

DESMISTIFICANDO O PAPEL DO PEPTÍDEO RELACIONADO AO GENE DA CALCITONINA NA FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA ENXAQUECA: VAMOS PERGUNTAR AOS ESPECIALISTAS

<http://medscape.org/case/cgrp-migraine-portuguese>

Amaal J. Starling, MD: Olá a todos. Sou Amaal Starling, professora associada de neurologia na Mayo Clinic em Scottsdale, Arizona, nos EUA.

Dimos D. Mitsikostas, MD, PhD: E eu sou Dimos Mitsikostas , professor de neurologia no 1º Departamento de Neurologia, Hospital Eginitio na Universidade Nacional e Kapodistrian de Atenas, Atenas, Grécia.

Dra. Starling: Bem-vindo. Obrigado por se juntar a nós hoje para este programa intitulado "Desmistificando o papel do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) na fisiopatologia e tratamento da enxaqueca: vamos perguntar aos especialistas".

Nos próximos 30 minutos, aproximadamente, faremos um programa de perguntas e respostas rápidas em que cada um de nós terá 60 ou 90 segundos para responder a algumas perguntas importantes. Vamos nos concentrar no papel do CGRP na enxaqueca e nas terapias anti-CGRP para terapia aguda e preventiva. Dimos , você está pronto para o desafio?

Dr. Mitsikostas: Continue.

Dra. Starling: Tudo bem. Em primeiro lugar, sabemos que nossos pacientes estão sempre em primeiro lugar em nossas mentes. Conversamos anteriormente com uma paciente minha sobre sua experiência com enxaqueca e terapias. Vamos dar uma olhada no que ela tinha a dizer.

Paciente: Eu tenho 22 anos. Eu sou uma estudante universitária em tempo integral. Estou me formando em Educação Física e também estou jogando softbol para minha universidade, além de trabalhar meio período. Minha enxaqueca começou por volta dos 10 a 11 anos de idade. Quando eu tinha uma, sentia náuseas, vômitos, enjoo geral. Os sintomas permaneceram os mesmos ao longo dos anos. Quando eu tinha uma enxaqueca, eu só precisava de me deitar e não fazer nada e ela durava cerca de 5 a 6 horas. E nada tirava o vômito. E eu tinha cerca de 3 a 4 enxaquecas por mês. Então, no começo eu tentei apenas alguns medicamentos de venda livre e tentei alguns remédios naturais também. Eu experimentei diferentes triptanos orais prescritos por um médico e combinava o triptano oral com uma bebida, que às vezes funcionava para o vômito. Eu fazia exames anuais apenas com meu pediatra regular e foi ele quem me encaminhou para um neurologista.

Dra. Starling: Então, esta paciente tentou triptanos, mas ainda está tendo ataques incapacitantes várias vezes por mês, resultando em incapacidade significativa. Portanto, ela

ainda tem uma necessidade persistente não atendida de terapia aguda. Você concorda, Dimos ?

Dr. Mitsikostas : Com certeza.

Dra. Starling: Com isso em mente, agora vamos discutir terapias agudas com peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, ou CGRP, e enxaqueca. Pronto, Dimos ? Aí vem a primeira pergunta. Dimos , em 60 segundos, qual é o papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca?

Dr. Mitsikostas: Tudo bem, contando. O CGRP é um neuropeptídeo, o que significa que eles transmitem informações de célula para célula. Foi encontrado em 35% a 50% dos neurônios sensoriais no gânglio trigeminal. E mais importante, descobriu-se que aumenta durante os ataques de enxaqueca.

Quando medida a partir da veia jugular externa, por exemplo, a concentração de CGRP aumenta durante um ataque espontâneo de enxaqueca. Em pacientes com enxaqueca, por outro lado, infusões de CGRP desencadeiam ataques que são indistinguíveis dos ataques espontâneos. E mais importante, após a administração de triptanos, os níveis séricos de CGRP diminuem paralelamente ao alívio dos sintomas em pacientes com enxaqueca. Bloquear ou remover o CGRP termina a enxaqueca de forma aguda e previne a enxaqueca.

Dra. Starling: Muito obrigada. Agora vamos falar especificamente sobre terapia aguda. Dimos , vimos que a nossa paciente tem um longo histórico de várias terapias agudas, desde anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) até triptanos. Quais são as opções amplamente utilizadas para o tratamento agudo da enxaqueca e quão eficazes elas são? Vou lhe dar 60 segundos.

Dr. Mitsikostas: Vamos. Em primeiro lugar, temos os anti-inflamatórios não esteróides. Esses são sugeridos para crises leves de enxaqueca. Eles funcionam, são amplamente utilizados e mostram uma eficácia muito boa, embora a tolerância e a segurança sejam limitadas. Como você viu em nossa paciente, os triptanos são de segunda linha.

Vários triptanos estão disponíveis e essa é a segunda categoria de medicamentos que estamos usando para tratamento de enxaqueca aguda, depois que anti-inflamatórios não esteróides ou analgésicos simples não funcionam ou quando as enxaquecas são intensas. Os triptanos são agonistas, agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1B} e, às vezes, dos receptores 1F, e funcionam eficientemente para abortar as crises de enxaqueca. Isso foi muito bem documentado em todos os ensaios clínicos realizados.

Agora Amaal , é a sua vez. E quanto ao CGRP e terapias para enxaqueca aguda? Você também tem 60 segundos.

Dra. Starling: Tudo bem, vamos fazer isso. Podemos bloquear a atividade do CGRP durante um ataque de enxaqueca com medicamentos gepant. Gepants são antagonistas dos receptores de moléculas pequenas de CGRP que atuam no sistema trigeminovascular. Atualmente, existem 3 medicamentos gepant que têm sido eficazes para o tratamento agudo de um ataque de enxaqueca: ubrogepant, um comprimido oral, rimegepant , um comprimido de desintegração oral e zavegepant , um spray nasal.

Ao contrário dos triptanos, os gepants não resultam em vasoconstrição, portanto, não há contraindicações vasculares e não houve nenhum evento adverso cardiovascular relacionado

ao tratamento nos ensaios clínicos. Duas outras vantagens dos gepants incluem efeitos colaterais mínimos, resultando em melhor tolerabilidade e nenhuma preocupação com cefaléia por uso excessivo de medicamentos, especialmente porque a classe gepant também está sendo usada para prevenção.

Dr. Mitsikostas : Maravilhoso. E agora, Amaal , em 90 segundos desta vez, você pode resumir os dados de eficácia dos gepants para o tratamento agudo da enxaqueca?

Dra. Starling: Sim. Em estudos de tratamento agudo, a eficácia é avaliada por meio de endpoints coprimários em 2 horas: ausência de dor e ausência do sintoma mais incômodo, que pode ser fotofobia, fonofobia ou náusea, conforme definido pelo paciente. Assim, em uma análise agrupada, o ubrogepant foi eficaz em 2 horas com relação à ausência de dor em cerca de 21% e à ausência do sintoma mais incômodo em cerca de 39%, com um ganho terapêutico de 8% e 11%, respectivamente.

Rimegepant também foi eficaz de forma semelhante em comparação com o placebo em 2 horas com ausência de dor e ausência de sintomas mais incômodos. Além disso, a eficácia foi significativa logo em 1 hora e mantida por 48 horas.

Agora, o spray nasal zavegepant é o mais novo gepant que temos, e ele não é apenas eficaz em 2 horas em relação à ausência de dor e à maioria dos sintomas incômodos, mas também alívio da dor em 15 minutos após a dose. Isso é consistente com uma absorção mais rápida pela mucosa nasal em comparação com o trato gastrointestinal (GI), tornando-o uma ótima opção para ataques de início rápido e também quando há náuseas e vômitos. Clinicamente, usamos gepants naqueles que consideram os medicamentos triptanos ineficazes, mal tolerados ou contra-indicados. Estudos sugeriram que os gepants são igualmente eficazes naqueles que nunca tomaram triptanos ou naqueles que respondem aos triptanos ou naqueles que não respondem aos triptanos. Assim, os gepants são uma opção de tratamento eficaz para aqueles que têm necessidades não atendidas de medicamentos triptanos.

Agora vamos voltar à nossa paciente. Ouvimos sobre sua experiência com terapias agudas. Vamos ouvir sobre sua experiência com prevenção.

Paciente: Fui a um neurologista que me receitou topiramato para tratamento preventivo por volta dos 15 a 16 anos. E tomei o medicamento por alguns anos. Então o médico queria que eu tentasse parar, já que estava indo bem. Então, assim que parei de tomar a medicação, comecei a ter enxaquecas com mais frequência do que quando tomava topiramato. E depois, quando fiz 18 anos, pude começar uma injeção mensal, um anticorpo, que está funcionando. O primeiro que experimentei me deu uma reação alérgica. E agora com o segundo anticorpo que estou tomando há cerca de 3,5 anos, minhas enxaquecas melhoraram. Só tenho uma em cerca de 0 a 1 mês. E então eu não tenho nenhum efeito colateral com isso. A única coisa que tenho é apenas vermelhidão no local da injeção. E minha dor quando tenho enxaqueca não é tão forte. Então, quando eu não estava tomando os anticorpos injetáveis, elas eram muito fortes. Agora elas são moderadas. E ainda sinto os mesmos sintomas quando tenho enxaqueca. Quando eu tiver uma enxaqueca, se eu não tomar meu remédio na hora certa, ainda vou dormir e parar o que estou fazendo. E agora meu neurologista me prescreveu uma nova terapia oral para quando eu tiver uma enxaqueca. É um gepant . Até agora não precisei usá-lo, pois não tive enxaqueca. E, no geral, só quero encontrar algo que me ajude a administrar melhor minha vida quando tiver uma enxaqueca. Não quero ter que parar o que estou fazendo, seja no trabalho ou

na escola ou qualquer coisa como sair com amigos ou família. Eu só quero ser capaz de encontrar algo que funcione para mim e então eu possa continuar com o meu dia a dia.

Dra. Starling: Embora essa paciente ainda precise de tratamento agudo eficaz para as crises de enxaqueca, a prevenção da enxaqueca tem sido eficaz. Ela teve agora uma redução superior a 50% nos dias de dor de cabeça moderada a intensa, além de uma redução na gravidade das crises de enxaqueca. Dimos , você está pronto para continuar o desafio?

Dr. Mitsikostas: Pronto.

Dra. Starling: Vamos falar sobre prevenção. Então, em 90 segundos, quais são as terapias tradicionais em uso para a prevenção da enxaqueca e quão eficazes são?

Dr. Mitsikostas: Bem, temos basicamente 3 classes de medicamentos. Os anti-hipertensivos, os antiepiléticos e os antidepressivos. Todos compartilham atividade semelhante, ou seja, menos de 50% dos pacientes que participaram dos ensaios clínicos alcançaram a taxa de redução de 50%. Existem algumas outras classes de medicamentos que não abordaremos porque não estão disponíveis em todos os lugares. Mas entre essas principais classes de medicamentos, devemos mencionar que todos esses medicamentos são reajustados. É por isso que eles estão compartilhando baixa tolerabilidade.

Por exemplo, os betabloqueadores apresentam intolerância ortostática e fadiga. O topiramato, que é um dos antiepiléticos mais comumente usado para prevenir a enxaqueca, também apresenta comprometimento da memória e parestesias. A amitriptilina está relacionada com ganho de peso. O divalproato, novamente, está relacionado ao ganho de peso. E a venlafaxina, relacionada à disfunção sexual. Portanto, todos eles estão compartilhando eventos adversos muito desconfortáveis que estão diminuindo a adesão de nossos pacientes.

E agora, Amaal , é a sua vez. Em 60 segundos, o que você acha do CGRP? Quais terapias anti-CGRP têm benefícios para a prevenção da enxaqueca?

Dra. Starling: Existem 2 tipos de terapias anti-CGRP para a prevenção da enxaqueca; gepants , que são os antagonistas dos receptores de moléculas pequenas CGRP e anticorpos monoclonais CGRP. Gepants que têm sido eficazes para a prevenção da enxaqueca incluem atogepant , que é administrado diariamente, ou rimegepant , que é administrado em dias alternados. E você deve se lembrar que rimegepant também é eficaz para o tratamento agudo da enxaqueca. No entanto, quando tomado em dias alternados, pode reduzir a frequência dos dias mensais de enxaqueca.

Atualmente, existem 4 anticorpos monoclonais CGRP. Três que são injeções subcutâneas mensais: erenumabe , galcanezumabe e fremanezumabe . Agora, o fremanezumabe também pode ser administrado a cada 12 semanas, em vez de a cada 4 semanas. Depois, há o eptinezumabe , que é uma infusão administrada a cada 12 semanas. O erenumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor, enquanto o fremanezumabe , o galcanezumabe e o eptinezumabe têm como alvo o próprio ligante CGRP.

Dimos , de volta para você. Em 90 segundos, quais são os dados de eficácia dos anticorpos monoclonais CGRP?

Dr. Mitsikostas: Bem, pela primeira vez, temos ensaios clínicos excelentemente projetados, quase de longo prazo, que mostram muito bem que todos os 4 anticorpos monoclonais

direcionados à via CGRP, seja o ligante ou o receptor, funcionam em relação ao seu endpoint primário, que foi a alteração nos dias mensais de enxaqueca em relação à linha de base, ou em todos os seus endpoints secundários, incluindo a taxa de redução de 50%. Você não vê diferenças significativas nos dados de eficácia, mas pela primeira vez temos esses ensaios clínicos em larga escala que comprovam a melhor maneira de os anticorpos monoclonais prevenirem a enxaqueca. Foi a fase 2 clínica e programa clínico de fase 3. Mas agora existem dados disponíveis de estudos do mundo real.

Por exemplo, em um estudo do mundo real realizado na Espanha, estamos vendo que, em 6 meses de tratamento, há uma proporção de 37% dos pacientes apresentando uma resposta sustentada.

Outra proporção de pacientes por outro lado, quase 13% não respondeu. Mas 22% dos pacientes que participaram dessa observação clínica, ensaio clínico, tiveram uma resposta limitada. E outros 10% apresentaram resposta curta, significando apenas algumas semanas, alguns meses, em contraste com 16% dos participantes que apresentaram uma resposta tardia, ou seja, após 3 meses.

Outro estudo do mundo real também relata dados sobre cefaleia por uso excessivo de medicamentos ao ver e observar exclusivamente essa população, porque isso não é estudado em um estudo de fase 3. Temos apenas uma análise post-hoc. E vemos aqui que quando os anticorpos monoclonais são adicionados ao tratamento tradicional, eles obtêm melhores resultados em comparação com o braço onde o tratamento foi exclusivamente com medicamentos convencionais que temos para a prevenção da enxaqueca.

E agora, Amaal, novamente em 90 segundos, quais são os dados de eficácia dos gepants na prevenção da enxaqueca?

Dra. Starling: Portanto, rimegepant, que está atualmente disponível nos Estados Unidos e na Europa, quando administrado em dias alternados, há um número reduzido de dias mensais de enxaqueca em comparação com o placebo. Além disso, cerca de metade dos participantes tiveram pelo menos uma redução de 50% nos dias mensais de enxaqueca.

Na enxaqueca episódica, o atogepant dosado diariamente resultou em uma mudança em relação à linha de base, uma redução nos dias mensais de enxaqueca e uma taxa de resposta superior a 50% em comparação com o placebo.

E recentemente, o estudo de fase 3 sobre enxaqueca crônica, o estudo PROGRESS com atogepant, encontrou eficácia na população com enxaqueca crônica para todos os endpoints, incluindo redução nos dias mensais de enxaqueca, bem como taxa de resposta de 50%.

Agora, com o atogepant, também houve um estudo aberto a 1 ano, comparando atogepant 60 mg ao tratamento preventivo padrão, portanto, com terapias orais anteriores. E o atogepant resultou em uma redução maior que 5 dias nos dias mensais de enxaqueca quando comparado às terapias preventivas orais padrão. A parte mais interessante e empolgante desses dados é que as taxas de resposta foram surpreendentes: 84% dos participantes tiveram redução superior a 50%. Ótimo, mas cerca de 70% dos pacientes tiveram redução superior a 75%. E cerca de 50% dos participantes tiveram uma redução de 100% nos dias mensais de enxaqueca.

Portanto, sim, a eficácia é importante, mas e quanto à segurança e tolerabilidade? De volta para você, Dimos. Que dados de tolerabilidade temos para os anticorpos monoclonais CGRP agora que temos mais experiência no mundo real com essas terapias? Então, em 90 segundos, vamos lá.

Dr. Mitsikostas: Muito bem, é uma tarefa difícil relatar dados sobre tolerabilidade porque não fazemos isso quando estamos planejando um ensaio clínico de fase 3, mas temos algumas opções para estudar a tolerabilidade e mostrarei os resultados sobre isso. Mas, lendo os efeitos colaterais registrados durante a fase controlada por placebo de todos os anticorpos monoclonais, vemos que apenas o erenumabe mostrou um sinal de alerta para constipação, e isso foi verificado em estudos do mundo real. E em relação ao galcanezumabe e ao fremanezumabe, não temos eventos adversos muito, muito comuns. Podemos dizer que o galcanezumabe talvez esteja relacionado a reações de dor no local da injeção. Proporção um pouco menor de pacientes relatando esse evento adverso quando são tratados com fremanezumabe. Com eptinezumab, às vezes temos uma reação anafilática muito incomum, mas isso não é tão comumente relatado.

Quando tentamos comparar a tolerabilidade entre os anticorpos monoclonais, temos que pensar em métricas específicas. Uma delas é a probabilidade de ajudar versus prejudicar. O que estamos fazendo para calcular essa métrica é dividir os dados de eficácia pelos dados de segurança, e então isso nos dá uma ferramenta para comparar, não apenas entre os anticorpos monoclonais, sua tolerabilidade e eficácia, mas também com os tradicionais. E quando fazemos esses cálculos, vemos uma enorme diferença entre os anticorpos monoclonais e os tratamentos tradicionais com a observação de que pelo menos em 2 ensaios, o topiramato causou mais danos do que benefícios.

Em outro ensaio clínico prospectivo, novamente no mundo real, os investigadores tentaram verificar se o tratamento com erenumabe está relacionado com o aumento da pressão arterial. E eles encontraram essa correlação, embora não fosse tão comum.

E agora, Amaal, depois de resumir os dados clínicos da fase 3 e os dados do mundo real, você tem 90 segundos para relatar os dados de segurança e tolerabilidade que temos para os gepants.

Dra. Starling: Sim, esse é um tópico importante, visto que os medicamentos gepant de primeira geração resultaram em toxicidade hepática. No entanto, os gepants atualmente disponíveis não apresentam toxicidade hepática, apesar da dosagem em dias alternados ou mesmo diária para prevenção. E também, não há vasoconstrição com gepants, nem eventos adversos cardiovasculares nos ensaios clínicos, mesmo em indivíduos com fatores de risco cardiovascular. Agora, os ensaios clínicos iniciais tiveram baixas taxas de eventos adversos, sugerindo uma tolerabilidade realmente excelente. Mas, como esperado, a extensão aberta e os estudos do mundo real revelaram taxas mais altas de efeitos colaterais.

No entanto, ainda assim, as taxas de descontinuação devido a efeitos colaterais permanecem baixas, variando de 2% a 6%. Portanto, os efeitos colaterais do gepant oral incluem fadiga e náusea, constipação, boca seca, tontura e infecções do trato respiratório superior.

Agora, zavegepant, que é a formulação de spray nasal, tem os efeitos colaterais adicionais de desconforto nasal e sabor anormal. Mas, novamente, principalmente leves, alguns moderados, mas ainda levando a taxas muito baixas de descontinuação.

Dr. Mitsikostas: Amaal, nos Estados Unidos você tem mais experiência clínica com gepants. Não há dúvida sobre isso. Então, em 60 segundos, você pode nos contar sobre sua experiência com os gepants para o tratamento agudo da enxaqueca e para a prevenção da enxaqueca?

Dra. Starling: Sim. Com essas altas necessidades não atendidas na enxaqueca, com relação à terapia aguda e preventiva, devido à eficácia e tolerabilidade de nossas terapias orais anteriores, ter opções adicionais eficazes, melhor toleradas e específicas para doenças é realmente uma grande mudança de paradigma. A eficácia desses medicamentos também nos encorajou a pensar mais alto, não apenas nos conformar com as taxas de resposta de 50%, mas pensar em taxas de resposta de 75% ou mesmo de 100%. Agora estamos até conversando sobre se esses tratamentos são terapias modificadoras da doença; podemos chegar a um ponto em que possamos falar sobre a remissão da enxaqueca? E realmente, este é apenas o começo dessa explosão de terapias.

Mas nosso trabalho não acabou. Ainda há necessidades e perguntas não atendidas. Qual é a eficácia de usar um anticorpo monoclonal para prevenção e um gepant para terapia aguda? Os gepants funcionam naqueles com opções anteriores de tratamento preventivo ineficazes? E se os gepants funcionarão na cefaleia por uso excessivo de medicamentos? Essas são perguntas ainda sem resposta.

Mas, enquanto isso, vamos destacar o progresso. Vamos refletir sobre a experiência da minha paciente. Em minhas anotações clínicas, ela passou de ter sintomas de enxaqueca mais de 16 dias por mês para 0 a 1 dia por mês. Ela passou de faltar aos dias de aula e correr o risco de não se formar, para se formar este ano e prosseguir com a carreira de professora de educação física para crianças em idade escolar. Ela voltou à função, à saúde e à vida. Esse é o nosso objetivo comum, mas é também o nosso desafio persistente.

Dr. Mitsikostas : Com certeza. Esse é realmente um novo estágio em nossa terapêutica para enxaqueca, que é único no campo da neurologia, eu diria.

Dra. Starling: Dimos , você tem alguma observação final?

Dr. Mitsikostas : Sim. Estamos ambos felizes porque esses novos tratamentos realmente mudam a vida e as expectativas de nossos pacientes, aqueles que sofrem de enxaqueca. Portanto, em resumo, temos várias classes de medicamentos para tratamento sintomático e preventivo. Mas o mais importante, pela primeira vez, temos tratamentos baseados em mecanismos e específicos para doenças que compartilham um excelente perfil de tolerância, levando a altas taxas de adesão. Isso é muito importante, porque em uma prática clínica em que você oferece um tratamento ao seu paciente e os pacientes o visitam depois de alguns meses ou às vezes alguns anos, você descobre que o tratamento não foi feito da maneira que deveria ser. Agora, porque a tolerabilidade é excelente e porque os medicamentos que oferecemos são projetados exatamente para o que eles estão sofrendo, eles têm a melhor tolerabilidade que poderíamos imaginar.

Dra. Starling: E é muito mais fácil explicar a um paciente com enxaqueca que vamos dar a ele um medicamento para enxaqueca.

Dr. Mitsikostas : Com certeza. E não para depressão, hipertensão ou epilepsia.

Dra. Starling: Isso é maravilhoso. Dimos, muito obrigado. Foi muito divertido. Agradeço por ter aceitado esse desafio comigo.

Dr Mitsikostas : Muito obrigado também.

Dra. Starling: E obrigado por se juntar a nós hoje e por participar desta atividade. Continue respondendo às perguntas a seguir e conclua a avaliação.

Esta transcrição não foi editada.

Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Continuada (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/992201

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC