



UFOP
Universidade Federal
de Ouro Preto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA**



MARIA EDUARDA BUENO

**MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS DA CLASSE DOS TRIPTANOS NO
BRASIL**

OURO PRETO

2024

MARIA EDUARDA BUENO

**MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS DA CLASSE DOS TRIPTANOS NO
BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado como
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2024



FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria Eduarda Bueno

Medicamentos industrializados da classe dos triptanos no Brasil

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 17 de outubro de 2024

Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora - Rafaela Cunha Matosinhos - Universidade Federal de Ouro Preto
Mestra - Lorena Kelly Santiago Ramos - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 06/11/2024



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 06/11/2024, às 12:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0806660** e o código CRC **AFC0A45D**.

Para a menina caipira,
“O peixe aprendeu a escalar a árvore”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de poder aprender com os melhores dos melhores. Em especial, ao meu orientador, o professor Dr. André Morais Ruela, que me acompanhou durante essa jornada, transmitindo seu conhecimento com muita paciência e compreensão.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a permanecer firme na escolha de cursar Farmácia na UFOP. Com grande carinho e principalmente orgulho, expressei minha admiração aos esforços dos braços do meu pai Leoneti, que sempre me apoiou e nunca deixou nada faltar. À minha extraordinária mãe Bernadete, que é o motivo dos motivos, que me ensinou a nunca desistir e a permanecer firme nessa jornada.

Aos meus queridos irmãos, Eduardo e Helena, que me deram forças e me ajudaram a nunca desistir. Em especial, e com muito carinho, ao meu irmão Eduardo, que, junto aos meus pais, nunca deixaram nada me faltar.

Ao meu amor, meu grande amigo e companheiro, Rafael, que me acompanhou a todo momento, principalmente nas horas tristes e felizes. Ele, que sempre acreditou em mim mais do que eu mesma, e que nunca me deixou nem sequer por um segundo, duvidar de que tudo isso seria possível.

À minha grande família, meus avós maternos, Goreti e Lauro, e os paternos, Dirce e Onofre, que sempre me apoiaram nessa longa caminhada. Aos meus queridos tios e tias que sonharam comigo a ideia do diploma em uma Universidade Pública. Em especial, ao Tio Lauro a quem considero como meu segundo pai, pois, nos momentos mais difíceis ele sempre acendeu uma luz. À minha querida tia Andresa, que ocupa grande parte do meu coração, pois ela nunca deixou de segurar na minha mão, acreditando que todos os meus sonhos eram possíveis. Eu não poderia me esquecer da primeira pessoa que me disse para enfrentar a distância e ir em busca de uma vida diferente: meu querido tio Paulo, o qual eu admiro e de quem tenho muito orgulho.

E, claro, um agradecimento mais que especial à minha família de Ouro Preto. Aos meus queridos e inestimáveis amigos Karine e Mayke. Karine, por dividir um lar comigo, e que, com seu espírito alegre e falante, transformou meus dias longe de casa. Mayke, que sempre riu de todos os nossos momentos onde compartilhamos comidas e grandes sonhos. Aos meus colegas de curso, Isabela, Laura, Rafael, Luca, Luciana, que me ajudaram a chegar até aqui. A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos.

Ao meu grande amigo e incentivador Adilson, que todos os dias me lembra que o nosso mundo é lugar diferente onde só almas líricas se encontram.

RESUMO

Esta revisão narrativa abrange uma descrição dos fármacos da classe dos triptanos que atuam no tratamento da migrânea. A Classificação Internacional de Cefaleia de 2018 descreve a migrânea com aura como: enxaqueca comum; hemicrania simples. Ou seja, uma cefaleia recorrente que se manifesta em crises que perduram de 4 a 72 horas, tendo como principais sintomas: localização unilateral, caráter pulsátil, de intensidade moderada ou forte, exacerbação por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia. O tratamento para migrânea pode ser feito com a administração de fármacos denominados como triptanos, que derivam de substâncias do tipo alcaloides, que foram isolados da espécie de fungo *Claviceps Purpurea*, presente nas sementes de gramíneas. Os triptanos foram desenvolvidos a partir da necessidade de tratar a migrânea de forma mais específica e também para reduzir efeitos adversos de outros medicamentos até então já disponíveis no mercado. Os derivados dos triptanos têm afinidade de ligação com receptores de serotonina tipo 1 (5HT1), especificamente os subtipos 5-HT1D, também chamando de 5-HT1D alfa, e 5-HT1B, também chamado de 5-HT1D beta. Estes receptores estão localizados em neurônios sensoriais trigeminais que inervam vasos sanguíneos. Os receptores 5-HT1D e 5-HT1B funcionam como autorreceptores, cuja a ativação leva à inibição de disparos de neurônios serotoninérgicos e à redução da síntese e liberação de serotonina. No Brasil, os triptanos disponíveis são o de primeira geração, representada pelo fármaco sumatriptano, nas formas farmacêuticas disponíveis do tipo comprimidos revestidos, injetáveis e spray nasal. Os triptanos de segunda geração comercializados no Brasil são zolmitriptano, nas formas farmacêuticas comprimido revestido e orodispersível; naratriptano, apenas na forma de comprimidos revestidos; rizatriptano, na forma de comprimidos; e o eletriptano, na forma de comprimido revestido. A disponibilidade de medicamentos genéricos ainda é limitada, sendo que ainda não estão disponíveis para zolmitriptano e eletriptano. Cada triptano é indicado de acordo com a classificação da migrânea feita por um profissional de saúde. Desta forma, este trabalho descreveu os medicamentos industrializados da classe dos triptanos no Brasil, permitindo sistematizar maior conhecimento sobre estes medicamentos.

Palavras-chave: Triptanos; Migrânea; Triptanos de primeira geração; Triptanos de segunda geração.

ABSTRACT

This narrative review provides a description of the drugs in the triptan class that act in the treatment of migraine. The 2018 International Headache Classification describes migraine with aura as: common migraine, simple hemicrania. In other words, a recurrent headache that manifests itself in attacks that last from 4 to 72 hours, with the main symptom being unilateral location, pulsatile character, of moderate or strong intensity, exacerbation by routine physical activity, and association with nausea and/or photophobia and phonophobia. Migraine treatment can be done with the administration of drugs called triptans, which are derived from bioactive substances of the alkaloid type, which were isolated from the fungus species *Claviceps Purpurea*, present in grass seeds. Triptans were developed from the need to treat migraine more specifically and also to reduce adverse effects of other drugs previously available on the market. Triptan derivatives have binding affinity with serotonin type 1 (5HT1) receptors, specifically the 5-HT1D subtypes, also called 5-HT1D alpha and 5-HT1B, also called 5-HT1D beta. These receptors are located in trigeminal sensory neurons that innervate blood vessels. The 5-HT1D and 5-HT1B receptors function as autoreceptors, whose activation leads to the inhibition of serotonergic neuron firing and the reduction of serotonin synthesis and release. In Brazil, the triptans available are the first generation, represented by the drug sumatriptan, in the available pharmaceutical forms of coated tablets, injectables and nasal spray. The second generation triptans marketed in Brazil are zolmitriptan in the pharmaceutical forms of coated tablets and orodispersible tablets, naratriptan only in the form of coated tablets, rizatriptan in the form of tablets and eletriptan in the form of coated tablets. The availability of generic drugs is still limited, and zolmitriptan and eletriptan are not yet available. Each triptan is indicated according to the classification of migraine made by a health professional. Therefore, this study described the industrialized drugs of the triptan class in Brazil, allowing for greater systematization of knowledge about these drugs.

Keywords: Triptans; Migraine; First-generation triptans; Second-generation triptans.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo da migrânea.....	17
Figura 2 - Sumatriptano.....	20
Figura 3 - Zolmitriptano.....	20
Figura 4 - Naratriptano.....	21
Figura 5 -Rizatriptano.....	21
Figura 6 - Eletriptano.....	22

LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema
FDA	Food and Drug Administration
5HT1	Hidroxitriptamina
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ISRN	Inibidores Seletivos de Recaptação de Noradrenalina
NO	Oxído Nítrico
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCAs	Antidepressivos Tricíclicos
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	METODOLOGIA	14
3.1	DESENHO DO ESTUDO	14
3.2	REVISÃO DE LITERATURA	14
4	RESULTADOS	15
4.1	MIGRÂNEA	15
4.2	TRIPTANOS	18
4.3	PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO DE TRIPTANOS NO BRASIL	22
4.4	INDUSTRIALIZAÇÃO DE TRIPTANOS NO BRASIL	24
4.5	EVENTOS ADVERSOS DOS TRIPTANOS	28
5	DISCUSSÃO	30
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34
	APÊNDICE A - MEDICAMENTOS CONTENDO TRIPTANOS NO BRASIL	37
	ANEXO A – EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS DOS TRIPTANOS	39

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, várias foram as teorias sobre a fisiopatologia da enxaqueca, havendo muitas hipóteses nas últimas décadas. Atualmente, a enxaqueca é considerada, segundo o Comitê de classificação de cefaleias do *Headache Society*, 2018 como um distúrbio neurovascular que envolve a ativação do sistema trigeminovascular, presumidamente, seguido por vasodilatação mediada, principalmente, pela liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo presente nas fibras sensoriais perivasculares. A enxaqueca é conceituada como um distúrbio neurovascular debilitante, caracterizado por dores de cabeça pulsáteis unilaterais de intensidade moderada a grave, associada a náuseas, fotofobia, e/ou fonofobia, com duração de 4 a 72 h (Comitê de classificação de cefaleias do *Headache Society*, 2018).

A enxaqueca/ migrânea é classificada como um tipo de cefaleia primária de alta frequência (dor de cabeça), e também é conhecida como enxaqueca incapacitante que atinge grande parte da população, na maioria, mulheres. Tornou-se evidente ao longo dos anos que, além de influenciar negativamente a vida de seus portadores, a migrânea (cefaleia), também afeta a economia do país, uma vez que causa a incapacidade de realizar tarefas diárias, sendo assim, a enxaqueca é considerada um problema de saúde pública, que afeta o indivíduo e a sociedade (Beltrán-Rubio *et al.*, 2018).

O tratamento medicamentoso para a cefaleia pode ser dividido em duas vertentes: a primeira engloba os fármacos inespecíficos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e analgésicos, que tentam tratar a enxaqueca como uma dor de cabeça geral. A segunda vertente engloba os fármacos específicos (derivados da ergotamina e triptanos), que atuam na base neurovascular da enxaqueca. Estes atuam na modulação do sistema trigeminovascular, através da vasodilatação mediada por CGRP (ou seja, vasoconstrição extracraniana, inibição da liberação de CGRP, antagonismo do receptor de CGRP) e/ou através da via de percepção da dor. Nessa revisão, o foco principal será a industrialização dos medicamentos da classe dos triptanos disponíveis no Brasil, que, atualmente são considerados fármacos mais efetivos para o tratamento da enxaqueca aguda (Dib, 2008; Marmura, Silberstein, & Schwedt, 2015).

Os triptanos são derivados de substâncias da classe dos alcaloides, isoladas da espécie de fungo *Claviceps Purpurea*, encontrado em sementes de gramíneas. Os triptanos são capazes de se ligar aos receptores 5HT₁ (5-hidroxitriptamina) no cérebro. O efeito dos triptanos está relacionado à compressão dos vasos sanguíneos extracerebrais dentro da vasculatura craniana,

impedindo a liberação de mediadores inflamatórios das terminações nervosas sensoriais no sistema trigeminal, bem como a transmissão nociceptiva (James M. Rang & Dale Farmacologia, 2020).

Atualmente, existem sete tipos de triptanos disponíveis no mundo, sendo eles: sumatriptano (da primeira geração), e os de segunda geração: naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano, almotriptano, frovatriptano e eletriptano. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, atualmente, estão disponíveis apenas o sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano e o eletriptano. A indicação do triptano depende de fatores como: idade e intensidade da dor; da presença de sintomas como: náuseas, vômitos, extrema sensibilidade à luz; e da sua classificação entre aguda ou crônica. Para cada tipo de dor advinda da migrânea (cefaleia), existem muitas opções de formas farmacêuticas (Comitê de classificação de cefaleias do *Headache Society*, 2018).

O succinato de sumatriptana está disponível na forma de comprimidos revestidos, solução injetável e solução nasal (ANVISA, 1992). O benzoato de rizatriptana está disponível na forma de comprimidos revestidos (ANVISA, 1999). O zolmitriptana está disponível em comprimidos revestidos e comprimido orodispersível (ANVISA, 2018). O cloridrato de naratriptana é encontrado na forma de comprimidos revestidos (ANVISA, 2004). O bromidrato de eletriptana também está disponível na forma farmacêutica de comprimido revestido (ANVISA, 2022). Apesar da eficácia dos triptanos sob as cefaleias (migrânea), há estudos que buscam correlação de efeitos adversos com o uso contínuo destes medicamentos, por exemplo, acidentes vasculares cerebrais. Ainda não há referências na literatura que comprovem esse questionamento, mas é relevante ressaltar que os triptanos são contraindicados para pacientes que apresentam comorbidades como: hipertensão arterial não controlada ou doença cardíaca isquêmica (Muzzi, Mirko *et al.*, 2016).

Desta forma, esta revisão narrativa de literatura poderá contribuir através da apresentação de informações sobre os triptanos do ponto de vista farmacológico, físico-químico e toxicológico, com foco nos medicamentos industrializados contendo fármacos dessa classe disponíveis no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos industrializados contendo fármacos da classe dos triptanos disponíveis no Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características das moléculas de triptanos quanto à físico-químico, ao mecanismo de ação, à farmacologia e à toxicologia;
- Comparar a indicação terapêutica dos diferentes fármacos da classe dos triptanos;
- Elaborar uma análise crítica sobre as formas farmacêuticas industrializadas contendo triptanos disponíveis comercialmente.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica narrativa sobre medicamentos industrializados da classe dos triptanos disponíveis no Brasil.

3.2 REVISÃO DE LITERATURA

As bases de dados utilizadas para essa pesquisa foram o *SciVerse Scopus* e a plataforma *PubChem*. A pesquisa foi realizada no segundo semestre de 2023, sendo conduzida no “modo avançado” das bases de dados, usando descritores isolados ou combinados. Foram selecionados artigos originais e estudos de revisão de literatura previamente publicados, utilizando palavras-chave como “triptanos”; “*triptans*”; e “migrânea”. Nesta etapa, foram incluídas publicações somente a partir de 2000. Após a leitura dos resumos dos trabalhos encontrados, e havendo coerência com os objetivos definidos, foi feita a leitura completa dos trabalhos, realizando a seleção do material pertinente à escrita desta revisão narrativa. Informações complementares a esta revisão narrativa foram acessadas em 17 de agosto de 2024, na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Outros dados foram extraídos de livros-texto acadêmicos disponibilizados na Biblioteca Digital da UFOP, acessíveis em *E-Books Minha Biblioteca*.

4 RESULTADOS

4.1 MIGRÂNEA

De acordo com o Comitê de classificação de cefaleias do *Headache Society* (2018), a migrânea é considerada uma das doenças mais comuns, incapacitantes e de difícil diagnóstico. A migrânea é uma doença neurovascular, que é aparentemente a terceira doença mais comum no mundo. Com prevalência global de cerca de 15%, afeta seriamente a qualidade de vida do indivíduo, principalmente por ser debilitante (Fang *et al.*, 2022).

Considerada como uma cefaleia primária, a migrânea pode ser dividida em dois tipos fundamentais: migrânea sem aura e migrânea com aura. A migrânea sem aura é uma síndrome clínica conceituada por cefaleia tipicamente latejante com sintomas associados. Migrânea com aura é caracterizada pelos sintomas neurológicos focais transitórios, como visão sinalizada por luzes cintilantes, linhas em ziguezague, dificuldade para focar ou visão distorcida. Também pode ser algica, que habitualmente é hemicraniana, podendo alterar seu lado de manifestação a cada crise. Por fim, após o pico de intensidade da dor, a migrânea com aura alcança a fase de resolução, em que o enfermo pode apresentar quadros de êmese e sonolência. Esses sintomas podem antecipar ou, às vezes, acompanhar a cefaleia (*The International Classification of Headache Disorders*, 2018).

Para melhores explicações, a Classificação Internacional de Cefaleia de 2018 descreve a migrânea com aura como enxaqueca comum, hemicrania simples. Ou seja, considera a migrânea como uma cefaleia recorrente, que se manifesta em crises que perduram de 4 a 72 horas, tendo como principal sintoma a localização unilateral; caráter pulsátil, de intensidade moderada ou forte; exacerbação por atividade física rotineira; e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia.

A mesma classificação é feita pela *The International Classification of Headache Disorders* (2018) para migrânea sem aura, que se caracteriza pela enxaqueca clássica, enxaqueca oftálmica, hemiparestesia, que significa a perda parcial da sensibilidade em um lado do corpo, ou seja, é acompanhada por formigamento, dormência, queimação ou fraqueza em um lado do corpo, enquanto o outro lado permanece normal; isso é a enxaqueca acompanhada. Ou seja, crises recorrentes, com duração de minutos, com manifestação de sintomas completamente reversíveis unilaterais visuais, sensoriais ou outros sintomas vindos do sistema

nervoso central (SNC), que normalmente se desenvolvem progressivamente e são, constantemente, seguidos por cefaleia e sintomas migranosos associados.

A etiologia da enxaqueca é difícil, e sua patogênese não é bem conhecida. A enxaqueca é caracterizada como um distúrbio neurovascular debilitante. Estudos feitos pela *International Headache Society* demonstraram que a prevalência de enxaqueca é de 6% em homens e 18% em mulheres, com um crescimento significativo na prevalência após os 40 anos de idade. Foi também realizado um estudo epidemiológico nos Países Baixos, em que evidenciou-se que os doentes com enxaqueca têm, em média, 12 crises de enxaqueca por ano, e 25% têm, pelo menos, 2 crises por mês (Mondell, 2003).

A enxaqueca tem início com a ativação hipotalâmica e seu forte acoplamento com o núcleo trigeminal espinhal no tronco cerebral, o que pode ocorrer horas ou dias antes da dor de cabeça. Neste caso, o hipotálamo modifica sua conectividade com áreas de processamento e modulação da dor, diminuindo o limiar para ativação aferente nociceptiva trigeminal, tornando o cérebro suscetível a dor. Adiante, ocorre a depressão cortical alastrante, caracterizada por uma onda lenta de despolarização neuronal e glial, seguida por depressão cortical ou atividade elétrica silenciosa, acompanhada por hiperemia (dilatação arterial e aumento do volume sanguíneo) e seguida por oligoemia (diminuição do volume sanguíneo). Esse fenômeno leva ao efluxo de potássio (K⁺), íons hidrogênio (H⁺), glutamato e trifosfato de adenosina (ATP), com ativação das terminações nociceptivas trigeminais localizadas nas meninges adjacentes ao córtex (Silva *et al.*, 2024). De acordo com Silva e colaboradores (2024), a dor é resultado da ativação de aferentes trigeminais em vasos sanguíneos e meninges, transportando informações nociceptivas para o tálamo e córtex cerebral. Os aferentes trigeminais também liberam o CGRP de maneira antidrômica, ou seja, quando a condução ocorre da extremidade do axônio em sentido ao corpo do neurônio em suas terminações nervosas e gânglio trigeminal, amplificando e perpetuando a dor. A figura a seguir é uma representação esquemática do mecanismo da migrânea.

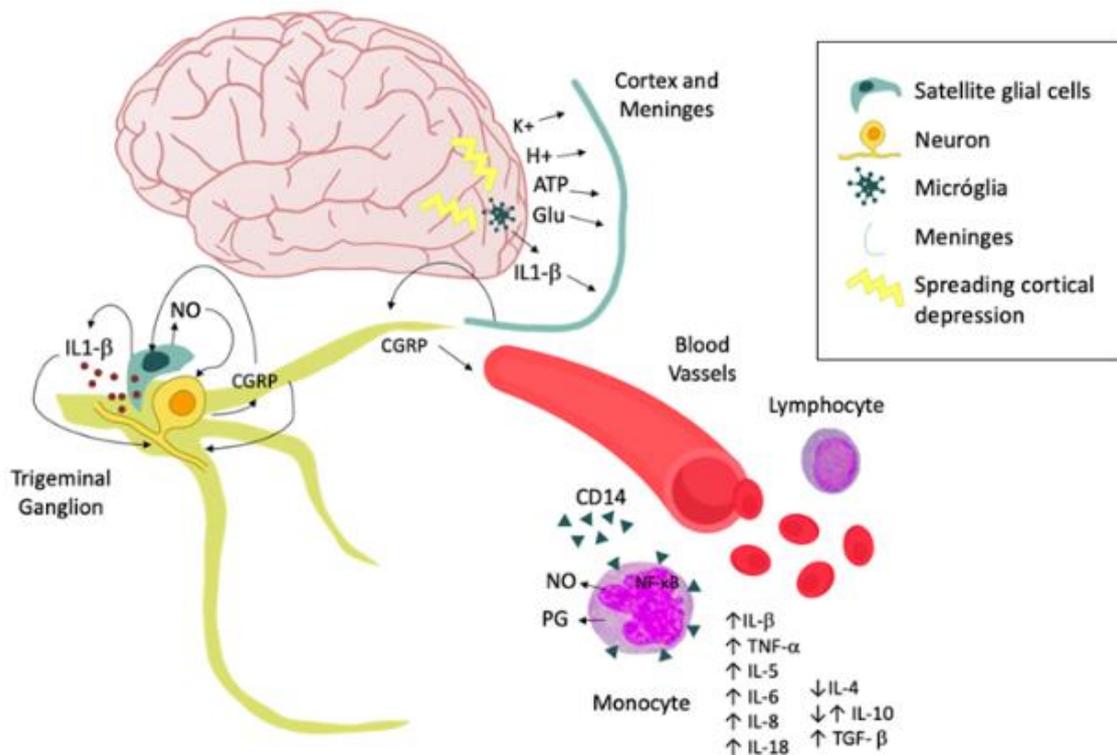


Figura 1 - Mecanismo da migrânea.

(Trigeminal Ganglion) Glanglio trigeminal – (Monocyte) Monócitos – (IL) Interleucinas – (Lymphocyte) linfócitos – (NO) Oxido nítrico – (CGRP) calcitonina – (Blood vassels) Vasos sanguíneos – (Cortex and meninges) córtex e meninges (Satellite glial cells) Células satélites da glia – (Neuron) Neurônios – (Microglia) Microglia – (Meninges) Meninges - (Spreading cortical de pression) Espalhamento depressão cortical

Fonte: *Headache Medicine* 2024, SILVA *et al.*, 2024.

Na Figura 1, podemos entender como ocorre o mecanismo da enxaqueca, que começa com a disseminação da depressão cortical, que libera moléculas que ativam aferentes trigeminais nas meninges e estimulam a produção de interleucinas (como IL-1) (Interleucinas) pela micróglia. A partir dessa ativação, os neurônios ganglionares expressam calcitonina (CGRP), que atua no próprio neurônio, em um sistema de feedback. O CGRP atua também nas células gliais satélites que expressam IL-1 e óxido nítrico (NO), que estimula ainda mais o neurônio e a liberação de CGRP. Ocorre então a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios no sangue, com predominância de mecanismos pró-inflamatórios (Silva *et al.*, 2024).

A enxaqueca é subdiagnosticada e subtratada. Pacientes com o diagnóstico de enxaqueca são associados a sintomas moderados até incapacidade grave. Sendo assim, a enxaqueca é uma causa importante de dias de trabalho perdidos e de perda de produção. É considerável, a partir disto, que a migrânea tem um impacto significativo na qualidade de vida, com repercussão também na vida pessoal, psicológica e social de seus portadores (Mondell,

2003). A enxaqueca pode ser diagnosticada e dividida em dois subgrupos como citado anteriormente, mas, dentro desses dois grupos, ela pode ser amplamente dividida em muitas subcategorias derivadas da intensidade e da enfermidade, conforme a condição do paciente. Portanto, a migrânea, ou estado migranoso da enxaqueca, necessita de um profissional habilitado para fazer o diagnóstico dentro dos muitos parâmetros que influenciam a sua classificação. Compreendendo que a migrânea não possui cura, e que é uma doença que acompanhará o indivíduo durante a sua vida, o tratamento para essa cefaleia consiste em aliviar os seus sintomas para melhorar a qualidade de vida do paciente, uma vez que essa enxaqueca causa dores incapacitantes (Mondell, 2003).

O tratamento para migrânea pode ser baseado na administração de fármacos denominados como triptanos, que derivam de substâncias da classe dos alcaloides, isolados da espécie de fungo *Claviceps Purpurea*, presente nas sementes de gramíneas. De acordo com James M. Rang & Dale (2020) estes fármacos são capazes de se ligar aos receptores de serotonina - 5HT1 no cérebro. Esse efeito promove a compressão dos vasos sanguíneos dentro da vasculatura craniana, impedindo a liberação de mediadores inflamatórios das terminações nervosas sensoriais no sistema trigeminal, e diminuindo a transmissão nociceptiva.

4.2 TRIPTANOS

Os triptanos são uma classe de fármacos derivados de substâncias advinda dos alcaloides, como já citado anteriormente. Eles foram desenvolvidos a partir da necessidade de tratar a migrânea de forma mais específica para reduzir efeitos adversos de outros medicamentos até então já disponíveis no mercado. Outros medicamentos que interrompem a crise migranosa de forma inespecífica contêm fármacos pertencentes a classe dos AINES, tendo menor custo e sendo, portanto, de mais fácil acesso à população. Porém, os AINES apresentam outros efeitos adversos, como agravamento da pressão arterial e agravamento da insuficiência cardíaca e renal. Os AINES podem também apresentar interação medicamentosa e, além disso, possuem o efeito adverso chamado “rebote”, no qual a cefaleia pode piorar ou se tornar mais frequente devido ao uso excessivo de fármacos desta classe (Ayarragaray *et al.*, 2017).

Criados para a finalidade de tratamento da enxaqueca, a ergotamina e os triptanos são os mais utilizados. Vale ressaltar que as ergotaminas têm sido usadas para tratar enxaqueca,

mas têm apresentado efeitos colaterais perigosos e “efeitos fora do alvo”. Segundo Ayarragaray e colaboradores (2017), a ergotamina age como agonista dos receptores 5-HT₁ e tem efeitos vasoconstritor, causando o alívio da enxaqueca ao reduzir a dilatação dos vasos sanguíneos no cérebro. Porém, o uso excessivo do fármaco pode levar à isquemia (falta de fluxo sanguíneo) em partes do corpo, principalmente nas extremidades. Pode ocorrer também a gangrena, devido à intensa vasoconstrição, podendo impedir o fluxo sanguíneo para regiões periféricas, resultando na morte do tecido devido à falta de circulação sanguínea adequada (Ayarragaray, *et al.*, 2017).

A ergotamina também pode causar eventos adversos relacionados ao SNC, como parestesias (sensação de formigamento, vertigem, e, em casos graves, confusão mental e alucinações). O uso prolongado da ergotamina pode levar à intoxicação crônica com sintomas que incluem dor muscular, e distúrbios circulatórios. Além de também causar interação medicamentosa, potencializando efeitos adversos ou alterando a eficácia de outro fármaco, como a combinação de medicamentos que afetam a serotonina com a ergotamina, esta pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (Ayarragaray *et al.*, 2017).

Atualmente, os triptanos são amplamente usados e bem tolerados (Fang, *et al*, 2022). Os neurotransmissores serotoninérgicos, em função da transmissão da enxaqueca, levaram ao desenvolvimento de medicamentos para tratar a enxaqueca, tendo como alvo os receptores 5-HT. Existem muitos receptores para 5-HT, que são divididos em grupos e numerados de 1 a 7. Embora sua nomenclatura ainda esteja em consenso e, por isso, às vezes seja modificada, os receptores da família 1 são subdivididos em 5 subtipos (A, B, D, E e F), sendo esses os mais interessantes para o bloqueio agudo da crise migranosa.

Segundo Rubio-Beltrán e colaboradores (2016), muitos estudos foram realizados utilizando agonistas seletivos e antagonistas, e foi demonstrado que a ação terapêutica do 5-HT foi mediada por “receptores do tipo 5-HT₁”, que contraíram os vasos sanguíneos. Esses receptores foram categorizados em 5-HT_{1B} e receptores 5-HT_{1D}. Ou seja, os triptanos são agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D}, e a grande maioria deles também são agonistas do receptor 5-HT_{1F} (Rubio-Beltrán, *et al*, 2016).

O primeiro fármaco da classe dos triptanos foi o sumatriptano, desenvolvido na década de 1990. Com o avanço das indústrias farmacêuticas e com a necessidade de melhorar a sua tolerabilidade, foram sintetizados os triptanos de segunda geração (zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, almotriptano, eletriptano, frovatriptano, donitriptano e avitriptano). No Brasil, em pesquisa realizada em setembro de 2024 na página da ANVISA, estão disponíveis no mercado

para a comercialização apenas sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano e eletriptano. Para melhor análise dos fármacos disponíveis no Brasil, será apresentada a estrutura química de cada triptano e suas propriedades físico-químicas (Figuras 2 - 6).

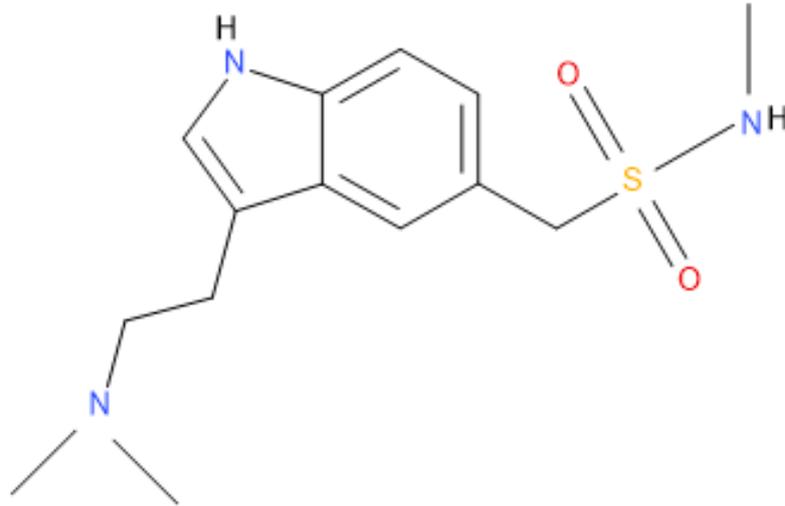


Figura 2 - Sumatriptano

Massa molar: 295.40 g/mol; Forma molecular: $C_{14}H_{21}N_3O_2S$; LogP: 0.9; Solubilidade: 54mg/mL; pKa: 4.9.

Fonte: autoria própria

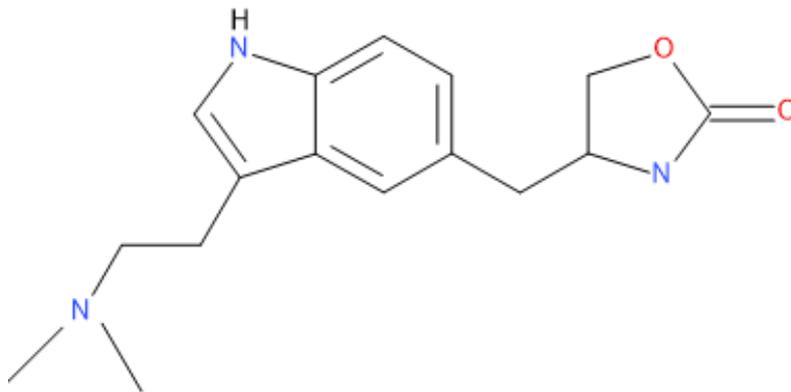


Figura 3 - Zolmitriptano

Massa molar: 287.36 g/mol; Forma molecular: $C_{16}H_{21}N_3O_2$; LogP: 1,8; Solubilidade: 1,3 mg/mL; pKa: 9,64.

Fonte: autoria própria

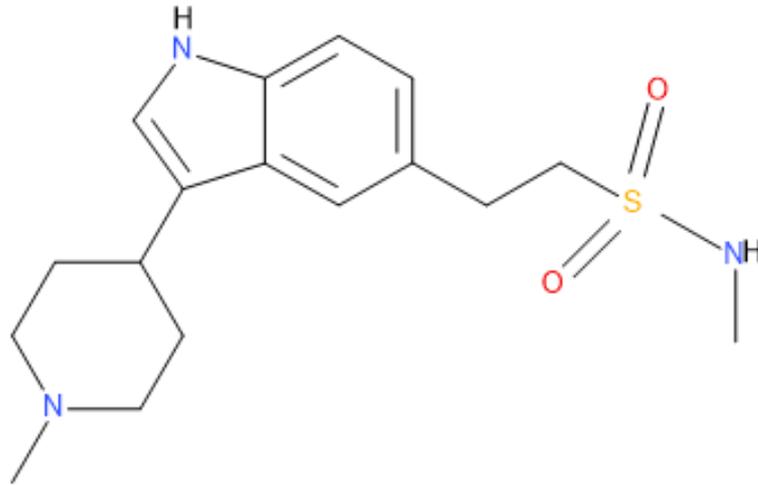


Figura 4 - Naratriptano

Massa molar: 335.5 g/mol; Forma molecular: C₁₇H₂₅N₃O₂S; LogP: 2,0; Solubilidade: 35 mg/mL; pKa:.

Fonte: autoria própria

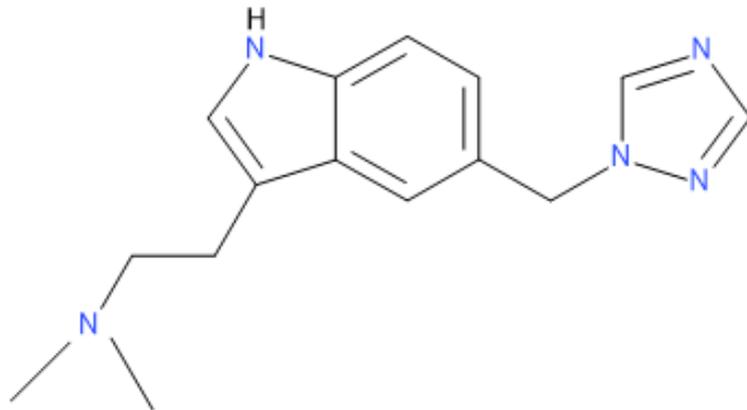


Figura 5 -Rizatriptano

Massa molar: 269.34 g/mol; Forma molecular: C₁₅H₁₉N₅; LogP: 1.7; Solubilidade: 42 mg/mL; pKa:.

Fonte: autoria própria

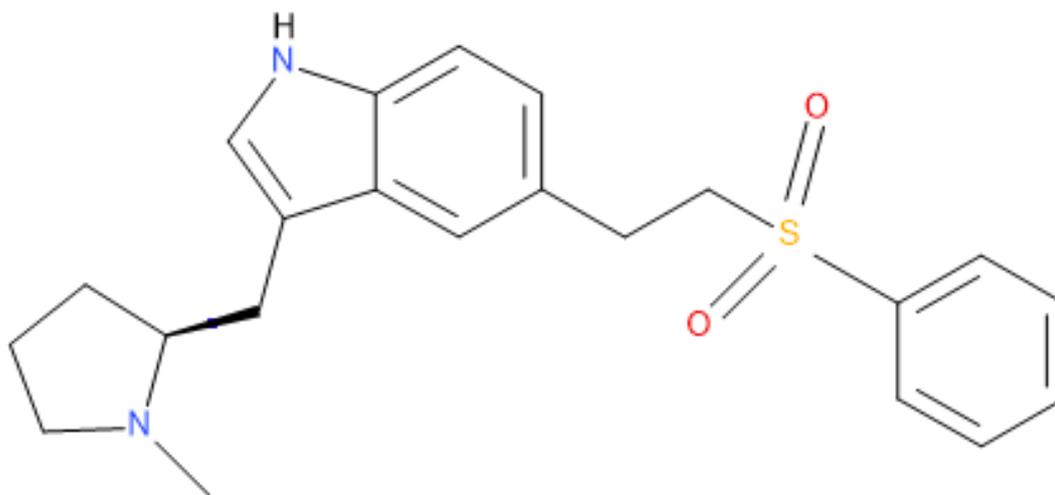


Figura 6 - Eletriptano

Massa molar: 382.5 g/mol; Forma molecular: $C_{22}H_{26}N_2O_2S$; LogP: 4.1; Solubilidade: 1,18e-03 g/L; pKa:.

Fonte: autoria própria

O sumatriptano é uma sulfonamida, que consiste em *N,N*-dimetiltriptamina contendo um substituinte adicional (N-metilsulfamoil)metil na posição 5. É um membro das triptaminas, funcionalmente relacionado a uma *N,N*-dimetiltriptamina. É um ácido conjugado de um sumatriptano (1+). Zolmitriptano é um membro da classe de triptaminas, é uma *N,N*-dimetiltriptamina, em que o hidrogênio na posição 5 do anel indol foi substituído por um grupo [(4*S*)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metil. É um membro das triptaminas e uma oxazolidinona. Ele é funcionalmente relacionado a uma *N,N*-dimetiltriptamina. Naratriptano é uma sulfonamida, um membro das triptaminas e uma heteroarilpiperidina. O rizatriptano também é um membro das triptaminas. E é funcionalmente relacionado a uma *N,N*-dimetiltriptamina. Eletriptano é uma *N*-alquilpirrolidina, que é *N*-metilpirrolidina, na qual o pró-R hidrogênio na posição 2 é substituído por um grupo {5-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-3-il]metil. É um membro de indóis, uma *N*-alquilpirrolidina e uma sulfona. É uma base conjugada de um eletriptano (1+) PubChem 2.2 (lançamento do PubChem 2021.10.14).

4.3 PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO DE TRIPTANOS NO BRASIL

Com os avanços tecnológicos e, principalmente, com o avanço das indústrias farmacêuticas advindas com a necessidade de fármacos mais seguros, as formas farmacêuticas

e sua via de administração foram aprimoradas, desde o sumatriptano de primeira geração até os triptanos de segunda geração.

Os derivados do triptanos têm afinidade de ligação com receptores de serotonina tipo 1 (5-HT₁), especificamente os subtipos 5-HT_{1D}, também chamados de 5-HT_{1D} alfa e 5-HT_{1B}, também chamado de 5-HT_{1D} beta. Eles estão localizados em neurônios sensoriais trigeminais que inervam vasos sanguíneos. Os receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} funcionam como autorreceptores, cuja ativação leva à inibição de disparos de neurônios serotoninérgicos e a redução da síntese e liberação de serotonina (Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (2009), p. 2664).

O sumatriptano pode melhorar a enxaqueca e a cefaleia por meio da constrição seletiva de alguns vasos sanguíneos cranianos e/ou inibição de processos inflamatórios neurogênicos no SNC (*Federal Drug Administration – FDA*, 2024). O sumatriptano se liga aos receptores 5-HT₁ e inibe a atividade da adenilato ciclase por meio das proteínas G reguladoras, que aumentam o cálcio intracelular e afetam outros eventos intracelulares, que levam à vasoconstrição e inibição do disparo do nervo nociceptivo sensorial (trigêmeo) e liberação de neuropeptídeo vasoativo. O sumatriptano tem maior afinidade pelo 5-HT_{1D}, que é o subtipo mais comum de receptor de serotonina no cérebro, e uma afinidade de 2 a 17 vezes menor pelos receptores 5-HT_{1A}. O sumatriptano não tem nenhuma afinidade nem atividade farmacológica em outros receptores de serotonina (Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (2009), p. 2664).

De acordo com o banco de dados da FDA (2024), o zolmitriptano foi desenvolvido para ter maior lipofilicidade e solubilidade que o sumatriptano. Ele se liga seletivamente e ativa os receptores de serotonina 5-HT_{1B}, expressos nas artérias intracranianas, e os receptores 5-HT_{1D}, localizados nos terminais nervosos sensoriais trigeminais periféricos nas meninges e terminais centrais dos núcleos sensoriais do tronco cerebral. A ligação do receptor resulta na constrição dos vasos cranianos, redução da pulsação dos vasos e inibição da transmissão nociceptiva, que proporciona o alívio das enxaquecas. O zolmitriptano também pode aliviar as enxaquecas pela inibição da liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios (*National Library of Medicine – PubChem* 2024).

O naratriptano é um agonista seletivo dos mesmos receptores que os outros triptanos, levando à constrição dos vasos sanguíneos cranianos.

O rizatriptano também é um triptano de segunda geração, sendo um agonista seletivo dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}. Ele alivia sintomas da enxaqueca e atinge concentrações

plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) mais rapidamente, produzindo um início mais rápido de alívio da dor do que outros triptanos. No entanto, ele possui uma meia vida de eliminação relativamente mais curta do que outros triptanos (*National Library of Medicine – PubChem 2024*).

O último triptano introduzido no mercado brasileiro, que foi aprovado em 2022 pela ANVISA, foi o eletriptano, que também é agonista seletivos dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}. Assim como os triptanos de segunda geração, atua causando a constrição dos vasos sanguíneos cranianos (*National Library of Medicine – PubChem 2024*).

Seguindo as normas do Comitê de Classificação de Cefaleias do *Headache Society* (2018), a indicação de medicamentos à base de triptanos irá depender de diversos fatores, que além de classificarem a doença, também indicarão o tratamento mais eficaz para cada paciente.

4.4 INDUSTRIALIZAÇÃO DE TRIPTANOS NO BRASIL

No Brasil, nem todos os triptanos estão disponíveis, assim como suas formas farmacêuticas são limitadas em comparação com os medicamentos disponíveis nos EUA. O apêndice A exemplifica o tipo, o nome comercial, o princípio ativo e a forma farmacêutica dos triptanos disponibilizados no Brasil (BRASIL, 2024).

O sumatriptano de primeira geração é comercializado no país com três formas farmacêuticas: comprimidos revestidos, injetáveis e spray nasal, sendo o fármaco que tem o maior número de opções de medicamentos e vias de administração no Brasil. O succinato de sumatriptano (Sumax®) é um sal disponível em 50 mg - comprimidos revestidos com 50 mg de sumatriptana em embalagens com 2 e 6 comprimidos - e 100 mg - comprimidos revestidos com 100 mg de sumatriptana em embalagens com 2 e 6 comprimidos. Cada comprimido revestido contém: 70 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 50 mg de sumatriptana base) ou 140 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 100 mg de sumatriptana base). Após administração por via oral, a sumatriptana é rapidamente absorvida, sendo 70% da concentração máxima alcançada em 45 minutos. Após uma dose de 100 mg, a $C_{m\acute{a}x}$ é de 54 ng/mL. A biodisponibilidade absoluta média por via oral é de 14%, devido, em parte, ao metabolismo pré-sistêmico e, em parte, a uma absorção incompleta (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024).

O Sumax® também está disponível como solução injetável contendo 6 mg de sumatriptana por dose (0,5 mL). As embalagens contêm uma seringa de vidro com 0,5 mL de solução. Cada 0,5 mL (uma dose) de solução contém 8,4 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 6 mg de sumatriptana base). Sumax® deve ser administrado por injeção (aplicação) subcutânea e utilizado assim que aparecerem os sintomas da enxaqueca, embora possa ser usado a qualquer momento durante a crise. A dose recomendada para adultos é de 6 mg (0,5 mL) por aplicação, podendo ser aplicada uma nova injeção subcutânea de 6 mg de sumatriptana após uma hora, no mínimo, após a aplicação da primeira dose. A dose máxima em 24 horas é somente de duas injeções de 6 mg ao dia, totalizando 12 mg de sumatriptana diárias (Libbs Farmacêutica Ltda, 2024).

A solução spray nasal do Sumax® é comercializada com 10 mg de sumatriptana por dose (0,1 mL). A embalagem contém um frasco spray com 2 doses de 0,1 mL cada. Cada 0,1 mL (uma dose) de solução contém 14 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 10 mg sumatriptana base). A ação do spray inicia-se 10-15 minutos após a administração nasal (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024). Portanto, é um medicamento com início de ação bem rápido.

O Imigran® (50 mg e 100 mg) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em embalagens com 2 comprimidos. A resposta clínica do Imigran® é de, aproximadamente, 30 minutos após a dosagem de 100 mg via oral. Após administração por via oral, a sumatriptana é rapidamente absorvida: 70% da concentração máxima é alcançada em 45 minutos. Após uma dose de 100 mg, a $C_{máx}$ é de 54 mg/mL (GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2024). O Sutriptan® possui embalagens com 2 comprimidos revestidos de 50 ou 100 mg. O de 50 mg tem características de comprimidos revestidos branco a quase branco, circular, biconvexo, liso, contendo núcleo branco a quase branco. Os comprimidos revestidos de 100 mg têm cor rosa, formato circular, biconvexo, liso, contendo núcleo branco a quase branco. O tempo para início de sua ação para comprimidos revestidos é cerca de 30 minutos (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. 2024).

O Sumaxpro® é o nome comercial para o succinato de sumatriptana, que se associa a um AINE, o naproxeno sódico. Sua forma farmacêutica é a de comprimidos revestidos com 50 mg de sumatriptana (base) e 500 mg de naproxeno sódico; ou com 85 mg de sumatriptana (base) e 500 mg de naproxeno sódico. Está disponível em embalagem contendo 02 comprimidos revestidos (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024). Também é indicado para o alívio imediato das crises de enxaqueca, com ou sem aura. O succinato de sumatriptana apresenta-se com embalagens contendo 2 comprimidos revestidos de 50 mg ou 100 mg de succinato de

sumatriptana, comercializado na forma de comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém succinato de sumatriptana equivalente a 50 mg de sumatriptana. Os comprimidos revestidos de 50 mg têm cor branca, e os comprimidos revestidos de 100 mg têm cor rosa (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, 2024).

O zolmitriptano apresenta-se em duas principais formas: de comprimido revestido e orodispersível. O Zomig® comprimido revestido contém 2,5 mg em embalagens com 2 comprimidos de zolmitriptano. É apresentado como comprimidos revestidos amarelos, redondos e biconvexos, proporcionando uma eficácia significativa dentro de 1 hora após a administração. O Zomig OD® apresenta-se como comprimido orodispersível, que contém 2,5 mg de zolmitriptano e 2,81 mg de fenilalanina. Apresenta-se como comprimido branco, redondo, com superfícies planas e bordas chanfradas e com a letra “z” em um dos lados. O comprimido orodispersível dissolve-se rapidamente quando colocado na língua e é engolido com a saliva. Não há necessidade da ingestão de água quando o comprimido orodispersível de Zomig OD® é administrado. Ambos são eficazes quando administrados durante a crise da enxaqueca, embora seja recomendado tomá-lo o mais cedo possível após o início dos sintomas (Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. 2024).

Naramig® tem sua forma farmacêutica como comprimidos de 2,5 mg e é apresentado em embalagem contendo 4 comprimidos revestidos. O tempo estimado de início de ação terapêutica da naratriptana é de 1 hora, e a eficácia máxima é atingida em 4 horas (GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2024). Naranety® é um fármaco similar, que possui cloridrato de naratriptana 2,5 mg, que contém 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40 e 60 comprimidos revestidos, dependendo de sua embalagem. Após administração oral, o naratriptano é absorvido rapidamente, com $C_{máx}$ observadas após 2 a 3 horas (Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. 2024). Também classificados como fármacos similares, o Naratano® e o Narcef® apresentam cloridrato de naratriptana 2,5 mg, que contém 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40 e 60 comprimidos revestidos, dependendo de sua embalagem. O tempo para início de ação de Naratano® e do Narcef® é de 1 hora, e a eficácia máxima é atingida em 4 horas (EMS Sigma Pharma Ltda. 2024) e (Germed Farmacêutica Ltda.2024).

Naratin® é um medicamento similar, que contém 2,5 mg de cloridrato de naratriptana e também é comercializado na forma de comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém 2,8 mg de cloridrato de naratriptana, e suas características incluem: comprimido revestido na cor verde, oblongo e biconvexo. O tempo para início do medicamento é de 1 hora, e a eficácia máxima é atingida em 4 horas (EMS S/A, 2024). Comercializado como genérico, o

cloridrato de naratriptana apresenta-se na forma de comprimido revestido de 2,5 mg. Cada embalagem contém 2, 4, 6, 10, 12, 20, 40 ou 60 unidades. Os comprimidos possuem 2,8 mg de cloridrato de naratriptana. O tempo estimado de início de ação terapêutica é de 1 hora, e a eficácia máxima é atingida em 4 horas. Suas características físicas são comprimidos revestidos na cor verde, oblongos e biconvexos (Germed Farmacêutica Ltda, 2024).

O rizatriptano está disponível no mercado como Maxalt®, e é apresentado em cartuchos contendo 2 comprimidos de 5 mg ou em cartuchos contendo 2 comprimidos de 10 mg de benzoato de rizatriptana. Cada comprimido contém 5 mg ou 10 mg de rizatriptana (correspondentes a 7,265 mg ou 14,53 mg do sal de benzoato, respectivamente). A rizatriptana é rápida e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral média do comprimido é de aproximadamente 40%-45%, e as $C_{máx}$ são alcançadas em aproximadamente 1-1,5 hora. A dose recomendada é de 10 mg. O início do alívio da dor pode ocorrer 30 minutos após a administração (Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. 2024).

O similar Zyptan® apresenta-se como comprimidos de 10 mg comercializados em caixas com 2 ou 8 comprimidos. Cada comprimido contém: 14,530 mg de benzoato de rizatriptana, equivalente a 10 mg de rizatriptana (Zyodus Nikkho Farmacêutica Ltda. 2024). Comercializado como similar, o medicamento Aurom® tem sua forma farmacêutica em comprimidos de 10 mg, em embalagem com 2, 4 ou 8 comprimidos. Cada comprimido contém 14,530 mg benzoato de rizatriptana e apresenta-se com características de comprimidos na cor rosa claro, em forma de cápsula biconvexa, com a superfície mosqueada, liso dos dois lados (Prati, Donaduzzi & Cia Ltda, 2024). O genérico benzoato de naratriptana está disponível na forma farmacêutica de comprimidos de 10 mg, em embalagens com 2 comprimidos. Cada comprimido contém: 14,530 mg de benzoato de rizatriptana. Sua aparência é de comprimido na cor rosa claro, em forma de cápsula biconvexa, com a superfície mosqueada, liso dos dois lados (Zyodus Nikkho Farmacêutica Ltda. 2024).

O eletriptano foi aprovado recentemente pela ANVISA e se apresenta com o nome comercial de Zeforus® (bromidrato de eletriptana), nas doses de 20 mg ou 80 mg, em embalagens contendo 2 ou 4 comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido de 20 mg ou 80 mg contém 20 mg ou 80 mg de eletriptano, respectivamente. O tempo médio estimado para início da ação terapêutica de Zeforus® é de 1,5 hora (Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda. 2024).

4.5 EVENTOS ADVERSOS DOS TRIPTANOS

Atualmente, não há dúvidas de que o desenvolvimento e uso dos agonistas de receptores 5HT_{1B/1D}, conhecidos como triptanos de segunda geração, foi um avanço isolado de maior impacto no tratamento das crises agudas de migrânea nos últimos 50 anos (Pereira *et al.*, 2017). De acordo com alguns estudos específicos sobre a tolerabilidade já descritos nas bulas de cada forma farmacêutica dos triptanos e de acordo com Mondell e colaboradores (2003), estes fármacos são bem tolerados de maneira geral, mas ainda há riscos a se considerar.

Existem eventos adversos que implicam interações medicamentosas e potencialização de sintomas de doenças secundárias no paciente, que podem levar, inclusive, a óbito. Para tentar minimizar o impacto dos efeitos adversos dos fármacos, houve a modificação da molécula de triptano, que resultou nos agonistas seletivos de primeira e segunda geração. Para melhor análise, o anexo 1 apresenta os eventos adversos mais comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$ indivíduos) conforme as bulas dos medicamentos (ANVISA, 2024).

O anexo 1 refere-se aos efeitos adversos mais comuns dos triptanos em indivíduos saudáveis, ou seja, que não tenham o diagnóstico de uma comorbidade secundária. Os fármacos de primeira e segunda geração não são para terapia contra a enxaqueca, eles atuam apenas para abortar a crise migronosa (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024). De acordo com a FDA, os agonistas seletivos da 5HT₁ não são recomendados para portadores de doenças cardíacas, pressão sanguínea elevada, níveis elevados de colesterol, obesidade, diabetes mellitus I e II, histórico familiar de doença cardíaca, homem com mais de 40 anos e mulheres que estejam na menopausa. Qualquer uma dessas situações, em associação com um triptano, pode significar um risco maior de desenvolver uma doença cardíaca (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024).

Muitos desses efeitos adversos se relacionam com o metabolismo e excreção dos triptanos e com a possibilidade de o paciente fazer uso de outro fármaco, como inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS); inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN); antidepressivos tricíclicos (TCAs); inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (Libbs Farmacêutica Ltda. 2024).

O metabolismo é o principal processo que leva à depuração do sumatriptano no organismo. Os derivados dos sumatriptano são metabolizados no fígado e, possivelmente, no trato gastrointestinal, sendo eliminados na urina e nas fezes. Estudos *in vitro* sugerem que o sumatriptano é metabolizado pela monoamina oxidase (MAO), principalmente, pela isoenzima

A (MAO-A). Inibidores desta enzima podem aumentar a exposição sistêmica ao sumatriptano, levando a uma interação medicamentosa e a uma toxicidade exacerbada devido à sua alta concentração (Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, 2009, p. 2666).

O mesmo processo ocorre com os fármacos de segunda geração, como zolmitriptano, que é metabolizado no fígado. Estudos usando inibidores do citocromo P450, como cimetidina, sugerem que ele é provavelmente metabolizado pelo CYP1A2, bem como pela MAO. O metabolismo do zolmitriptano resulta em três metabólitos principais: um metabólito N-desmetil ativo, bem como metabólitos N-óxido inativos e ácido indol acético (National Library of medicine – PubChem 2024).

O naratriptano é metabolizado por uma ampla gama de isoenzimas do citocromo P450 em vários metabólitos inativos. O rizatriptano é metabolizado pela MAO-A em um metabólito inativo do ácido indol acético. Além disso, vários outros metabólitos inativos são formados.

Um metabólito ativo, N-monodesmetil-rizatriptano, com atividade farmacológica semelhante à do composto original foi identificado em pequenas concentrações (14%) no plasma (National Library of medicine – PubChem 2024). O eletriptano é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 do citocromo P-450. O metabólito N-desmetilado do eletriptano é o único metabólito ativo conhecido (National Library of medicine – PubChem 2024).

As vias de metabolização dos fármacos de primeira e segunda geração de triptanos influenciam seu uso e, principalmente, os efeitos adversos que podem resultar no desenvolvimento de doenças secundárias. Isto pode potencializar o sintoma da doença se o paciente já for portador de uma das patologias descritas anteriormente nesta seção. Vale ressaltar que os triptanos não são recomendados para pessoas acima de 65 anos e adolescentes menores de 18 anos, e também não há estudos suficientes que comprovem a segurança em mulheres grávidas.

5 DISCUSSÃO

É possível compreender que os triptanos são considerados padrão ouro no tratamento da migrânea (Rubio-Beltrán *et al.*, 2016). E que cada geração de fármacos possui seus eventos adversos, assim como restrições a grupos de pessoas diagnosticadas com patologias secundárias. A indicação de um fármaco da classe dos triptanos irá depender de cada indivíduo e da classificação de sua enxaqueca/migrânea. Os sumatriptanos de primeira geração têm baixa lipofilicidade e, portanto, baixa solubilidade oral, e sua ação terapêutica acontece 45 min após a administração. Isso demonstra que, para alguns tipos de migrânea, o Sumax® e o Imigran® (comprimidos revestidos) não têm potência suficiente para abortar uma crise migranosa no auge de sua dor, sendo necessário aumentar a ingestão da dose recomendada, o que pode ocasionar superdosagem e reações adversas, que podem levar ao desenvolvimento de uma patologia ou até mesmo, ao óbito.

O Sumax® injetável é uma boa opção para abortar rapidamente a crise migranosa. Sua única diferença é a sua via de administração, o que torna o fármaco mais potente, embora ainda tenha os mesmos eventos adversos e as mesmas contraindicações. O Sumax® spray nasal também é uma alternativa de ação rápida e que pode ser administrado por uma via alternativa à oral, tendo maior disponibilidade e, portanto, maior potência, podendo abortar a crise em 10 a 15 min após administração. É uma solução e também uma alternativa para pacientes que tenham dificuldade de engolir comprimidos e medo de agulhas. O Sumaxpro® é a única associação entre o succinato de sumatriptana e um AINE, o naproxeno de sódio, que é comercializada no Brasil. Essa associação busca um efeito mais potente, uma vez que, além do sumatriptana, que vai agir nos receptores 5-HT_{1D}, o AINE naproxeno de sódio é inespecífico para a crise aguda da enxaqueca, mas consegue atuar aliviando seus sintomas. Embora seja um medicamento alternativo no país, seus eventos adversos e contraindicação permanecem similares aos demais medicamentos contendo triptanos, sendo recomendado considerar a busca por uma maior potência a partir da associação com um AINE.

Os triptanos de segunda geração também apresentam reações adversas e contraindicações, porém a sua biodisponibilidade e solubilidade são fatores que podem melhorar a atividade do fármaco em crises agudas da migrânea. O Zolmig®, como já demonstrado anteriormente, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, tem efeito terapêutico após uma hora da administração oral. Pode ser indicado por ter menos reações adversas e maior biodisponibilidade, sendo capaz de interromper a crise aguda da migrânea. O

Zolmig OD®, forma farmacêutica orodispersível, se desintegra rapidamente na boca sem a necessidade da ingestão concomitantemente de água, e sua indicação favorece alguns pacientes que têm dificuldade de deglutição. Como o Zolmig OD® tem maior solubilidade e, portanto, pode favorecer a biodisponibilidade, ele é uma alternativa no tratamento da crise migranosa.

Os derivados do naratriptano diferem na absorção oral, sendo bem absorvidos e tendo efeito terapêutico uma hora após a administração oral. A sua concentração máxima é atingida 4 h depois da administração oral, promovendo um efeito duradouro. Eles são eficazes na crise migranosa e possuem menos eventos adversos em comparação ao sumatriptano, mas ainda dispõem de contraindicações similares. Dentre os triptanos, o rizatriptano é o mais potente dos triptanos usados por via oral. A resposta ao tratamento e a remissão da dor ocorrem em menos tempo, cerca de 30 min, do que com uso de outros triptanos orais. Eles possuem extensa absorção oral e também apresentam maior biodisponibilidade e solubilidade, podendo aumentar, consequentemente, sua eficácia.

O eletriptano Zeforous®, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, também possui maior biodisponibilidade oral e solubilidade, portanto, tem eficácia na crise da migrânea. O tempo de ação terapêutica é de 1,5 h após a sua administração, sendo o fármaco que mais demora a ter efeito. Em comparação com o zolmitriptano, naratriptano e rizatriptano, é o que mais tem mais eventos adversos reportados. Porém, em comparação com o sumatriptano, o eltrotriptano tem menos eventos adversos e maior eficácia, quando se consideram as formas farmacêuticas de comprimidos revestidos. Por isso, tem-se a necessidade do diagnóstico da doença pelo profissional de saúde, assim como a indicação do fármaco, levando em consideração que muitos eventos adversos são comuns à classe dos triptanos.

O Ministério da Saúde, por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), orienta o uso de medicamentos e insumos no Sistema Único de Saúde - SUS, porém, ainda não disponibiliza nenhum triptano para o tratamento de enxaqueca. De acordo com a lista de medicamentos disponibilizados para o ano de 2022, os agonistas seletivos dos receptores 5HT1 de primeira e segunda geração não estão disponíveis pelo SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foi criada em abril de 2011 para prestar assistência terapêutica e avaliar a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A Comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), tem como crucial objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde

pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Em sua lista de demandas de tecnologias, também não foi possível encontrar solicitações para a inclusão de triptanos na RENAME (Ministério Da Saúde, 2023).

Como os triptanos não fazem parte da RENAME, a indicação terapêutica de cada geração depende do poder econômico do paciente. Pode-se entender que aqueles que possuem formas farmacêuticas classificadas como “genérico” ou “similar” tendem a ter maior comercialização pelo baixo custo e variação de suas marcas comerciais, como o sumatriptano, o naratriptano e o rizatriptano. O zolmitriptano e o eletriptano somente estão disponíveis como medicamentos-referência, o que está associado a um maior custo aos pacientes. Vale ressaltar que o portador da migrânea tem muitas crises agudas durante o mês e que, mesmo que tenha a necessidade da utilização da forma farmacêutica específica, o custo com os medicamentos deverá ser levado em consideração.

6 CONCLUSÃO

A partir desta revisão narrativa, foi elaborada uma análise sobre as formas farmacêuticas industrializadas contendo triptanos e disponíveis comercialmente no Brasil, incluindo descrição das características das moléculas de triptanos, considerando as propriedades físico-químicas, mecanismo de ação, farmacologia e dos eventos adversos. Assim, pode-se sistematizar conhecimento sobre estes medicamentos. Pode-se verificar que há cinco fármacos da classe dos triptanos disponíveis no Brasil, sendo que quatro deles são fármacos de segunda geração. Todos os cinco triptanos disponíveis no Brasil são comercializados em formas farmacêuticas administradas por via oral, sendo comprimido ou comprimido revestido. Há disponibilidade de outras formas farmacêuticas contendo triptanos, principalmente no caso do sumatriptano, incluindo medicamentos para injeção subcutânea e administração nasal. Entretanto, a disponibilidade de medicamentos genéricos ainda é limitada para alguns triptanos, sem opções de medicamentos genéricos para o zolmitriptano e o eletriptano.

REFERÊNCIAS

ALBIERI Vanna; *et al.* Risk of Stroke in Migraineurs Using Triptans. Associations with Age, Sex, Stroke Severity and Subtype. **EBioMedicine**. Statistics, Bioinformatics and Registry, Danish Cancer Society Research Center, 2100 Copenhagen, Denmark. Publicado em 27 de fevereiro de 2016. Disponível em: journal homepage: www.ebiomedicine.com. Acesso em junho de 2023.

AYARRAGARAY, J.E. F. *et al.* Isquemia de miembros inferiores secundaria a ergotamina. Reporte de casos y revisión de literatura. **Angiología**, v. 69, n. 6, p. 362–366, 9 jul. 2017.

CMS científica do Brasil. Triptanos: de alucinógeno histórico a analgésico para enxaqueca. Publicado 02 de agosto de 2022. Acesso em maio de 2023.

Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. **Classificação Internacional das cefaléias**, 3ª ed, São Paulo, Editora Omnifarma, 2018.

FANG, L. *et al.* Design, synthesis, and structure – Activity relationship studies of novel tryptamine derivatives as 5-HT_{1B} receptor agonists. **Journal of Molecular Structure**, v. 1265, p. 133320, out. 2022.

LEROUX, E., BUCHANAN, A., LOMBARD, L. *et al.* Avaliação de Pacientes com Eficácia E/ou Tolerabilidade Insuficientes a Triptanos para o Tratamento Agudo da Enxaqueca: Uma Revisão Sistemática da Literatura. **Adv Ther** 37, 4765-4796 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01494-9>. Publicado em 29 de setembro de 2020. Acesso em maio de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA; **Benzoato de rizatriptana**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000201679760/?substancia=22861&mono droga=S>. Data de registo 16 de junho de 1999. Acesso em julho de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA; **Cloridrato de naratriptana**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351011906200432/> Data de registo 02 de março de 2004. Acesso em julho de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA; **Eleta (Bromidrato de eletriptana): novo registo**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/eleta-bromidrato-de-eletriptana-novo-registro. Data de registro maio de 2022. Acesso em julho de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA; **Succinato de sumatriptana.** Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351568764201117/>. Data de registro 15 de outubro de 1992. Acesso em julho de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA; **Zolmitriptana.** Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351705252201726/?substancia=20877&mo_nodroga=S. Data de registro 05 de março de 2018. Acesso em julho de 2023.

MONDELL, B. E. A review of the effects of almotriptan and other triptans on clinical trial outcomes that are meaningful to patients with migraine. **Clinical Therapeutics**, v. 25, n. 2, p. 331–341, 1 fev. 2003.

MUZZI Mirko; *et al.* Acute and chronic triptan exposure neither alters rodent cerebral blood flow nor worsens ischemic braininjury. Departamento de Ciências da Saúde, Seção de Clínica Farmacologia e Oncologia, Universidade de Florença, Itália. **Neuroscience** 340 (2017) 1–7. Publicado em outubro de 2016. Acesso em junho de 2023.

National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary for CID 5358, Sumatriptan.** Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sumatriptan>>. Acesso em 25 jul. 2023.

OLIVEIRA, F. B. B; *et al.* Anticorpos monoclonais para o tratamento de enxaqueca (migrânea). **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 28, p. 1–20, 2020. DOI:10.34024/rnc.2020.v28.10676. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10676>. Acesso em: julho 2023.

PARKINSON Bonny, PhD; *et al.* Cost-Effectiveness of Reclassifying Triptans in Australia: Application of an Economic Evaluation Approach to Regulatory Decisions. **ScienceDirect**. Centre for the Health Economy, Macquarie University, Sydney, Austrália. Disponível em: Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval. Publicado em setembro de 2018. Acesso em Julho de 2023.

RITTER, James M. **Rang & Dale Farmacologia.** Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788595157255. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157255/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

ROBERTO Giuseppe; *et al.* Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. **Cephalalgia** 2014, Vol 34(1) 5–13! International *Headache Society* 2013. Publicado em 8 de junho de 2013. Acesso em julho 2023.

RUBIO-Beltrán Eloísa; *et al.* Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? **Pharmacology & Therapeutics**. Dept. of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, PO Box 2040, 3000, CA, Rotterdam, The Netherlands. Publicado em 17 de janeiro de 2018. Disponível: Journal homepage: www.elsevier.com/locate/pharmthera. Acesso em maio de 2023.

VILELA, T. B; *et al.* Impacto do tempo de exposição à doença e do tratamento em pacientes com migrânea. **Debates em Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 13, p. 1–23, 2023. DOI: 10.25118/2763-9037.2023.v13.472. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/472>. Publicado em 15 de abril de 2023. Acesso em: maio 2023.

APÊNDICE A - MEDICAMENTOS CONTENDO TRIPTANOS NO BRASIL

Princípio ativo	Nome comercial/ fabricante	Classificação do medicamento	Forma farmacêutica
Succinato de Sumatriptana	Imigran®/GlaxoSmithKline Brasil Ltda.	Referência	Comprimido revestido (diferentes dosagens entre fabricantes)
	Sumax®/Libbs Farmacêutica Ltda.		
	Sumax® / Libbs Farmacêutica Ltda.	Similar	Spray nasal
	Sumax® / Libbs Farmacêutica Ltda.		Injetável
	Sutriptan®/ Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.		
	Succinato de Sumatriptana / Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.	Genérico	Comprimido revestido
Succinato de sumatriptana + naproxeno sódico	Sumaxpro® / Libbs Farmacêutica Ltda.	Referência	Comprimido revestido
Zolmitriptano	Zomig® / AstraZeneca do Brasil Ltda.	Referência	Comprimido revestido
	Zomig®/Zomig od® / AstraZeneca do Brasil Ltda.	Referência	Comprimido orodispersível
Cloridrato de naratriptana	Naramig®/ Glaxosmithkline Brasil Ltda	Referência	
	Naranety® / Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	Similar	Comprimido revestido
	Naratano®/ Multilab Industria e Comercio de Produtos Farmaceuticos Ltda		
	Narcef®/ Germed Farmaceutica Ltda		
	Naratrin®/ EMS S/A	Genérico	
Cloridrato de naratriptana / Germed Farmaceutica Ltda			
	Maxalt® / Organon	Referência	Comprimidos

	Farmacêutica Ltda.		
Benzoato de rizatriptana	Zyptan® / Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda	Similar	
	Aurom® / Prati Donaduzzi & Cia Ltda	Similar	
	Benzoato de rizatriptana / Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.	Genérico	
Bromidrato de eletriptana	Zeforus® / Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.	Referência	Comprimido Revestido

Fonte: autoria própria

ANEXO A – EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS DOS TRIPTANOS

Eventos adversos	Sumax® I/C/S	Imigran®	Sutriptan®	Sumaxpro®	Succinato de sumatriptana	Zomig®	Zomig od®	Naratrin®	Cloridrato de naratriptana	Naramig®	Naranety®	Narcef®	Naratano®	Maxalt®	Zyptan®	Zeforus®
Interações medicamentosas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vaso espasmos arterial coronário	X	X			X											
Isquemia miocárdica transitória	X	X			X											
Infarto do miocárdio	X	X		X	X											
Taquicardia ventricular	X	X	X	X	X	X	X									X
Fibrilação ventricular	X	X														
Hipertensão	X	X	X	X	X											X
Náuseas, vômitos, sintomas gástricos e diarreia.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distúrbios sensoriais parestesia e hipoestesia		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Síndrome serotoninérgica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Bulário eletrônico ANVISA (2024).