

Análise das bulas dos profiláticos da migrânea

Analysis of the package inserts of migraine prophylactics

Raimundo Pereira da Silva Neto¹, Jerlene Maria de Sousa Barbosa², Kelson James Almeida³

¹Neurologista e Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia, Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí - Teresina PI, Brasil

²Professora Assistente de Neurologia da Faculdade Integral Diferencial (FACID), Teresina, Piauí

³Residente de Neurologia do HC-USP

Silva Neto RP, Barbosa JMS, Almeida KJ. Análise das bulas dos profiláticos da migrânea. *Headache Medicine*. 2010;1(1):12-16

RESUMO

Introdução: O uso dos profiláticos da migrânea baseia-se em evidências clínicas e na experiência pessoal de quem os prescreve. São utilizados medicamentos comumente indicados em outras doenças e que não trazem na sua bula nenhuma recomendação na prevenção da migrânea. **Objetivo:** Analisar as indicações em bula dos medicamentos recomendados para a profilaxia da migrânea. **Material e Método:** Foram analisadas 52 bulas de apresentações comerciais distintas de medicamentos utilizados na profilaxia da migrânea. Os medicamentos pertenciam a cinco grupos farmacológicos, a saber: bloqueadores beta-adrenérgicos; antidepressivos tricíclicos; bloqueadores dos canais de cálcio; antagonistas da serotonina e antiepilépticos. A classificação destes grupos foi de acordo com o consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia para o tratamento profilático da migrânea. **Resultados:** As 52 bulas foram distribuídas nos seguintes grupos farmacológicos: 23 (44,2%) pertenciam aos bloqueadores beta-adrenérgicos; 7 (13,5%) eram antidepressivos tricíclicos; 6 (11,5%) eram bloqueadores dos canais de cálcio; 2 (3,9%) eram antagonistas da serotonina e 14 (26,9%) eram antiepilépticos. Vinte e sete (51,9%) bulas não apresentavam a expressão "indicado no tratamento profilático da migrânea (ou enxaqueca)". No grupo dos antidepressivos tricíclicos e em todas as apresentações comerciais do ácido valpróico e gabapentina não havia indicação em bula. No entanto, em 100% das bulas do propranolol, dos antagonistas serotoninérgicos e do topiramato, essa indicação esteve presente. **Conclusão:** A inexistência da indicação explícita em bula para o tratamento da migrânea tem ocasionado o abandono do tratamento por muitos pacientes.

Palavras-chave: Bulas; cefaleia; profilaxia da migrânea.

ABSTRACT

Introduction: The use of migraine prophylactics is based on clinical evidence and the personal experience of those who prescribe them. Medicines commonly indicated for other diseases are used and they do not have any recommendation for preventing migraines on their package inserts. **Objective:** Analyzing the indication on the package inserts of the medicines recommended for migraine prophylaxis. **Material and Method:** Fifty-two package inserts of medicines used in migraine prophylaxis from different commercial applications were analyzed. The medicines belonged to five pharmacological groups, which were: beta blockers; tricyclic antidepressants; calcium channel blockers; serotonin antagonists and antiepileptics. The classification of these groups was done according to the consensus of the Brazilian Headache Society for migraine prophylactic treatment. **Results:** The fifty-two package inserts were distributed into the following pharmacological groups: twenty-three (44.2%) belonged to beta blockers; seven (13.5%) were tricyclic antidepressants; six (11.5%) were calcium channel blockers; two (3.9%) were serotonin antagonists and fourteen (26.9%) were antiepileptics. Twenty-seven (51.9%) package inserts did not say "indicated for migraine prophylactic treatment". In the tricyclic antidepressants group and in all valproic acid and gabapentin commercial applications there was no indication on the package insert. However, in all the propranolol, serotonin antagonists and topiramate package inserts this information was present. **Conclusion:** The inexistence of an explicit indication on the package insert for treating migraines has led many patients to abandon the treatment.

Key words: Package inserts; headache; migraine prophylaxis.

INTRODUÇÃO

A palavra bula vem do latim *bulla* e significa bola ou círculo, por alusão aos selos dos documentos pontifícios com o nome ou imagem do Papa, os quais se apresentavam em formato redondo e que supriam a assinatura. Com o decorrer do tempo, bula passou a significar o próprio documento em que era posto o selo, conhecida como bula papal.¹

É provável que, por extensão semântica, a "bula papal", por conter informações e prescrições, tenha evoluído para "informações sobre um medicamento", através da qual também se dão ordens ou instruções.

Hoje, a palavra bula tem um novo significado: é o conjunto de informações diversas sobre um medicamento que, obrigatoriamente, os laboratórios farmacêuticos devem acrescentar como se fosse uma garantia ou identificação que transitam entre os usuários. No Brasil, a partir do século XX, passou a designar um impresso que acompanha os medicamentos, contendo vários tópicos, tais como: nome do medicamento, forma farmacêutica e apresentações, informações ao paciente, informações técnicas ou propriedades, uso, composição, indicações, contraindicações, precauções, reações adversas, interações medicamentosas, posologia, conduta na superdosagem e nome do fabricante.²

Muitos pacientes, ao comprarem um medicamento, ignoram a bula, mas existem aqueles que a leem e, não raro, que se assustam com os efeitos colaterais possíveis, bem como podem chegar a conclusões equivocadas acerca da indicação ou da dose recomendada pelo médico. A maioria não sabe que muitos medicamentos têm várias indicações e nem todas constam em bula.

A migrânea é uma das doenças cujas medicações preventivas não têm indicação em bula. O seu tratamento profilático veio a partir dos estudos de Sicuteri,³ quando atribuiu à serotonina um papel de destaque na sua gênese. Foram testadas as drogas que interferiam no metabolismo da serotonina; inicialmente, a metisergida e o pizotifeno, depois, o propranolol e a amitriptilina.

Em 2002, a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) designou um Comitê *ad hoc* com os propósitos de estabelecer um consenso sobre o tratamento profilático da

migrânea e de elaborar recomendações para serem difundidas entre os profissionais da área médica. Os seguintes grupos farmacológicos foram recomendados e têm sido utilizados na profilaxia da migrânea: bloqueadores beta-adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina e antiepilépticos.⁴

MATERIAL E MÉTODO

Foram analisadas 52 bulas de apresentações comerciais e laboratórios distintos, pertencentes a 13 fármacos distribuídos nos cinco grupos farmacológicos que são recomendados pelo consenso da SBCe para o tratamento profilático da migrânea.

As bulas foram obtidas conforme a sua disponibilidade nas embalagens dos medicamentos ou no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e foram lidas todas as suas indicações na busca da expressão "indicado no tratamento profilático da migrânea (ou enxaqueca)".

RESULTADOS

Segundo a Tabela 1, a distribuição das 52 bulas nos respectivos grupos farmacológicos foi a seguinte: 23 (44,2%) pertenciam aos bloqueadores beta-adrenérgicos; 7 (13,5%) eram antidepressivos tricíclicos; 6 (11,5%) eram bloqueadores dos canais de cálcio; 2 (3,9%) eram antagonistas da serotonina e 14 (26,9%) eram antiepilépticos.

Tabela 1. Distribuição dos grupos farmacológicos, substâncias químicas e o número de bulas analisadas

Grupos farmacológicos	Nome do medicamento	Nº de bulas analisadas
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Atenolol	10
	Metoprolol	5
	Nadolol	1
	Propranolol	7
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	5
	Nortriptilina	2
Bloqueadores dos canais de cálcio Antagonistas serotoninérgicos	Flunarizina	6
	Metisergida	1
	Pizotifeno	1
Antiepilépticos	Ácido valpróico	3
	Divalproato de sódio	3
	Gabapentina	4
	Topiramato	4
Total		52

Tabela 2 . Distribuição percentual das indicações em bula dos profiláticos da migrânea

Grupos de drogas	Nº de bulas		Indicação em bula			
			Sim		Não	
	N	%	N	%	N	%
Bloqueadores beta-adrenérgicos	23	44,2	12	52,2	11	47,8
Antidepressivos tricíclicos	7	13,5	0	0,0	7	100,0
Bloqueadores dos canais de cálcio	3	11,5	5	83,3	1	16,7
Antagonistas serotoninérgicos	2	3,9	2	100,0	0	0,0
Antiepilépticos	14	26,9	6	42,9	8	57,1
Total	52	100,0	25	48,1	27	51,9

A análise das Tabelas 2 e 3 permitiu constatar que 27 (51,9%) bulas não apresentavam a expressão "indicado no tratamento profilático da migrânea (ou enxaqueca)". No grupo dos antidepressivos tricíclicos e em todas as apresentações comerciais do ácido valproico e gabapentina não havia indicação em bula. No entanto, em 100% das bulas do propranolol, dos antagonistas serotoninérgicos e do topiramato essa indicação esteve presente.

DISCUSSÃO

As medicações recomendadas para o tratamento profilático da migrânea pelo consenso da SBCe são baseadas em evidências da literatura médica mundial e na experiência pessoal dos profissionais que elaboraram tal consenso.⁴

As evidências da literatura foram proporcionadas por, pelo menos, um ensaio clínico bem desenhado, randomizado e com grupo controle (Classe I) ou por um estudo clínico do tipo caso-controle ou estudos de coorte (Classe II).

Hoje, sabe-se que essas drogas melhoram a qualidade de vida dos migranosos, diminuindo o grau de incapacidade relacionado às crises, reduzindo sua frequência e intensidade. Essas drogas são utilizadas há muito tempo no tratamento de outras patologias e, apesar de serem eficazes na profilaxia da migrânea, algumas ainda não foram aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) para esse fim. Com isso, as suas bulas contêm apenas as indicações das outras doenças, omitindo a profilaxia da migrânea.

Os grupos farmacológicos recomendados pelo consenso da SBCe são os bloqueadores beta-adrenérgicos, os antidepressivos tricíclicos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os antagonistas da serotonina e os antiepilépticos.⁴

Dentre os bloqueadores beta-adrenérgicos, apenas o propranolol, o atenolol, o nadolol e o metoprolol são recomendados pelo consenso da SBCe na profilaxia da migrânea. Nas bulas dessa classe terapêutica há indicação no tratamento de hipertensão arterial, angina *pectoris*, arritmias cardíacas, taquicardia por ansiedade, tireotoxicose e crise tireotóxica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, feocromocitoma, tremor essencial, infarto do miocárdio, estenose sub-

aórtica hipertrófica e prolapso de válvula mitral.⁵ Todas as apresentações comerciais do propranolol e do nadolol também são indicadas na prevenção da migrânea ou enxaqueca, mas o atenolol, uma das drogas mais prescritas com esse fim, consta de tal indicação apenas na bula do Ablok®.

Os antidepressivos tricíclicos, como o próprio nome sugere, são medicações que se usam para depressão. De fato, essa é a sua principal prescrição, mas também são indicados para tratar a enurese noturna.⁵ Apesar de nenhum deles citar nas suas bulas a profilaxia da migrânea, tanto a amitriptilina como a nortriptilina são recomendadas pelo consenso da SBCe para esse fim e fazem parte do arsenal terapêutico de muitos cefalíctas.

O único bloqueador dos canais de cálcio recomendado na profilaxia da migrânea é o dicloridrato de flunarizina. Ele é popularmente usado no tratamento dos distúrbios do equilíbrio e circulatórios cerebrais, mas nas bulas de todas as apresentações comerciais, com exceção do Fluvert®, há indicação na profilaxia da migrânea.⁵

Os antagonistas da serotonina representados pela metisergida e pizotifeno são as únicas drogas específicas para o tratamento preventivo da migrânea, apesar da metisergia também ser usada para tratar a diarreia causada pela síndrome carcinoide.⁵

Os antiepilépticos são tradicionalmente utilizados no tratamento das epilepsias, mas alguns mostraram eficácia no tratamento das dores neuropáticas e na prevenção da migrânea. São eles: ácido valproico, divalproato de sódio, gabapentina e topiramato.⁴

As bulas do ácido valproico e da gabapentina fazem menção de seu uso nas epilepsias e, especificamente, para a gabapentina, no tratamento das dores neuropáticas. Em nenhuma apresentação comercial há indicação em bula para a prevenção da migrânea.⁵

O divalproato de sódio foi a primeira droga anti-epiléptica a receber indicação em bula para a profilaxia

Tabela 3. Análise das indicações terapêuticas de 52 bulas de profiláticos da migrânea

Grupo farmacológico	Substância química	Nome comercial	Laboratório	Indicação na migrânea			
				Sim	Não		
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Cloridrato de Propranolol	Hipernolol®	Neo Química	X			
		Inderal®	Astra Zeneca	X			
		Propranolol®	EMS	X			
		Propranolol®	Medley	X			
		Propranolol®	Teuto	X			
		Propranolol®	União Química	X			
	Rebaten LA®	Sigma Farma	X				
	Atenolol	Atenolol	Ablok®	Biolab	X		
			Angipress®	Biossintética		X	
			Angitens®	Globo		X	
			Atenobal®	Baldacci		X	
			Atenol®	Astra Zeneca		X	
			Atenolab®	Multilab		X	
			Atenolol®	EMS		X	
			Atenolol	Medley		X	
			Atenopress®	Sandoz		X	
			Telol®	GeoLab		X	
	Nadolol	Nadolol	Corgard®	Britol-Meyers	X		
			Tartarato de Metoprolol	Lopressor®	Novartis	X	
				Metoprolol®	Biossintética		X
				Seloken®	Astra Zeneca	X	
				Selopress®	Astra Zeneca		X
	Selozok®	Astra Zeneca	X				
	Antidepressivos tricíclicos	Cloridrato de Amitriptilina	Amitriptilina®	EMS	X	X	
			Amitriptilina®	Eurofarma		X	
			Amytril®	Cristália	X	X	
			Neurotrypt®	Sigma Farma	X	X	
Tryptanol®			Merk Sharp & Dhome	X	X		
Cloridrato de Nortriptilina		Nortriptilina®	Pamelor®	Novartis		X	
			Flunarizina	Flunarin®	Ache		X
				Fluvert®	Medley		X
				Sibelium®	Jansen-Cilag		X
				Vertigium®	Neo Química		X
Vertix®	Aché		X				
Vertizan®	Vitapan		X				
Antagonistas nerotoninérgicos	Metisergida	Deserila®	Novartis	X			
	Pizotifeno	Sandomigran®	Novartis	X			
Antiepilépticos	Ácido valpróico	Depakene®	Abbott		X		
		Epilenil®	Biolab		X		
		Torval®	Torrent		X		
	Divalproato de sódio	Depakote®	Abbott	X			
		Depakote ER®	Abbott	X			
		Depakote sprinkle®	Abbott		X		
	Gabapentina	Gabaneurin®	Sigma Pharma		X		
		Gabapentina®	Biossintética		X		
		Neurontin®	Pfizer		X		
		Progresse®	Biossintética		X		
	Topiramato	Amato®	Eurofarma	X			
		Topamax®	Jansen-Cilag	X			
		Topiramato®	Sigma-Farma	X			
Toptil®		Sandoz	X				

da migrânea. Inicialmente, com uma apresentação comum, depois com uma de liberação prolongada. Exceção se faz à sua apresentação *sprinkle*, que é indicada apenas no tratamento de crises parciais complexas e de ausência.⁵

O topiramato foi o segundo antiepiléptico a ser liberado para o tratamento preventivo da migrânea e é o único que, em todas as suas apresentações comerciais, traz essa indicação em bula.⁵

Muitos cefalíatras enfrentam problemas ao prescreverem medicamentos profiláticos para a migrânea, porque na maioria de suas bulas não há nenhuma referência de sua indicação para esse tipo de tratamento e, habitualmente, essas drogas são indicadas para outras doenças. É fundamental essa informação quando se trata de promover a adesão ao tratamento, especialmente em doenças crônicas, como no caso da migrânea.⁶

Estudos mostraram que 87,3% das pessoas fazem uso de algum medicamento e que apenas 20% não leem a bula. Esta minoria justifica tal atitude em função da falta de hábito de leitura ou porque consideram suficiente a explicação médica. Geralmente, a bula não é lida na sua totalidade. O paciente escolhe o item de seu interesse, sendo as "indicações" o mais lido (35%), seguido das "contraindicações" (30%) e da "posologia" (27%).⁷

Sabe-se que, aproximadamente, 50% dos pacientes em uso contínuo de medicamentos não aderem ao tratamento estabelecido pelo médico⁸ e aqueles que leem a bula podem seguir as recomendações médicas ou abandonar o tratamento, alegando não ter nenhum dos sintomas ou das doenças que estavam escritos na bula, além de manifestar o seu medo dos efeitos colaterais mencionados.⁹

Embora os profiláticos da migrânea tenham eficácia comprovada, muitos pacientes se recusam a usar determinados medicamentos por serem indicados para outras doenças. Por exemplo, não usam um bloqueador beta-adrenérgico, argumentando que não têm hipertensão arterial ou alguma doença cardíaca ou não usam um antiepiléptico porque não têm epilepsia.

No início dos anos de 1970, Edgard Raffaelli Júnior encontrou uma solução para tal problema: formular todas as suas prescrições em farmácias de manipulação.¹⁰ Naquele tempo, as farmácias de manipulação no Brasil só preparavam fórmulas magistrais (aquelas que apareciam nos livros de medicina) e Raffaelli começou a criar fórmulas diferenciadas (não magistrais) para cada tipo de paciente.

CONCLUSÕES

Apesar de todos os profiláticos da migrânea serem, comprovadamente, eficazes no seu tratamento, o fato de não trazerem essa indicação em bula leva a um grande impacto negativo. Muitos pacientes abandonam o tratamento, mesmo quando prescrito por um médico de sua confiança.

É necessário que as bulas de muitos medicamentos sejam modificadas e que as suas indicações terapêuticas sejam determinadas por estudos clínicos de eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Silva D. O português das bulas. O Dia Online. Disponível em: <http://odia.terra.com.br/educacao/htm/geral_97439.asp> Acesso em: 06 fev. 2010.
2. Gonçalves SA, Melo G, Tokarski MHL, Barbosa-Branco A. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. Rev Saúde Pública 2002;36(1):33-9.
3. Sicuteri F. Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine. Int. Arch. Allergy 1959;15:300-7.
4. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(1):159-69.
5. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF 2009/10). 38a ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2000, 738 p.
6. Silva T, Dal-Pizzol F, Bello CM, Mengue SS, Schenkel EP. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. Rev Saúde Pública 2000;34(2):184-9.
7. Silva M, Almeida AE, Oliveira AM, Correia CC, Benzatti FP, Fernandes JT et al. Estudo da bula de medicamentos: uma análise da situação. Rev. Ciênc. Farm. Apl. 2006;27(3):229-36.
8. Kessler DA. Communicating with patients their medications. New Engl J Med 1991;325:1650-2.
9. Fragoso YD, Bernardi Jr C, Brooks JBB. A bula dos anticonvulsivantes usados na profilaxia de migrânea agindo contra o médico e o paciente. Migrêneas e Cefaleias 2003;6(3):88.
10. Silva Neto RP. Quem foi Edgard Raffaelli Júnior. Migrêneas Cefaleias 2006;9(4):152-8.

Endereço para correspondência:

Dr. Raimundo Pereira da Silva Neto
 Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí
 Rua São Pedro, 2071/Centro
 Ed. Raimundo Martins - Salas 303/304
 64001-260 - Teresina-PI - Brasil
 Tel./fax: + 55 86 3221.9000
 E-mail: neurocefaleia@terra.com.br