

# Medications we miss in headache treatment in Brazil

*Medicamentos que sentimos falta no Brasil para o tratamento das cefaleias*

Mario Fernando Prieto Peres<sup>1</sup>, Marcelo Moraes Valença<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Peres MFP, Valença MM. Medications we miss in headache treatment in Brazil. *Headache Medicine*. 2017;8(2):55-7

## RESUMO

Algumas opções para o tratamento medicamentoso que são úteis e desejáveis na prática clínica nas cefaleias são indisponíveis no nosso meio como a metisergida, indometacina endovenosa, melatonina, *Petasites hybridus*, proclorperazina, dihidroergotamina, aspirina endovenosa e novos triptanos. É necessária uma mudança nas políticas públicas de aprovação de fármacos levando em conta as necessidades dos pacientes em primeiro plano e não as questões financeiras.

**Palavras-chave:** Enxaqueca; Tratamento farmacológico, Brasil

## ABSTRACT

There are some options for the treatment with drugs that are useful and desirable in clinical practice in Headache Medicine, which are not available to the Brazilian doctors, such as methysergide, intravenous indomethacin, melatonin, *Petasites hybridus*, prochlorperazine, dihydroergotamine, intravenous aspirin and new triptans. There is a need for a change in public drug approval policies taking into account the needs of our patients rather than financial issues.

**Keywords:** Migraine; Drug treatment; Brazil

## INTRODUÇÃO

As cefaleias primárias afetam no Brasil uma porcentagem substancial da população.<sup>(1-3)</sup> O acesso e aderência aos tratamentos se limitam devido à sua tolerabilidade e disponibilidade. Neste artigo discutimos as opções de tratamento medicamentoso que são úteis e desejáveis na prática clínica nas cefaléias, mas indisponíveis no nosso meio como nos exemplos da metisergida, indometacina endovenosa, melatonina, *Petasites hybridus*, proclorperazina, dihidroergotamina, aspirina endovenosa e novos triptanos.

### Metisergida

Metisergida é um derivado do ergot que tem ampla utilização na área das cefaleias,<sup>(4)</sup> tem ação farmacológica em receptores de serotonina, antagonista 5HT<sub>2B</sub> e 5HT<sub>2C</sub>, e agonista parcial de receptores 5HT<sub>1A</sub>. É metabolizada em metilergometrina em humanos. Foi primeiramente aprovada pelo FDA em 1962, mas após a companhia farmacêutica Novartis ter adquirido a Sandoz retirou-a do mercado mundial.

Além do uso em cefaleias, é também utilizada em síndrome carcinoide para tratar diarreia. Em estudo recente em membros da Sociedade Internacional de Cefaleias, sobre o uso da metisergida, 79,8% relataram que prescreveriam a medicação se fosse disponível, considerando a única e insubstituível opção para uma população de pacientes específica de cefaleia em salvas e enxaqueca refratários a tratamentos convencionais, a posição da Sociedade Internacional foi de uma necessidade urgente da continuidade de sua disponibilidade.<sup>(5)</sup> O risco de fibrose retroperitoneal não foi relatado como complicação frequen-

te ou como preocupação que evitaria a prescrição da metisergida. No Brasil a metisergida foi retirada do mercado, mas estima-se que na prática clínica uma parcela de pacientes considerável sofre com a sua ausência.

### Indometacina

Indometacina é um anti-inflamatório com ação especial em certas cefaleias primárias, constituindo até um grupo chamado de cefaleias indometacino-responsivas, hemicrania contínua, hemicrania paroxística episódica e crônica, cefaleias do esforço, cefaleia da tosse, cefaleia da atividade sexual.<sup>(6)</sup> Vários mecanismos de ação são propostos para o efeito da indometacina nas cefaleias, além da inibição não seletiva da ciclo-oxigenase 1 e 2. Recentemente também foi considerada como provável mecanismo de ação sua similaridade molecular com a melatonina.<sup>(7)</sup> Uma das bases diagnósticas na área das cefaleias é o indotest, com injeção intramuscular ou endovenosa para se avaliar a resposta clínica de melhora na dor do paciente. A indometacina é disponível no Brasil em comprimidos na dose de 50 mg, mas é indisponível na sua formulação parenteral, endovenosa ou intramuscular, para adultos.<sup>(8)</sup> A disponibilidade da indometacina parenteral seria de grande interesse e importância para os médicos que tratam pacientes que sofrem com dores de cabeça.

### Melatonina

A melatonina é uma indoleamina produzida pela glândula pineal, responsável pela sincronização dos ritmos biológicos nos animais incluindo em seres humanos. A melatonina vem sendo implicada como participante dos mecanismos relacionado a gênese de cefaleias primárias e secundárias, como enxaqueca, cefaleia em salvas, cefaleia hipópnica,<sup>(9)</sup> e vem sendo estudada como forma de tratamento preventivo para enxaqueca,<sup>(10)</sup> e cefaleia em salvas.<sup>(11)</sup>

Melatonina não é medicação proibida, mas ainda não tem, até a data de envio deste manuscrito, a aprovação para seu uso. Discute-se a forma de aprovação como vitamina, igualmente ocorre nos Estados Unidos e Canadá, como medicamento sem receita ou como parte da portaria 344, necessitando prescrição médica. Devido ao seu perfil extremamente benigno, sem dose letal, já exaustivamente estudada em seus efeitos colaterais sem observar-se nenhum clinicamente relevante, com eficácia consolidada em diversas indicações, na prevenção da enxaqueca e cefaleia em salvas especialmente, a sua disponibilidade no nosso país já demora em ocorrer.

### *Petasites Hybridus*

O *Petasites hybridus* é uma planta perene da família das *asteracea*, nativa da Europa e Ásia, conhecida no exterior como o *butterbur*, é o composto fitoterápico melhor estudado na prevenção da enxaqueca, com nível de evidência A. O medicamento é disponível em vários países do mundo, como na América do Norte e Europa. No Brasil já foi disponível, no seu extrato Ze339, posicionado para o tratamento da rinite alérgica (Antilerg), porém retirado do mercado por questões estratégicas da empresa. Sendo eficaz e bem tolerado na prevenção da enxaqueca<sup>(12)</sup> e também pelo seu potencial de tratamento nas rinites alérgicas que podem estar associadas às enxaquecas em um número representativo de pacientes,<sup>(13)</sup> a disponibilidade deste composto é desejável para o nosso meio.

### Proclorperazina

A proclorperazina é uma droga neuroléptica típica, da classe dos fenotiazídicos, utilizada para o tratamento agudo da enxaqueca, náusea, psicose e vertigem.<sup>(14)</sup> Tem ação bloqueando receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Pela sua grande escala de uso nos Estados Unidos e Europa, eficácia e segurança, a disponibilidade da proclorperazina como medicação de uso via oral, retal ou parenteral teria espaço no leque terapêutico das cefaleias.

### Dihidroergotamina (DHE)

DHE é um derivado do ergot, amplamente utilizado como tratamento agudo para enxaqueca, mesmo com a descoberta dos triptanos, permanece como base dos protocolos de desintoxicação sendo utilizado tanto por via endovenosa quanto por via intramuscular.<sup>(15)</sup> DHE foi um dos primeiros medicamentos utilizados na história que mudou o rumo do tratamento das enxaquecas em unidades de emergência e em situações de gravidade com necessidade de uso parenteral.<sup>(16)</sup> No Brasil, o DHE parenteral nunca foi disponível.

### Aspirina endovenosa

O ácido acetilsalicílico endovenoso foi testado com ótima eficácia e boa tolerabilidade no tratamento agudo e hospitalar em pacientes com cefaleias,<sup>(17)</sup> a alta eficácia com o baixo nível de efeitos colaterais observados na aplicação endovenosa de aspirina a colocam como ótima opção terapêutica. Porém não se encontra disponível no Brasil.

### Novos Triptanos

Estão disponíveis no Brasil apenas quatro triptanos, i.e. naratriptano, zolmitriptano, sumatriptano e rizatriptano,

mas em outros países outros medicamentos da classe existem como o frovatriptano, eletriptano, almotriptano, avitriptan e donitriptan,<sup>(18)</sup> além das formulações injetáveis com tecnologia mais moderna de aplicação subcutânea e transdérmica do sumatriptano. Apesar de termos já aprovados quatro triptanos, a disponibilidade de novas opções e formulações seria desejável.

## DISCUSSÃO

A aprovação e disponibilidade das medicações não seguem o critério principal que é a sua utilidade e necessidade clínica. Políticas públicas de saúde devem levar em conta este critério, e as agências reguladoras deveriam delegar parte do processo de aprovação a sociedades de classe ou estabelecer algum outro critério que levem em conta o usuário final, o paciente, e não apenas o interesse comercial da indústria farmacêutica. A sociedade – médica e leiga – deve se mobilizar nesta direção.

## CONCLUSÃO

Uma série de medicamentos não se encontram disponíveis em nosso meio, mas seriam de grande ajuda no aumento do leque de opções terapêuticas para as cefaleias. É necessária uma mudança nas políticas públicas de aprovação de fármacos levando em conta as necessidades dos pacientes em primeiro plano e não as questões financeiras.

## REFERÊNCIAS

1. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*. 2009 Jun;29(6):642-9.
2. Queiroz LP, Peres MF, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2008 Dec;28(12):1264-9.
3. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. *Headache*. 2009 Jan;49(1):71-8.
4. Macedo DL, Soares PA, Freitas DS, Silva Junior AA, Gomez RS, Teixeira AL. Methysergide to prevent migraine and cluster headache and the possibility of retroperitoneal fibrosis: case reports. *Rev. dor [Internet]*. 2012 Sep [cited 2016 Oct 15]; 13(3): 277-281.
5. MacGregor EA, Evers S; International Headache Society. The role of methysergide in migraine and cluster headache treatment worldwide - A survey in members of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2016 Jul 21. [Epubaheadofprint]
6. Dodick DW. Indomethacin responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Feb;8(1):19-26.
7. Peres MF, Stiles MA, Oshinsky M, Rozen TD. Remitting form of hemicrania continua with seasonal pattern. *Headache*. 2001 Jun;41(6):592-4.
8. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. *Headache*. 1998 Feb;38(2):122-8.
9. Peres MF. Melatonin for migraine prevention. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Oct;15(5):334-5.
10. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1127-32.
11. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia*. 1996 Nov;16(7):494-6.
12. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2240-4.
13. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Bernstein JA, Lipton RB. Chronic rhinitis and its association with headache frequency and disability in persons with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia*. 2014 Apr;34(5):336-48.
14. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20.
15. Silberstein SD, Kori SH. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2013 May;27(5):385-94.
16. Centonze V, Attolini E, Santoiemma L, Brucoli C, Macinagrossa G, Campanozzi F, Albano O. DHE retard for prophylactic therapy of migraine: efficacy and tolerability. *Cephalalgia*. 1983 Aug;3 Suppl 1:179-84.
17. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia*. 1999 Jul;19(6):545-51.
18. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Koib A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015 Jul-Aug;55 Suppl 4:221-35.

Correspondência

Mario Fernando Prieto Peres  
Hospital Albert Einstein  
São Paulo, SP, Brasil

Recebido: 06 de outubro de 2016  
Aceito: 30 de março de 2017