada pelo fígado³⁸, também leva à redução do potencial de interações medicamentosas. Os anticorpos monoclonais parecem demonstrar efeitos mais rápidos, na prevenção das crises de enxaqueca, do que as opções terapêuticas clássicas que existem no mercado, sendo que estas requerem uma média de 8 semanas de tratamento¹². Normalmente os efeitos terapêuticos dos anticorpos ocorrem em 3 meses e podem sentir-se logo no primeiro mês, mas se não houver melhoria nos 3 meses, a terapêutica deve ser descontinuada³⁹. Existem já alguns estudos que mostram que 35 a 70% dos doentes não têm benefício com o uso de anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP, sendo que não se sabe se isto ocorre devido ao facto de os mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca nestes doentes que não respondem aos anticorpos são diferentes⁴⁰. O perfil de eficácia e segurança dos anticorpos anti-CGRP são similares, sendo estes bem tolerados, seguros e eficazes⁴, mas ainda não se encontram realizados estudos relativos à eficácia e segurança da sua administração durante a gravidez, o que se revela de extrema importância, dado que a maioria dos doentes com enxaqueca são mulheres em idade fértil com elevada probabilidade de engravidarem¹⁹.

É de salientar que os anticorpos monoclonais são provavelmente ineficazes para a enxaqueca hemipléica familiar (MGF), dado que a infusão de CGRP não induziu crises em doentes com este tipo de enxaqueca, não havendo assim evidências que nestes doentes a enxaqueca esteja relacionada com o CGRP⁴¹.

A desvantagem do uso dos anticorpos monoclonais está relacionada com a sua via de administração que não é a via de administração mais desejada pela maioria dos doentes, e que pode conduzir a reações no local de injeção, incluindo dor, sendo menos prováveis a ocorrência das mesmas com a administração intravenosa, quando comparada com a administração subcutânea⁴.

Como já foi referido antes, os efeitos a longo prazo da inibição crónica do CGRP são totalmente desconhecidos¹², sendo que os recetores do CGRP encontram-se também fora do sistema nervoso e vascular, em locais como as glândulas supra-renais, rins, pâncreas e ossos, o que se traduz num desconhecimento dos efeitos locais do antagonismo crónico¹². No entanto, e como em qualquer nova classe de fármacos, é importante a monitorização em várias populações de doentes, quanto aos riscos associados ao tratamento a longo prazo, tendo em vista a segurança de todos os doentes aos quais o medicamento é administrado, abrindo-se assim a possibilidade de administração a doentes com as mais diversas patologias e idade⁴. Para além da possível diminuição do efeito protetor contra as doenças cardiovasculares, o bloqueio crónico do CGRP também pode promover alterações da cicatrização de feridas, e da homeostase intestinal, sepsis, lesão hepática e depressão⁴¹, sendo estas situações alvos de estudo, para que no futuro possa haver segurança na administração deste fármaco.

Embora todos os anticorpos monoclonais tenham sido humanizados para reduzir a sua imunogenicidade, ainda existe a possibilidade de haver formação de anticorpos contra o tratamento, no entanto, e até ao momento, nenhum desses anticorpos demonstrou ser capaz de afetar a concentração, eficácia ou efeitos adversos¹² e a formação desses anticorpos ocorreu em poucas pessoas³⁹.

Tal como já foi referido, encontra-se em desenvolvimento uma nova classe de fármacos, os agonistas dos recetores 5-HT_{1F}, que demonstra resultados promissores, dado a sua utilidade em crises de enxaqueca, sem provocar vasoconstrição. Assim, tanto os “gepants” como o lasmiditan parecem uma alternativa adequada a todos os doentes que não possam tomar triptanos, por estes se encontrarem contraindicados¹¹.

Depois da realização dos ensaios clínicos necessários e ao verificar-se que estas novas terapêuticas para a enxaqueca são eficazes e seguras, é essencial que estes fármacos sejam aprovados pelas diversas autoridades regulamentares do medicamento e que os preços dos anticorpos sejam mais acessíveis ou comparticipáveis pelo estado, de forma a que seja possível o acesso, a todos os doentes para os quais se justifique a administração dos mesmos.

Neste sentido, a comunidade científica deve continuar a pesquisa no sentido de obter um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia da doença, e possivelmente encontrar novos alvos terapêuticos e possíveis fármacos que interajam com estes, com vista a obter tratamentos mais efetivos e seguros, aumentando assim a qualidade de vida dos doentes e promovendo uma diminuição dos custos em saúde com esta patologia.

Bibliografia

1. VILLALÓN, Carlos *et al.* - **Migraine: Pathophysiology, Pharmacology, Treatment and Future Trends.** Current Vascular Pharmacology. 1:1 (2005) 71–84.
2. P. J. GOADSBY, R. B. LIPTON, M. D. Ferrari - **MIGRAINE - CURRENT UNDERSTANDING AND TREATMENT.** The New England Journal of Medicine. 346:4 (2002) 257–270.
3. DURHAM, Paul L. - **CGRP-Receptor Antagonists - A Fresh Approach to Migraine Therapy?** New England Journal of Medicine. 350:11 (2004) 1073–1075.
4. EDVINSSON, Lars *et al.* - **CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic.** Nature Reviews Neurology. 14:6 (2018) 338–350.
5. BRENNAN, K. C.; PIETROBON, Daniela - **A Systems Neuroscience Approach to Migraine.** Neuron. 97:5 (2018) 1004–1021.
6. DUSSOR, Greg - **New discoveries in migraine mechanisms and therapeutic targets.** Current Opinion in Physiology. 11:(2019) 116–124.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION, WORLD HEADACHE ALLIANCE, INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, European Headache Federation - **Princípios europeus da abordagem das cefaleias comuns nos cuidados de saúde primários Traduzido do original por Sociedade Portuguesa de Cefaleias em Março de 2010.** Sociedade Portuguesa de Cefaleias. (2010) 1–47.
8. VETVIK, Kjersti Grøtta; MACGREGOR, E. Anne - **Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine.** The Lancet Neurology. 16:1 (2016) 76–87.
9. JAIN, Sameer *et al.* - **Erenumab in the treatment of migraine.** Pain management. 8:6 (2018) 415–426.
10. SUMMARY, L. A. Y. - **Galcanezumab for the prophylaxis of episodic and chronic migraine.** Drugs. (2017) 1–13.
11. NEGRO, Andrea; MARTELLETTI, Paolo - **Gepants for the treatment of migraine.** Expert Opinion on Investigational Drugs. 28:6 (2019) 555–567.
12. TSO, Amy R.; GOADSBY, Peter J. - **Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next**

Era of Migraine Prevention? Current Treatment Options in Neurology. 19:8 (2017).

13. SANTOS, Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Da Silva - **Efeitos adversos dos triptanos : suas bases farmacológicas (Capítulo I).**

14. EDVINSSON, Lars - **CGRP Antibodies as Prophylaxis in Migraine.** Cell. 175:7 (2018) 1719.

15. DIGRE, Kathleen B. - **What's New in the Treatment of Migraine?** Journal of neuro-ophthalmology. 39:3 (2019) 352–359.

16. CHARLES, Andrew C.; BACA, Serapio M. - **Cortical spreading depression and migraine.** Nature Reviews Neurology. 9:11 (2013) 637–644.

17. GOADSBY, Peter J.; HOLLAND, Philip R. - **Pathophysiology of Migraine: An Update.** Neurologic Clinics. 37:4 (2019) 651–671.

18. RAFFAELLI, Bianca; NEEB, Lars; REUTER, Uwe - **Monoclonal antibodies for the prevention of migraine.** Expert Opinion on Biological Therapy. 19:12 (2019) 1307–1317.

19. T. DE VRIES, C. M. Villalón And A. MaassenVanDenBrink - **Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans.** Pharmacology and Therapeutics. (2020).

20. HENSON, Brianna *et al.* - **Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists and Their Use in Migraines.** Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 33:1–2 (2019) 22–31.

21. VALADE, Dominique - **Les avancées dans les traitements de crise et de fond de la maladie migraineuse.** Biologie Aujourd'hui. 213:1–2 (2019) 59–64.

22. SAPER, Joel R.; SILVA, Arnaldo Neves DA - **Medication overuse headache: History, features, prevention and management strategies.** CNS Drugs. 27:11 (2013) 867–877.

23. J. M. RITTER, H. P. RANG, Maureen M. Dale - **Rang and Dale's Pharmacology.** 7. ed. Rio de Janeiro : Elsevier,(2012).

24. LEE, Su Jin *et al.* - **Mechanism of inhibition by chlorpromazine of the human pain threshold sodium channel, Nav1.7.** Neuroscience Letters. 639:(2017) 1–7.

25. INFARMED - **Prontuário Terapêutico II.** Portugal : INFARMED, 2013.

26. TFELT-HANSEN, Peer Carsten - **Delayed absorption of many (paracetamol,**

aspirin, other **NSAIDs** and **zolmitriptan**) but not all (**sumatriptan**, **rizatriptan**) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. **A review**. *Cephalalgia*. 37:9 (2017) 892–901.

27. SILBERSTEIN, Stephen D. - **Preventive Migraine Treatment**. *Neurologic Clinics*. 27:2 (2009) 429–443.

28. SPRENGER, Till; VIANA, M.; TASSORELLI, C. - **Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action**. *Neurotherapeutics*. 15:2 (2018) 313–323.

29. FRAMPTON, James E.; SILBERSTEIN, Stephen - **OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine**. *Drugs*. 78:5 (2018) 589–600.

30. EDVINSSON, Lars - **The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies**. *Headache*. 58:(2018) 33–47.

31. SANTOS-LASAOSA, S. *et al.* - **CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica**. *Neurologia*. (2019).

32. KIELBASA, William; HELTON, Danielle L. - **A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody**. *Cephalalgia*.39:10 (2019) 1284–1297.

33. SILBERSTEIN, Stephen; LENZ, Robert; XU, Cen - **Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know**. *Headache*. 55:8 (2015) 1171–1182.

34. MARKHAM, Anthony - **Erenumab: First Global Approval**. *Drugs*. 78:11 (2018) 1157–1161.

35. DODICK, David W. *et al.* - **Ubrogepant for the treatment of migraine**. *The New England Journal of Medicine*. 381:23 (2019) 2230–2241.

36. GAO, Bixi *et al.* - **Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: Evidence from randomized controlled trials**. *Frontiers in Pharmacology*. 10:(2020).

37. GRELL, Anne Sofie *et al.* - **Fremanezumab inhibits vasodilatory effects of CGRP and capsaicin in rat cerebral artery - Potential role in conditions of severe vasoconstriction**. *European Journal of Pharmacology*. 864:(2019).

38. CERIANI, Claire E. J.; WILLOUR, Danielle A.; SILBERSTEIN, Stephen D. - **Novel Medications for the Treatment of Migraine**. *Headache*. 59:9 (2019) 1597–1608.
39. CHARLES, Andrew; POZO-ROSICH, Patricia - **Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy**. *The Lancet*. 394:10210 (2019) 1765–1774.
40. TESSITORE, Alessandro; RUSSO, Antonio - **Is targeting CGRP the right pathway to prevent migraine?** *The Lancet*. 394:10203 (2019) 984–986.
41. YUAN, Hsiangkuo *et al.* - **CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress**. *BioDrugs*. 31:6 (2017) 487–501.