

O mecanismo de ação do fremanezumab parece não estar relacionado à

ação cortical Um grande desafio na atuação do anticorpo monoclonal fremanezumab (anti-peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, anti-CGRP) utilizado no tratamento da enxaqueca está relacionado à barreira hematoencefálica (BHE), pois os

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

ação cortical Um grande desafio na atuação do anticorpo monoclonal fremanezumab (anti-peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, anti-CGRP) utilizado no tratamento da enxaqueca está relacionado à barreira hematoencefálica (BHE), pois os anticorpos são moléculas grandes que não conseguem atravessá-la. Pensando na resolução do problema, pesquisadores de Harvard fizeram um experimento afim de analisar a atuação do fremanezumab, utilizado na enxaqueca, e de um isotipo em ratos com BHE comprometida, de modo que esses anticorpos pudessem agir localmente no

córtex cerebral e impedir a onda de depressão alastrante cortical (DAC), responsável pela dor na enxaqueca. O experimento foi realizado com 50 fêmeas e 52 machos e não foram observadas diferenças significativas entre os sexos. Após anestesia, os animais foram submetidos à respiração artificial e receberam injeções em bolos, sendo um grupo controle, outro recebendo fremanezumab e o terceiro um isotipo, que não tem ação anti-CGRP. Quatro horas após administração das injeções induziu-se DAC por meio de estimulação do córtex occipital e a propagação foi registrada por meio de eletrodos posicionados nos córtex occipital e parietal. Desta maneira a amplitude, período de recuperação e

a velocidade de alastramento gerados por cada onda de DAC puderam ser mensuradas. O fremanezumab e seu isotipo não conseguiram cessar nenhuma onda da DAC, mas a velocidade de alastramento e período de recuperação foi consideravelmente menor do que no grupo controle. Esse resultado poderia ser justificado com o fremanezumab pelo fato dos receptores para CGRP estarem espalhados por todo o corpo, incluindo meninges e sistema trigeminovascular. Mas isso não justifica o efeito do seu isotipo, pois este não tem atuação anti-CGRP. Assim, a neutralização do CGRP não parece ser a causa do efeito, mas os efeitos observados tanto com o fremanezumab quanto com o isotipo poderiam ser atribuídos a efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores das imunoglobulinas. A conclusão do estudo foi que mesmo quando o fremanezumab consegue atravessar a BHE ele não abole totalmente as ondas DAC, sugerindo que o mecanismo pelo qual evita a enxaqueca está relacionado à alteração de funções periféricas relacionadas à dor de cabeça em nociceptores meníngeos, vasos sanguíneos cerebrais e nas meninges, e células imunes que indiretamente aumentam a excitabilidade e capacidade de resposta de neurônios localizados nas áreas do cérebro envolvidas na fisiopatologia da enxaqueca. O Fremanezumab teve seu registro confirmado pela ANVISA em 16/12/2019, como Ajovy (medicamento de referência) pela internacional farmacêutica Teva. Espera-se que o medicamento chegue no Brasil no segundo semestre de 2020. Ainda não há confirmação de incorporação do Ajovy no SUS. Referência: Melo-Carrillo A, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, Burstein R. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. *Pain*. 2020;161(5):1037-1043. doi:10.1097/j.pain.0000000000001791. Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020. Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-mecanismo-de-acao-do-fremanezumab-parece-nao-estar-relacionado-a · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.