

# Os analgésicos utilizados no tratamento abortivo da migrânea: Quando eles chegaram ao Brasil?

*The analgesics used in the abortive treatment of migraine: When did they arrive in Brazil?*

Mariana Leite Pereira<sup>1</sup>, Fernando Jacó Silva Moreira<sup>1</sup>, Rayssa Fernandes Souza Coelho<sup>1</sup>, Lucas Aguiar Alencar Oliveira<sup>1</sup>, Allyson Coelho Ribeiro<sup>2</sup>, Augusto César Beserra Martins<sup>2</sup>, José Hugo Andrade Santos Dantas<sup>2</sup>, Isadora Almendra Costa Coelho Gayoso-Almendra<sup>2</sup>, Ítalo Araújo Rios Brandão<sup>2</sup>, July Lima Gomes<sup>2</sup>, Kamilla Gomes Sales Souza<sup>2</sup>, Laysa Moura Cardoso Leal<sup>2</sup>, Luís Gustavo Silva Bacelar Andrade<sup>2</sup>, Vanessa Nepomuceno Fonseca Meneses<sup>2</sup>, Luara Lis Barbosa Bason<sup>3</sup>, Adriana Almeida Soares<sup>4</sup>, Raimundo Pereira Silva-Néto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Estudante de Medicina, Universidade Estadual do Piauí, Teresina, Brasil

<sup>2</sup>Estudante de Medicina, Faculdade Integral Diferencial, Facid/DeVry, Teresina, Brasil

<sup>3</sup>Estudante de Medicina, Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, Brasil

<sup>4</sup>Nutricionista, Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí, Teresina, Brasil

<sup>5</sup>Neurologista, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil

Pereira ML, Moreira FJS, Coelho RFS, Oliveira LAA, Ribeiro AC, Martins ACB, et al. Os analgésicos utilizados no tratamento abortivo da migrânea: Quando eles chegaram ao Brasil? *Headache Medicine*. 2017;8(2):38-42

## RESUMO

Os analgésicos são medicamentos que diminuem ou interrompem as vias de transmissão nervosa, suprimindo a dor. Nesse grupo de drogas, estão a dipirona, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os narcóticos. Até o final do século XIX, não havia, no Brasil, qualquer analgésico e/ou anti-inflamatório para o tratamento abortivo da migrânea. O ácido acetilsalicílico foi o primeiro a chegar ao país, em 1922; e a dipirona, a segunda, em 1922. A seguir, foram sintetizados dihidroergotamina, paracetamol, os demais AINEs e, finalmente, uma droga específica, os triptanos. Apesar desse arsenal terapêutico, ainda é necessário um maior esforço para o desenvolvimento de novos medicamentos e melhoria dos já existentes

**Palavras-chave:** Analgésicos; Anti-inflamatórios; Tratamento abortivo; Migrânea

## ABSTRACT

Analgesics are medications that slow or stop nerve pathways, suppressing pain. In this group of drugs are dipyrone, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and narcotics. Until the end of the 19th century, there was no analgesic and / or anti-inflammatory drug in Brazil for the abortive treatment of migraine. Acetylsalicylic acid was the first to arrive in Brazil in 1922; and dipyrone, the second, in 1922. Subsequently, dihydroergotamine,

paracetamol, the other NSAIDs and, finally, a specific drug, the triptans, were synthesized. Despite this therapeutic arsenal, a greater effort is still required for the development of new drugs and improvement of existing drugs.

**Keywords:** Analgesics; Anti-inflammatories; Abortive treatment; Migraine

## INTRODUÇÃO

Os analgésicos são medicamentos que diminuem ou interrompem as vias de transmissão nervosa, suprimindo a dor. Habitualmente, esse termo é usado para designar um grupo de drogas que têm essa finalidade e incluem dipirona, paracetamol, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e os narcóticos.

A dipirona e o paracetamol, chamados de analgésicos comuns, juntamente com o ácido acetilsalicílico, um anti-inflamatório não esteroide, foram os primeiros analgésicos a serem sintetizados no final do século XIX. A partir do século XX, surgiram todos os outros analgésicos que são utilizados na atualidade.<sup>(1)</sup>

Durante a antiguidade até os anos que antecederam o século XX, o homem usou diferentes tratamentos para o alívio de sua dor. Especificamente na cefaleia, foram utilizados desde os rituais de magia e perfurações cranianas até a ingestão de infusão de ervas ou mesmo de estranhas substâncias, tais como, fezes e urina.<sup>(2,3)</sup>

Esses tratamentos eram feitos de acordo com a cultura de cada civilização. No entanto, o uso das ervas medicinais contribuiu para o surgimento das primeiras medicações analgésicas.<sup>(2,3)</sup>

Desde o descobrimento do Brasil, marcado pela chegada dos portugueses, já se passaram mais de quinhentos anos, mas como em todo o mundo, os primeiros analgésicos somente chegaram a este país, há menos de cem anos.

### Ácido acetilsalicílico

As propriedades analgésicas do ácido acetilsalicílico foram observadas, pela primeira vez, em 1826, a partir da identificação de compostos ativos da casca do salgueiro (*Salix alba*), dentre eles, a salicina, por dois químicos italianos, Brugnatelli e Fontana.<sup>(1,2)</sup>

Finalmente, em 1829, o farmacêutico francês Henri Leroux isolou, pela primeira vez, a salicilina e, em 1838, o químico italiano Raffaele Piria, converteu-a, por hidrólise e oxidação, em ácido salicílico, uma substância que causava extrema irritação gástrica, dificultando o seu uso como fármaco.<sup>(4)</sup> Para minimizar esse efeito, o químico alemão Felix Hoffmann (1868-1946) sintetizou, em 1887, o ácido acetilsalicílico, cujo mecanismo de ação é inibir, de forma irreversível, as enzimas ciclooxigenases I e II.<sup>(1,2)</sup>

No entanto, esse fármaco somente foi colocado à venda, na Alemanha, em 1899, pela empresa Bayer, com o nome comercial de Aspirina®. Inicialmente, era vendida em pó, mas em 1910, ela ganhou a versão em comprimidos. O medicamento chegou ao Brasil, em 1912.<sup>(1,2)</sup>

### Paracetamol

Em 1893, o químico norte-americano Harmon Northrop Morse (1848-1920) sintetizou o paracetamol ou acetaminofeno, uma substância com notáveis propriedades antipiréticas e analgésicas. No entanto, poucos anos antes, já haviam sido desenvolvidas duas outras substâncias com essas mesmas propriedades, a acetanilida, em 1886, e a fenacetina, em 1887. Tanto a acetanilida como

a fenacetina e o paracetamol pareciam ter, exatamente, o mesmo efeito sobre o organismo.<sup>(1,2,5)</sup>

Em 1895, foi constatada a presença de paracetamol em pacientes que haviam ingerido fenacetina; e, em 1889, em pacientes que haviam ingerido a acetanilida. Somente em 1948, os bioquímicos Julius Axelrod (1912-2004), nascido em Nova York, filho de judeus imigrantes da Polônia, e Bernard Brodie (1907-1989), nascido em Liverpool, no Reino Unido, constataram que o paracetamol era o maior metabólito da fenacetina e da acetanilida.<sup>(1,2,5)</sup>

A partir de 1955, o paracetamol foi comercializado nos EUA com o nome de Tylenol® e, no ano seguinte, na Inglaterra. Somente, em 1974, este medicamento chegou ao Brasil e seu uso é extremamente popular, puro ou combinado com outros fármacos.<sup>(1,2,5)</sup>

Em decorrência da nomenclatura usada em química orgânica, para-acetil-aminofenol e N-acetil-para-aminofenol originaram, respectivamente, as palavras paracetamol e acetaminofeno, mas a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) recomenda, desde 1993, o nome de N-(4-hidroxifenil)etanamida.<sup>(2)</sup>

Hoje, sabe-se que o paracetamol ou acetaminofeno é um fármaco com propriedades analgésicas, mas sem propriedades anti-inflamatórias clinicamente significativas e que atua por inibição da síntese das prostaglandinas. Esta substância também apresenta efeitos antipiréticos.<sup>(2)</sup>

### Dipirona

Em 1883, o químico alemão Ludwig Knorr (1859-1921) tentava sintetizar um antitérmico substituto da quinina, um produto de custo excessivamente alto e de eficácia relativa. Acidentalmente, obteve a antipirina, derivada da pirazolona. Posteriormente, em 1897, utilizando-se a antipirina, foi sintetizada a aminopirina, outro analgésico derivado pirazolônico. Somente em 1889, as propriedades analgésicas da antipirina e aminopirina foram constatadas.<sup>(2)</sup>

Em 1913, a empresa alemã Hoechst AG, hoje, Sanofi-Aventis, desenvolveu a melubrina, o primeiro composto injetável da família pirazolona. Finalmente, em 1920, esta mesma empresa sintetizou o mais importante derivado pirazolônico, a dipirona, também chamada de metamizol ou metilmelubrina, composta de uma associação de melubrina (50%) e aminopirina (50%). No Brasil, a sua comercialização se iniciou em 1922, com o nome de Novalgina®, sendo o principal analgésico utilizado nas

unidades de emergência para combater a crise migranosa.<sup>(2,6)</sup>

### Ergotamina

É importante ressaltar que, na metade do século XVII, o britânico Thomas Willis (1621-1675) descobriu que a migrânea tem aspectos hereditários e sofre influência da alimentação e do meio ambiente, além de ser causada pela vasodilatação.<sup>(7-9)</sup>

A explicação de Willis não curou ninguém, mas levou à descoberta de substâncias como o ergot, alcaloide extraído de um fungo que ataca o centeio, denominado de esporão de centeio (*Claviceps purpurea*). O uso do ergot foi registrado em 1833 e, mais tarde, no século XX, daria origem à ergotamina, o primeiro medicamento específico para a crise migranosa.<sup>(2)</sup>

Em 1878 e 1894, Eulenberg, na Alemanha e Thomson, nos EUA, respectivamente, passaram a usar extratos fluidos de esporão de centeio no tratamento das crises de migrânea.<sup>(2,10)</sup>

Em 1918, o químico suíço Arthur Stoll (1887-1971), durante seus trabalhos nos laboratórios Sandoz, isolou, pela primeira vez, a partir do ergot, a ergotamina. Posteriormente, em 1925, o também suíço Ernst Rothlin (1888-1972) utilizou a ergotamina subcutânea para uma crise de migrânea. No entanto, somente em 1926, o tartarato de ergotamina foi utilizado por Maier no tratamento das crises de migrânea.<sup>(2,10,11)</sup>

Finalmente, em 1938, os neurologistas americanos Harold George Wolf (1898-1962) e John Ruskin Graham (1909-1980) publicaram artigo comprovando a ação do tartarato de ergotamina na contração dos vasos sanguíneos dilatados durante a crise de migrânea. A partir daí, iniciou-se, definitivamente, a pesquisa moderna sobre essa doença.<sup>(2,10,11)</sup>

### Dihidroergotamina

A dihidroergotamina é uma substância menos tóxica que o tartarato de ergotamina e foi obtida, em 1943, pela hidrogenação parcial do ácido lisérgico, pelos químicos suíços Arthur Stoll (1887-1971) e Albert Hoffman (1906-2008).<sup>(2)</sup>

No ano de 1945, a dihidroergotamina foi indicada para o tratamento das crises de migrânea, pelos neurologistas americanos da Clínica Mayo, Bayard Taylor Horton (1895-1980), Peters e Blumenthal.<sup>(2)</sup>

### Esteroides

Corticoides ou corticosteroides é o nome dado a um grupo de hormônios esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais ou de seus derivados sintéticos. São divididos em duas categorias: glicocorticoides e mineralocorticoides. Os primeiros, representados pelo cortisol, controlam o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas e são anti-inflamatórios; enquanto os segundos, representados pela aldosterona, controlam os níveis de eletrólitos e água, principalmente por promoverem a retenção de sódio no rim.

Em 1935, o bioquímico americano Edward Calvin Kendall (1886-1972) descobriu, isolou e sintetizou, parcialmente, a cortisona, a partir do córtex das glândulas suprarrenais. Posteriormente, em 1949, o também americano Philip Showalter Hench (1896-1965) e seus colaboradores, da Clínica Mayo, nos EUA, constataram que esta substância provocava uma melhoria acentuada sobre a artrite reumatoide. Mais adiante, comprovaram que sua ação combatia apenas a inflamação provocada por essa enfermidade. A descoberta foi o ponto de partida para o desenvolvimento de uma família de drogas anti-inflamatórias de vasto emprego, os corticoides.<sup>(2)</sup>

O uso de dexametasona no tratamento da cefaleia é conhecido há muito tempo, embora, na literatura médica, existam poucos estudos duplo-cegos e randomizados, o que a torna uma substância de evidência classe III. Habitualmente, ela é prescrita para o tratamento do estado migranoso, em associação com a dipirona.<sup>(12,13)</sup>

### Outros analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides

A fenilbutazona foi desenvolvida em 1949 e tornou-se o primeiro anti-inflamatório não-salicilato. A partir daí, passou a ser utilizada no tratamento da artrite reumatoide e doenças relacionadas.<sup>(2,4)</sup>

A indometacina, outro anti-inflamatório não salicilato e derivado do ácido indolacético, foi sintetizada, em 1963, por Shen e colaboradores, no laboratório Merck Sharp. Difere ligeiramente dos outros anti-inflamatórios não esteroides nas suas indicações e efeitos tóxicos.<sup>(2,4)</sup>

O naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam e diclofenaco são denominados de anti-inflamatórios não esteroides tradicionais. Eles foram sintetizados a partir dos anos de 1960.<sup>(2,4)</sup>

A nimesulida foi sintetizada em meados de 1975, pelo químico norte-americano George Moore (1941-), nascido em Boston, juntamente com seus colaboradores, nos Laboratórios Riker. Esta droga foi, primeiramente, autorizada e vendida na Itália, em 1985.<sup>(2,14,15)</sup>

Os coxibs (rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, celecoxib e etoricoxib), um novo grupo de anti-inflamatórios inibidores seletivos da COX-2, foram desenvolvidos em 1999 e vendidos em vários países, inclusive no Brasil.<sup>(2)</sup>

Nos anos seguintes, surgiram vários questionamentos sobre a segurança dos coxibs, especialmente com relação à toxicidade cardiovascular. Por isso, foram retirados do mercado brasileiro: o rofecoxib (Vioxx®), em setembro de 2004; o valdecoxib (Bextra®), em abril de 2005; e o lumiracoxib (Prexige®), em outubro de 2008. Ainda restam o celecoxib (Celebra®) e o etoricoxib (Arcoxia®), mas vendidos somente com a retenção da receita médica, de acordo com Resolução nº 79, de 5 de novembro de 2008, da Portaria nº 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).<sup>(2)</sup>

## MECANISMO DE AÇÃO DOS ANALGÉSICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS

O mecanismo de ação de todos esses medicamentos permaneceu desconhecido por bastante tempo, apesar do primeiro anti-inflamatório não esteroide, o ácido acetil-salicílico, ter sido criado no século XIX.

No início década de 1970, o farmacologista inglês Sir John Vane (1927-2004) sugeriu que esses medicamentos agiriam no sistema nervoso central e periférico inibindo a atividade da ciclooxigenase (COX), uma enzima responsável pela síntese de substâncias envolvidas na inflamação, como, por exemplo, as prostaglandinas. A partir dos estudos de Sir John Vane, foi demonstrada, em 1990, a existência da ciclooxigenase 1 (COX-1) e da ciclooxigenase 2 (COX-2).

### Triptanos

Desde o isolamento da ergotamina, em 1918, e a síntese da dihidroergotamina, em 1943, não existia outra droga específica no tratamento da crise migranosa.

Finalmente, em 1972, o farmacologista inglês Patrick Humphrey (1946-) iniciou sua pesquisa no laboratório Glaxo com a missão de encontrar uma droga agonista dos receptores serotoninérgicos, com mais especificidade e menos efeitos adversos do que a ergotamina.<sup>(16,17)</sup>

Em 1980, após alguns insucessos, finalmente ele sintetizou o composto AH25086, obtido por modificação da estrutura da serotonina, posteriormente denominado sumatriptano.<sup>(17)</sup>

O sumatriptano, um indol-derivado do grupo dos triptanos, age como agonista dos receptores serotoninérgicos tipo 5-HT<sub>1B/1D</sub>, que levam à redução da vasodilatação meníngea, diminuição da liberação de neuropeptídeos e redução da transmissão sináptica nas terminações trigeminais.<sup>(16,17)</sup>

A eficácia do sumatriptano no tratamento agudo da migrânea foi comprovada em vários estudos clínicos duplo-cego, primeiramente, publicados em 1989. Contudo, para aumentar mais ainda esta eficácia e evitar a cefaleia rebote, deve-se associá-lo com algum anti-inflamatório não esteroide.<sup>(18,19)</sup>

Em 1991, o sumatriptano tornou-se disponível para uso clínico, inicialmente na Holanda e, finalmente, em 1993, chegou aos EUA.<sup>(11)</sup> No Brasil, sumatriptano foi lançado pelo Laboratório Libbs, no dia 01/07/1993, com o nome comercial de Sumax®, em comprimidos de 100 mg. Em seguida, a forma injetável, em 01/05/1994; comprimidos de 50 mg, em 01/07/1995; em comprimidos de 25 mg e spray nasal, em 01/01/1999; e, por fim, a apresentação Sumaxpro® 50 mg/500 mg e 85 mg/500 mg, no dia 06/05/2013. Esta última apresentação é uma associação de sumatriptano com naproxeno.<sup>(2)</sup>

Posteriormente, outros triptanos foram desenvolvidos e vendidos, inclusive no Brasil, entre 1998 e 1999, dentre eles, zolmitriptano, naratriptano e rizatriptano. Além desses, existem triptanos que ainda não estão disponíveis no Brasil, como eletriptano, almotriptano, frovatriptano e avitriptano.

Hoje, não resta nenhuma dúvida que o desenvolvimento e o uso dos agonistas de receptores 5HT<sub>1B/1D</sub> foi o avanço isolado de maior impacto no tratamento das crises agudas de migrânea nos últimos 50 anos.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSÃO

Para o tratamento agudo das cefaleias, é necessário um maior esforço para o desenvolvimento de novos medicamentos e melhoria dos já existentes, para que se possa reduzir, substancialmente, o grande impacto negativo que as cefaleias causam para a sociedade, como o absenteísmo e a diminuição da produtividade.

## REFERÊNCIAS

1. Silva-Néto RP. Cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa. *Headache Medicine*. 2011;2(4):187-93.
2. Silva-Néto R. Cefaleia - Aspectos históricos e tópicos relevantes. Teresina: Halley, 2013.
3. Silva-Néto RP, Almeida KJ. Treatment of migraine attacks before the twentieth century. *Headache Medicine*. 2011; 2(2):66-9.
4. Chahade WH, Giorgi RND, Szajubok JCM. Anti-inflamatórios não hormonais. *Einstein*. 2008;6(1):166-74.
5. Fontana JD. Analgésicos: questionamento à consagração. Disponível em: <<http://www.parana-online.com.br/canal/tecnologia/news/158551/?noticia=ANALGESICOS+QUESTIONAMENTO+A+CONSAGRACAO>> Acesso em: 30 jun. 2017.
6. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Tratamento da cefaleia em uma unidade de emergência da cidade de Ribeirão Preto. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(3-B):813-9.
7. Cristianini MC. Linha do tempo. Disponível em: <<http://historia.abril.com.br/ciencia/dor-cabeca-eterna-435737.shtml>> Acesso em: 30 jun. 2017.
8. Mastrorocco D. História da enxaqueca. Disponível em: <[http://medicinabiologica.com.br/acervo\\_enxaqueca.asp?id=7](http://medicinabiologica.com.br/acervo_enxaqueca.asp?id=7)> Acesso em: 30 jun. 2017.
9. Peres, MFP. História da cefaleia. Disponível em: <<http://cefaleias.com.br/cefaleias/historia-dor-de-cabeca>> Acesso em: 30 jun. 2017.
10. Raffaelli Jr. E, Silva-Néto RP, Roesler CP. Dor de cabeça: um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos. 5ª ed., Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005.
11. Farias da Silva W. Enxaqueca. Rio de Janeiro: Medsi, 1989.
12. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Tratamento agudo da crise de enxaqueca refratária na emergência: estudo comparativo entre dexametasona e haloperidol. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2-B):513-8.
13. Krychamtowski AV, Barbosa JS. Dexamethasone decreases migraine recurrence observed after treatment with a triptan combined with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-B):708-11.
14. Kontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina DJ. Non steroidal anti-inflammatory and anti-allergy agents. *Curr Med Chem*. 2002 Jan;9(1):89-98
15. Rainsford KD. Nimesulide - actions and uses. Switzerland: Birkhäuser, 2005.
16. Humphrey PP. The discovery and development of the tryptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache*. 2008 May;48(5):685-7.
17. Humphrey PP. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S10-9
18. Krymchantowski AV, Jevoux Cda C. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine - a review. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007 Jun;2(2):141-4.
19. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-A):371-89.
20. Solomon S. Major therapeutic advances in the past 25 years. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S20-2

Correspondência

R. P. Silva-Néto

Universidade Federal do Piauí

Avenida Frei Serafim, 2280, Centro

64001-020 – Teresina, PI Brasil

Tel. + 55 863215-5696

E-mail: [neurocefaleia@terra.com.br](mailto:neurocefaleia@terra.com.br)**Recebido: 13 de abril de 2017****Aceito: 28 de junho de 2017**