

**NOVO TRATAMENTO DE ENXAQUECAS: UTILIZAÇÃO DE
ANTICORPOS MONOCLONAIS - REVISÃO**

**NEW TREATMENT FOR MIGRAINES: USE OF MONOCLONAL
ANTIBODIES - REVIEW**

Amyr Abdala Gomes

ORCID: 0000-0002-8716-1995

E-mail: abdalagomes10@gmail.com

Acadêmico da Faculdade de Ciências e Educação em Saúde, Centro Universitário de Brasília.

Izabella Sena de Oliveira

ORCID: 0000-0002-5563-3978

E-mail: izabellasenadeoliveira@gmail.com

Acadêmico da Faculdade de Ciências e Educação em Saúde, Centro Universitário de Brasília.

Milton Rego de Paula Junior

ORCID: 0000-0003-0950-0557

E-mail: milton.junior@ceub.edu.br

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília.

RESUMO:

A enxaqueca se enquadra como uma das doenças mais prevalentes na população e, além disso, é uma das principais doenças incapacitantes, possuindo um impacto negativo na qualidade de vida do portador. A enxaqueca vai atingir principalmente indivíduos em idade economicamente ativa, reduzindo a produtividade e impactando todo o mercado de trabalho. No campo de terapias contra a enxaqueca destacam-se os anticorpos monoclonais que inibem o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), que possui forte correlação com a

fisiopatologia das crises de enxaqueca. Dessa forma, o presente trabalho visa a investigação da literatura para revisar o tratamento de enxaquecas com o uso de anticorpos monoclonais, analisando prognóstico e melhora dos pacientes submetidos. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, produzida entre Setembro de 2021 e Abril de 2022 por dois pesquisadores independentes. Foram identificados 1.105 artigos, dos quais 33 se incluíram nos critérios de inclusão, sendo, então, analisados. O uso dos anticorpos monoclonais, Erenumabe, Eptinezumabe, Fremanezumabe e Galcanezumabe evidenciaram em todos os parâmetros analisados melhores resultados quando comparados aos grupos placebo. Demonstraram redução na média de dias de enxaquecas por mês, diminuição no número de dias com crise, redução do uso de medicação aguda e melhora nos escores de avaliação de qualidade de vida. Conclui-se que os anticorpos monoclonais são uma terapia inovadora para enxaqueca e surgem como opções preventivas com boa tolerabilidade quanto aos efeitos adversos e eficácia. Novas pesquisas devem ser feitas, visando novas avaliações de eficácia e segurança a longo prazo devido a recente introdução dessa terapia.

Palavras-chave: migrânea; anticorpos monoclonais; eficácia.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca ou migrânea é uma doença neurológica caracterizada por um tipo de cefaléia primária. Possui uma alta prevalência na população mundial, sendo caracterizada como incapacitante aos seus portadores devido a sua dor latejante ou pulsátil que possui duração variável, de poucas horas ou até mesmo dias (1). Além disso, acompanhada a essa dor, pode-se associar sintomas neurológicos como vertigens e tonturas e mais sistêmicos como náuseas e sintomas gastrointestinais (2). Foi estimado no ano de 2016 que aproximadamente 3 bilhões de indivíduos no mundo sofriam com essa patologia e, no Brasil, essa prevalência estava entre 14 e 15 000 casos a cada 100 000 habitantes. Além dessa considerável presença dentre a população, essa doença é mais prevalente no sexo feminino e afeta principalmente pessoas da faixa de 35 a 45 anos, idade economicamente ativa (3,4).

A enxaqueca possui uma fisiopatologia complexa não totalmente elucidada, resultando em um tratamento de difícil abordagem (2). A terapêutica convencional da enxaqueca é baseada em duas abordagens, a sintomática e a profilática, ambas não sendo ideais para a solução permanente das crises álgicas (5,6,7). O tratamento sintomático da crise

aguda severa é normalmente abordado com o uso de triptanos. Já sua abordagem profilática é baseada na administração de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, bloqueadores Beta-adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio (5, 6, 8). Novos tratamentos surgem conforme a fisiopatologia da enxaqueca se torna mais elucidada, estando incluídos nestes os Anticorpos Monoclonais (7).

Os anticorpos foram descobertos em 1890 por Emil von Behring e Shibasaburo Kitasat (9). Contudo, somente mais tarde descobriram que os anticorpos eram glicoproteínas, secretadas pelos linfócitos B, que atuavam de forma específica contra antígenos que pudessem infectar o organismo de seu portador (10). Um antígeno específico é capaz de desencadear uma resposta imunológica policlonal, isso é, um antígeno pode possuir diversos epítomos, e cada anticorpo é capaz de se ligar a um único epítomo, o que caracteriza essas imunoglobulinas como altamente específicas (10). As respostas imunes compostas apenas por um único tipo de anticorpo (monoclonal) são raras de acontecer devido a necessidade de um antígeno altamente específico para um único tipo de anticorpo. Contudo, se ocorrerem, são de extrema precisão, realizando uma ação somente em seu alvo específico (9).

Os anticorpos monoclonais foram descritos pela primeira vez em 1975 por Georges Köhler e César Milstein (11). Esse tipo de anticorpo recebeu esse nome devido ao seu método de produção. Neste, era realizado o processo de clonagem de um único linfócito B e, a partir dos clones desse linfócito, seriam secretados diversos anticorpos morfológicamente idênticos, os quais atuariam sobre os mesmos antígenos específicos (10,12).

Esses novos medicamentos demonstraram um enorme potencial terapêutico para diversas patologias por apresentarem um mecanismo de ação altamente específico e por possuírem poucos efeitos colaterais. Dentre as patologias nas quais esses medicamentos podem atuar destacam-se a enxaqueca, o câncer de mama, psoríase, algumas doenças reumatológicas e doença inflamatória intestinal (10,13). O número de possibilidades para tratamento com anticorpos monoclonais ainda é incerto, porém estima-se que o potencial que esse tipo de droga possui na terapêutica é enorme (9,10).

No campo de terapias contra a enxaqueca destacam-se principalmente os anticorpos monoclonais que inibem o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), o qual se mostrou fortemente relacionado com a fisiopatologia por trás das crises de enxaqueca (14). Tendo em vista essa correlação, anticorpos monoclonais que atuam nas vias do CGRP foram

desenvolvidos e hoje são investigados para que haja uma maior compreensão acerca de seu uso na terapêutica, estão entre eles o Erenumab, o Eptinezumab o Fremanezumab e o Galcanezumab (14,15,16).

OBJETIVOS:

O presente estudo tem como objetivo revisar e elucidar o tratamento de Enxaquecas com o uso de Anticorpos Monoclonais, analisando o prognóstico e a taxa de melhora dos pacientes que se submetem a esse tratamento.

METODOLOGIA:

O presente estudo se deu por uma revisão sistemática da literatura, realizada entre Setembro de 2021 e Abril de 2022, compilando resultados de estudos primários, por meio de uma revisão imparcial e abrangente da literatura. Foi elaborado de acordo com os passos estabelecidos para a realização de uma revisão sistemática, que compõem a elaboração de uma pergunta de pesquisa, formulação de estratégia de pesquisa, busca na literatura, seleção de artigos, extração de dados, avaliação da qualidade metodológica, síntese de dados, avaliação da qualidade das evidências e, por fim, a redação da revisão sistemática

A pergunta de pesquisa elaborada e respondida no presente estudo foi "Qual o prognóstico e taxa de melhora dos pacientes com enxaqueca tratados com Anticorpos Monoclonais?", a qual foi elaborada pelo acrônimo PICO (população a ser estudada, intervenção, comparação e desfecho).

A busca de artigos foi realizada a partir da seleção de termos localizados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings) e utilizados nas bases de dados Scielo, Pubmed, Scopus-elsevier, Lilacs-bvsalud e, por fim, Web of Science. Os termos utilizados foram "Migraine", "CGRP", "monoclonal antibodies", "Erenumab", "Fremanezumab", "Galcazenumab", "Eptinezumab", e seus respectivos sinônimos, associados aos operadores booleanos de acordo com a estratégia de busca de cada base de dados.

Dentre os critérios de inclusão estavam estudos primários que condiziam com a pergunta de pesquisa, testes clínicos com comparação com grupos controle (placebo), pesquisas realizadas em humanos ou modelos animais, publicados entre o período de 2010 e

2021, e condizentes com os idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão adotados foram aqueles artigos que não se adequaram a pergunta da pesquisa, teses, dissertações e relatos de caso e estudos em outras línguas senão as citadas nos critérios de inclusão.

Resultou-se em um total de 33 artigos, que se incluem em todos os critérios apresentados, sendo então submetidos à etapa de extração de dados e qualidade de evidências.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Fisiopatologia da enxaqueca e o papel do CGRP:

A enxaqueca ou migrânea ainda não possui uma fisiopatologia totalmente elucidada, contudo, esta vem evoluindo nas últimas décadas. No passado, era considerada que a alteração vascular presente na patologia gerava a sensação álgica, contudo, hoje se sabe que a vasodilatação é uma consequência da ativação neurogênica, não sendo uma causa da dor propriamente dita. (17) Nesse sentido, a fisiopatologia da enxaqueca não pode ser definida como somente uma via, e sim como um complexo distúrbio da via cerebral que envolve áreas corticais, subcorticais e regiões do tronco cerebral. (18)

Dentre as vias que possuem um papel para a expressão da enxaqueca temos o sistema trigeminovascular. Ele consiste em axônios derivados do gânglio trigeminal que se estendem às meninges e às artérias intracranianas. Essas estruturas convergem no complexo trigeminocervical, localizado no núcleo caudal do trigêmeo, junto ao corno dorsal de C1 e C2 da medula espinal. Esse complexo projeta, também, caminhos ascendentes a núcleos do tronco cerebral, gânglios neurais, cerebelo e o cérebro. (17, 18).

Em meio a uma ativação aferente do trigêmeo por estímulos pró-álgicos, há a liberação de neuropeptídeos, como bradicinina, somatostatina, neuropeptídeo Y e, dentre eles, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (17, 18). Esse neuropeptídeo é caracterizado por um potente vasodilatador, encontrado no núcleo espinal do trigêmeo, de forma mais abrangente, nos corpos celulares e dendritos de neurônios de segunda ordem e nos terminais de axônios dos neurônios de primeira ordem. (17).

Sua liberação resulta, de forma potente, na vasodilatação arteriolar cerebral. Além dessa importante ação, seu papel nos neurônios de segunda e terceira ordem foi observado,

gerando uma modulação dos mecanismos centrais da dor, e tornando evidente seu papel na nocicepção craniana. (17, 18) No que tange a essa modulação neural, estudos revelaram que o aumento de CGRP em pacientes enxaquecosos relaciona-se com uma redução nos mecanismos inibitórios descendentes de dor, gerando uma suscetibilidade e uma sensibilização à enxaqueca. (18)

Além disso, a liberação de CGRP após a estimulação do gânglio trigeminal, gera uma inflamação neurogênica com dilatação de vasos meníngeos, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma e liberação de mediadores pró inflamatórios pelos mastócitos (17). Essas alterações causam o aumento dos sinais periféricos e centrais de sensibilização da dor, além de uma redução do limiar de ativação de neurônios do sistema nervoso central, resultando em alodinia e dor central. Ademais, devido aos mecanismos citados anteriormente, esse neuropeptídeo também está associado à possibilidade de cronificação da enxaqueca (17, 19).

Com essa ativação do complexo trigeminovascular e todas as alterações causadas, inclusive as decorrentes da ação do CGRP, há a formação da cascata que culmina na estimulação de importantes regiões cerebrais. Dentre essas, se encontram o tronco cerebral, a substância cinzenta periaquedutal, a ponte dorsolateral e a região cortical, resultando na sensação algica. (18)

Portanto, o CGRP, como apresentado acima, apresenta um importante papel na fisiopatologia da via de mecanismos nociceptivos do sistema trigemino vascular, tendo uma importante repercussão na fisiopatologia da doença em si. Contudo, é importante ressaltar que reação algica causada não se dá através da ação direta em nociceptores, e sim por meio da interação com neurônios, células da glia e vasos sanguíneos da meninge (20)

Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina - CGRP:

O CGRP é um neuropeptídeo composto por 37 aminoácidos, expresso tanto nos neurônios periféricos quanto centrais. Ele foi inicialmente relacionado à fisiopatologia da enxaqueca em 1985, e essa teoria passou a ser suportada quando analisou-se o aumento de sua concentração durante crises agudas de enxaqueca, e sua respectiva redução com o alívio sintomático. A partir dessa descoberta, o importante papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca passou a ser mais estudado e reconhecido (21).

Caracterizado pelo neuropeptídeo mais encontrado no nervo trigeminal, o CGRP pode ser identificado nos neurônios sensoriais, fibras mielinizadas e amielínicas (relacionadas à transmissão da dor), tálamo, hipotálamo e cerebelo, estando também presente em regiões que compõem a via trigeminovascular (17, 18, 21). Além dessas regiões, ele pode ser encontrado em locais que não participam da fisiopatologia da enxaqueca como nos rins, glândulas adrenais e pâncreas. (7)

O CGRP possui duas isoformas, o α CGRP e o β CGRP. O primeiro é expressado principalmente no sistema nervoso e o segundo no sistema entérico sensorial. Em ambas as regiões, este neuropeptídeo atua na atividade vasomotora, sendo caracterizado como o vasodilatador mais potente da família da calcitonina, contudo, diferem na potência e regulação, de acordo com suas localizações no corpo (17, 22). O receptor de CGRP, no qual essas moléculas se ligam, é ligado à proteína G, e possui três subunidades, sendo estas o receptor do tipo calcitonina (calcitonin-like receptor - CLR), a proteína modificadora de atividade do receptor 1 (receptor activity-modifying protein 1 - RAMP 1) e a proteína do componente receptor (receptor component protein - RCP). O CGRP, quando se liga ao seu receptor possui uma grande afinidade ao RAMP1 e uma menor afinidade com o CLR, ligação facilitada pelo RCP, estimulando a proteína G estimulatória (Gs) e causando ativação de sua via de sinalização. No fim dessa cascata promovida, evidencia-se as alterações promovidas pelo CGRP como a modulação da dor, a dilatação vascular e a inflamação neurogênica. (17, 21)

O CGRP, portanto, possui uma importante função de vasodilatação e de modulação da reação álgica durante a enxaqueca, sendo um mecanismo causador, e, conseqüentemente, um meio de abordagem para o tratamento e respectiva prevenção da migrânea. (20)

Anticorpos Monoclonais

Anticorpos monoclonais que atuam na via do neuropeptídeo CGRP vêm sendo estudados desde o início do século XXI e têm suas primeiras patentes registradas em 2006 (19). O CGRP foi intimamente relacionado com as crises álgicas de pacientes enxaquecosos, dessa forma, os anticorpos monoclonais desenvolvidos especificamente para a atuação nessa via se apresentam como uma opção farmacêutica viável com poucos efeitos adversos relacionados (21).

Além do baixo perfil de efeitos adversos presentes nessa terapêutica, os anticorpos monoclonais possuem vantagens sobre outros medicamentos testados quando comparados em relação ao tempo de meia vida, hepatotoxicidade e permeabilidade da barreira hematoencefálica (17, 20).

Os relatos de pequenas ocorrências de efeitos colaterais são explicados pela própria conformação funcional dos anticorpos. Sabe-se que os anticorpos são compostos por duas regiões, sendo uma delas a região constante, responsável pelas funções efetoras das imunoglobulinas ou, em outras palavras, por mediar as diferentes interações fisiológicas do anticorpo, e uma região variável, responsável pela interação com epítomos específicos de antígenos (11,9). A super especificidade característica dos anticorpos é determinada pela sua região variável. Essa será capaz de reconhecer a conformação em 3 dimensões do epítomo específico de um antígeno, contudo ela vai ser capaz de reconhecer apenas um único arranjo conformacional, ou seja, um único epítomo (9,12). Graças a essa alta especificidade, os anticorpos monoclonais desenvolvidos para atuarem na via do CGRP, tanto no próprio neuropeptídeo quanto em seu receptor, demonstraram uma potente afinidade para a ligação com seus alvos específicos e uma baixa afinidade para ligação com outros epítomos não pertencentes aos seus alvos. Conferindo, dessa forma, uma terapia-alvo bem delimitada e sem efeitos adversos em exuberância (17).

Ainda mais, os anticorpos possuem uma longa meia-vida quando estão localizados na circulação sistêmica (20-45 dias), por conta de sua natureza como imunoglobulinas IgG e por possuírem uma alta afinidade com os receptores Fc neonatais (17, 19). Essa longa meia vida é uma das principais características dos anticorpos monoclonais que os tornam adequados para um tratamento profilático contra crises enxaquecosas, necessitando de apenas 1 aplicação mensal, ou, às vezes, em frequências ainda menores (17, 19).

Como imunoglobulinas são proteínas, essas não podem ser administradas oralmente, necessitando a realização de uma aplicação parenteral, subcutânea ou intravenosa (17, 19) . Aplicações subcutâneas são mais convenientes para administração do medicamento, todavia essas demonstraram uma menor biodisponibilidade (40-80%) e absorção mais lenta do medicamento (17). Essa diferença ocorre porque a administração pela via endovenosa vai garantir que a totalidade do conteúdo da injeção atinja a circulação sistêmica do paciente, enquanto que a via subcutânea vai necessitar de transporte linfático até a veia subclávia

esquerda, por onde o medicamento vai atingir a circulação sistêmica, e esse processo de transporte conta com obstáculos para as moléculas do medicamento, que acaba sendo, em parte, perdido (17).

Outra vantagem do uso dos anticorpos monoclonais é a sua metabolização realizada principalmente através do sistema reticuloendotelial, e não na via do citocromo p450 no fígado (17, 19). Dessa forma as chances de efeitos adversos hepatotóxicos diminuí, pois o fígado não é sobrecarregado com a metabolização desse medicamento (17, 19). No caso dos anticorpos monoclonais a via principal de metabolização vai ser por degradação protéica nas células reticuloendoteliais presentes na pele, músculos, fígado e intestino, onde são realizadas 33, 24, 16 e 12% da metabolização dos anticorpos monoclonais, respectivamente.

Outro fator considerado para o baixo número de efeitos adversos nessa terapêutica é a baixa permeabilidade da barreira hematoencefálica para anticorpos monoclonais, diferentemente dos medicamentos profiláticos de uso oral para enxaquecas convencionais (17, 19). A barreira hematoencefálica em condições saudáveis é impermeável para anticorpos monoclonais, contudo é possível observar doses baixas desses anticorpos no parênquima cerebral (0.35% do medicamento) e doses ainda mais baixas no fluido cerebrospinal (menos de 0.1%) (17). E, mesmo em doses baixas, os receptores Fc neonatais vão atuar no plexo coróide para que as moléculas de IgG presentes no fluido cerebrospinal sejam rapidamente retornadas à circulação vascular (17).

Dentre os anticorpos monoclonais que atuam no CGRP, visando o tratamento de enxaqueca, temos como representantes o Erenumab, o Eptinezumab, o Fremanezumab e o Galcanezumab (14,15,16).

Erenumab

Diferente dos demais anticorpos monoclonais, o Erenumab é o único medicamento dessa classe que atua na via do CGRP que é totalmente humano e que, ao invés de agir diretamente no peptídeo CGRP, age em seu receptor canônico (14 19). Mais especificamente o Erenumab vai ser uma imunoglobulina do tipo IgG2 que vai atuar bloqueando a produção de AMP cíclico induzida por CGRP, ao se ligar competitivamente e reversivelmente ao receptor desse neuropeptídeo (14 , 19). A afinidade do Erenumab pelo receptor de CGRP chega a ser 5000 vezes mais alta do que sua afinidade pelos outros receptores dessa família (receptores de amilina, calcitonina e adrenomedulina), conferindo a esse medicamento o seu

baixo perfil de eventos adversos (14, 19). Ainda mais, esse medicamento apresentou uma taxa de meia vida de aproximadamente 28 dias, tornando-o ideal para tratamentos profiláticos contínuos com baixa taxa de desistência entre os pacientes (17).

Eptinezumab

O Eptinezumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua diretamente no neuropeptídeo CGRP, tanto em sua subunidade alfa quanto na beta (17). Esse anticorpo é da classe IgG1 e, diferentemente dos outros anticorpos monoclonais citados neste texto, é desenvolvido a partir de células de leveduras, ao contrário de células ovarianas de hamsters, como é o caso dos outros (19). Outra diferença importante entre o Eptinezumab e os outros anticorpos para tratamento profilático de enxaquecas é a sua via de administração. A aplicação desses anticorpos monoclonais deve ser sempre parenteral, por serem compostos de proteínas, contudo o Eptinezumab vai ser o único medicamento entre esses que será injetado pela via intravenosa, enquanto os outros serão injetados via subcutâneo (17, 19). Essa diferença na via de aplicação garantiu ao Eptinezumab o resultado de concentração sérica máxima mais alto entre os medicamentos aqui discutidos, alcançando seu valor máximo em apenas 4,8 horas após a injeção e mantendo um tempo de meia vida de em média 31 dias (17, 19).

Fremanezumab

Assim como o Eptinezumab, o Fremanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua diretamente no CGRP de forma potente, tanto em sua isoforma alfa quanto beta (15). Contudo esse medicamento pertence à classe das imunoglobulinas IgG2a e será administrado de forma subcutânea. Foi observado um fator interessante em seus estudos, no qual pacientes com menores IMC apresentaram concentrações séricas máximas desse medicamento mais altas do que aqueles com maiores índices de IMC (15, 19). Outro fator observado em seus estudos foi que a dose mínima para que esse medicamento se tornasse eficiente no tratamento foi de injeções de pelo menos 225 mg (19). Em relação ao seu tempo de meia vida foram encontradas divergências entre 2 estudos. No primeiro esse tempo foi indicado como 31 dias, enquanto o outro relata um tempo de 39-48 dias para a metabolização de metade do medicamento (17, 19).

Galcanezumab

O terceiro anticorpo monoclonal humanizado que vai atuar diretamente no CGRP é o Galcanezumab. Ele vai ser capaz de se ligar tanto à forma alfa quanto a forma beta desse neuropeptídeo, evitando que esse realize sua função de vasodilatação (16, 17). Pertencente à classe IgG4, esse medicamento vai ser administrado pela via subcutânea e apresenta um tempo de meia vida de 25-30 dias com um tempo para concentração sérica máxima apresentado entre o 7o e 14o dia após administração (17, 19). Um achado importante foi que o fluxo de sangue dérmico induzido por capsaicina foi interrompido de forma prolongada quando esse medicamento era administrado em doses acima de 5 mg, esse fluxo sanguíneo ficou interrompido por cerca de 42 dias (19, 23).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação de qualidade dos artigos

33 artigos foram avaliados quanto a qualidade metodológica. Foram classificados como risco de viés baixo 6,06% n:2, viés moderado 84,8% n:28, viés alto 9,09% n: 3.

Quanto aos domínios, a geração de sequência aleatória, a ocultação de alocação e a ocultação de participantes e equipe estiveram presentes em 90,9% (n: 30) dos estudos, não tendo sido aplicada em 3 trabalhos (Tepper, S.J. et al, 2020; Kudrow, D. et al, 2021; Ashina, M. et al, 2019).

O viés de detecção, que analisa a ocultação de avaliação de resultados, foi insatisfatório na maioria dos trabalhos 84,8% n:28, pois estes estudos não descreveram se o avaliador de resultados estava cego. 6% n:2 foram satisfatórios nesse quesito e 9% n:3 descreviam que o avaliador não estava cego.

Quanto ao viés de atrito (dados de resultados incompletos), ao viés de relato (relatórios seletivos) e outras fontes de viés todos os estudos (100% n:30) foram satisfatórios, atendendo aos quesitos.

Tabela 2: Avaliação de qualidade (Cochrane)

AUTOR/ANO	VIÉS DE SELEÇÃO	DE VIÉS DE SELEÇÃO	DE VIÉS DE DESEMPENHO	DE VIÉS DE DETECÇÃO	DE VIÉS ATRITO	DE VIÉS RELATO	DE OUTRAS DE VIÉS	FONTES
CRITÉRIO DE VIÉS	1	2	3	4	5	6	7	
Goadsby et al, 2017	S	S	S	I	S	S	S	
Sakai, Fumihiko et al, 2019	S	S	S	I	S	S	S	
Dodick et al, 2018	S	S	S	S	S	S	S	
Skjarevski, Oakes et al, 2018	S	S	S	I	S	S	S	
Lanteri-Minet et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	
Dodick, Silberstein et al, 2018	S	S	S	I	S	S	S	
Lipton e Cohen et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S	
Lipton e Goadsby et al, 2020	S	S	S	S	S	S	S	
Sakai, Igarashi et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	
Sakai, Tatsuoka et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	
Ashina et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	
Skjarevski, Matharu et al, 2018	S	S	S	I	S	S	S	
Reuter et al, 2018	S	S	S	I	S	S	S	
Okonkwo et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	
Diener et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S	
Dodick et al, 2019	S	S	S	I	S	S	S	
Silberstein et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S	
Smith, T. R. et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S	
Ashina, M. et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S	
Lipton, R. B. et al, 2019	S	S	S	I	S	S	S	
Takeshima, T. et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S	

Silberstein, S.D. et al, 2017	S	S	S	I	S	S	S
Ferrari, M.D. et al, 2019	S	S	S	I	S	S	S
Tepper, S.J. et al, 2020	N	N	N	N	S	S	S
Kudrow, D. et al, 2021	N	N	N	N	S	S	S
Ashina, M. et al, 2019	N	N	N	N	S	S	S
Goadsby, P.J. et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S
Dodick, D.W. et al, 2020	S	S	S	I	S	S	S
Wang, S.-J. et al, 2021	S	S	S	I	S	S	S
Dodick, D.W., Stephen, et al, 2014	S	S	S	I	S	S	S
Sun, H. et al, 2016	S	S	S	I	S	S	S
Tepper, S. et al, 2017	S	S	S	I	S	S	S
Dodick, D. W, Egillus. et al, 2014	S	S	S	I	S	S	S

Características dos estudos

Dentre os 33 artigos selecionados para embasamento do estudo, os mais antigos são datados no ano de 2014: (54) e (57). E os mais recentes foram publicados no ano de 2021: (33, 34, 35, 38, 49, 53)

A maior parte dos estudos tratam de estudos multicêntricos internacionais analisando pacientes de várias áreas do mundo n=23 (70%), contudo é possível destacar as principais regiões do mundo onde pacientes foram analisados: América do Norte (n=19, 58%) e Europa (n=14, 42%) foram os locais mais utilizados pelos pesquisadores. Alguns outros sítios de pesquisa utilizados foram: Japão (n=6, 18%), Austrália (n=2, 6%) e América Latina (n=2, 6%).

As metodologias de cada estudo são importantes por trazerem qualidade metodológica ao artigo e, conseqüentemente, maior nível de evidência e confiança na pesquisa realizada. Dentre os estudos analisados haviam estudos de fase 3 (n=15, 45%), estudos de fase 2 (n=7, 21%), randomizados (n=29, 88%), não randomizados (n=4, 12%), estudos controlados pela utilização de placebo (n= 30, 91%), estudos que não utilizaram placebo (n=3, 9%), estudos que aplicavam a metodologia duplo-cego (n=28, 85%) e estudos

onde tanto os pesquisadores quanto os pacientes sabiam as drogas e doses as quais estavam sendo administradas (n=5, 15%).

Além disso, todos os estudos foram conduzidos em pacientes humanos com acompanhamento contínuo variando de 12 semanas de análise a até 3 anos. Os estudos contavam com diferentes amostras de pacientes para conduzirem as pesquisas, sendo que o estudo com a maior amostra avaliou 1121 pacientes conduzido por Lipton, RB et al, 2020, inicialmente, e o estudo com a menor amostra contava com 128 pacientes conduzido por Kudrow, D et al, 2021, uma variação de idade média de 18-65 anos foi a mais comum dentre as pesquisas, sendo que algumas abrangiam pacientes até 75 anos.

Efeitos adversos apresentados

Durante os estudos conduzidos foram relatados os efeitos colaterais associados aos medicamentos a fim de entender as repercussões que esses poderiam trazer à saúde dos pacientes. A maioria dos estudos utilizaram grupos de controle que receberam apenas doses placebo para conseguir comparar de forma adequada os efeitos adversos relacionados aos medicamentos. Na maior parte desses estudos foi observado que não havia uma discrepância significativa na incidência de efeitos colaterais entre os grupos placebo e os grupos que recebiam os anticorpos monoclonais. Ainda mais, os estudos demonstraram também que a grande maioria de todos os efeitos colaterais registrados eram de leve a moderada intensidade sem apresentar risco de vida significativo aos indivíduos sujeitos às pesquisas.

Os estudos conduzidos com o anticorpo Erenumabe mostraram uma média da taxa de incidência de efeitos adversos relacionados à medicação de 38,3%, comparada com 34,2% no grupo placebo. Dentro desse grupo 1,18% foram efeitos adversos considerados severos, sendo que no grupo placebo essa taxa foi de 0,86%. Os efeitos colaterais mais prevalentes observados no estudo e suas respectivas taxas de incidência comparadas com os grupos placebo foram: nasofaringite (11,83%; 14,8%), infecção de vias aéreas superiores (4,69%; 1,7%), dor no local de aplicação (5%; 1%), constipação (4,27%; 1,175%) e náuseas (2,5%; 1,5%). Além desses, houveram outros efeitos adversos em menor incidência, são eles: eritema no local de aplicação, sinusite, tontura, fadiga e dor nas costas. (25, 26, 27, 29, 37, 44, 45, 48, 50, 51, 53, 55, 56)

Já os estudos com o anticorpo eptinezumab apresentaram uma média das taxas de incidência de efeitos colaterais relacionados ao estudo de 22,83% e o grupo placebo apresentou 26,5%. Sendo essa a menor taxa de incidência de efeitos adversos observada dentre os estudos dos quatro medicamentos, ainda que esteja próxima da taxa de incidência observada no grupo placebo. A seguir se encontram os efeitos adversos mais prevalentes ao longo dos estudos e suas respectivas taxas de incidência no grupo que recebia eptinezumab e no grupo controle que recebia placebo: nasofaringite (5,91%; 10,91%), infecções de vias aéreas superiores (5,9%; 5%), infecções do trato urinário (2,87%; 3,9%), náuseas (2%; 1,43%) e fadiga (1,95%; 0,7%). Outros efeitos adversos observados durante os estudos foram tontura, sinusite e reações no local de aplicação dos medicamentos. (32, 39, 40, 41, 42, 43, 49, 54)

O anticorpo monoclonal Fremanezumab apresentou média de incidência de efeitos colaterais relacionados ao estudo de 38% e uma média de 35,5% no grupo placebo. A média de incidência de efeitos adversos severos em pacientes utilizando fremanezumab ao longo dos estudos foi de 1%, sendo que no grupo placebo essa média foi de 1,5%. Dentre os efeitos adversos observados ao longo dos estudos que se destacaram por sua maior incidência podemos citar, juntamente com suas respectivas taxas de incidência e comparação com o grupo placebo, reações no local da injeção (27,65%; 21,4%), sendo as principais reações dor no local da injeção (14,8%; 12,33%) e eritema no local da injeção (13%; 10,5%), nasofaringite (4,8%; 4,5%) e infecção de vias aéreas superiores (3,25%; 2,5%). Outros efeitos adversos foram relatados, porém em menor escala, sendo eles: náusea, tontura, fadiga, dor nas costas, tosse e dor de cabeça. (46, 47, 30, 31, 33, 34, 35)

Por fim, o anticorpo monoclonal Galcanezumab apresentou uma média de incidência de efeitos colaterais relacionados aos estudos de 71,9%, sendo que o grupo placebo obteve uma média de 64,75%. Dessa forma, é possível observar que o Galcanezumabe apresentou a maior taxa de incidência dentre os anticorpos monoclonais analisados, contudo não se mostra mais perigoso do que os outros por ter uma taxa de incidência relativamente próxima àquela do grupo placebo. Os efeitos adversos considerados severos no grupo que recebia o medicamento apresentou média de incidência de 1,85% e o grupo placebo 3,25%. A média da taxa de incidência dos efeitos adversos mais frequentes é apresentada a seguir com a comparação em relação ao grupo placebo: nasofaringite (10,3%; 12,5%), dor no local de

aplicação (11,1%; 9,2%), eritema no local de aplicação (5,9%; 0,4%), infecção de vias aéreas superiores (7%; 9%) e tontura (4,65%; 3,6%). Outros efeitos adversos observados em menor escala foram náuseas, fadiga, dor nas costas e dor de cabeça. No estudo conduzido por Skljarevski V et al, 2018 foi observado uma discrepância significativa entre o grupo que recebia galcanezumab e o grupo placebo em relação a reações no local de aplicação, de forma que a incidência nos pacientes que recebiam o galcanezumabe se mostrou mais elevada. (28, 36, 38, 52, 57)

Anticorpos usados pelos artigos

Nos artigos analisados, 4 anticorpos monoclonais diferentes foram usados, o Erenumab, Eptinezumabe, Fremanezumabe e Galcanezumabe.

O fármaco mais utilizado foi o Erenumab (39,39% n= 13) sendo eles: Goadsby et al, 2017; Sakai, Fumihiko et al, 2019; Dodick et al, 2018; Lanteri-Minet et al, 2021; Reuter et al, 2018; Lipton, R. B. et al, 2019; Takeshima, T. et al, 2021; Tepper, S.J. et al, 2020; Ashina, M. et al, 2019; Goadsby, P.J. et al, 2020; Wang, S.-J. et al, 2021; Sun, H. et al, 2016; Tepper, S. et al, 2017 (25, 26, 27, 37, 44, 45, 53, 56). Em seguida, Eptinezumabe (24,24% n= 8) (Lipton e Cohen et al, 2020; Diener et al, 2020; Dodick et al, 2019; Silberstein et al, 2020; Smith, T. R. et al, 2020; Ashina, M. et al, 2020; Kudrow, D. et al, 2021; Dodick, D.W., Stephen, et al, 2014)(32, 39, 40, 41, 42, 43, 49). Fremanezumabe veio em seguida, correspondendo a 21,21% n= 7 (Dodick, Silberstein et al, 2018; Lipton e Cohen et al, 2020; Sakai, Igarashi et al, 2021; Sakai, Tatsuoka et al, 2021; Ashina et al, 2021; Silberstein, S.D. et al, 2017; Ferrari, M.D. et al, 2019)(30, 33, 34, 35, 46, 47). Por fim, Galcanezumabe (15,15% n=5) (Skljarevski et al, 2018; Skljarevski et al, 2018; Okonkwo et al, 2021; Dodick, D.W. et al, 2020; Dodick, D. W., Egilius et al, 2014)(28, 36, 38, 52 e 57).

Taxas de melhora

Ao analisar as taxas de melhora dos anticorpos monoclonais utilizados, diferentes parâmetros foram avaliados.

Erenumabe

Em relação a eficácia do tratamento com o anticorpo monoclonal Erenumabe foi observado que houve melhor desempenho dos grupos submetidos ao fármaco quando

comparado aos grupos placebo nos seguintes quesitos: diminuição no número médio de enxaquecas por mês, porcentagem de pacientes com melhora igual ou superior a 50%, 75% e, em alguns casos, até mesmo pacientes com 100% de melhora, redução no número de dias por mês em que são necessários medicamentos específicos de alívio imediato para enxaqueca, escore HIT-6 (Headache Impact Test), que é composto por 6 itens que avaliam periodicidade, incapacidade e sofrimento psicológico relacionado às crises álgicas da migração e o escore de MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) que avalia, basicamente, o número de dias produtivos perdidos nos últimos 3 meses decorrentes de episódios de enxaqueca.

Em relação à diminuição no número de dias com crises de enxaqueca por mês foi observado que na maioria dos estudos os pacientes que recebiam erenumabe apresentavam uma maior taxa de diminuição independente da dose utilizada; 7mg, 21mg, 28mg, 70mg ou 140mg. (25, 26, 27, 37, 44, 45, 53, 56)

Em relação a porcentagem de pacientes que alcançaram uma redução no número de enxaquecas maior ou igual a 50%, os grupos que recebiam erenumabe também se destacaram em relação aos pacientes do grupo placebo com maior número de pacientes ultrapassando esse marco. (25, 26, 27, 37, 45, 53, 56) Uma parcela menor de estudos avaliaram o número de pacientes que alcançavam 75% ou mais de resposta ao tratamento ou 100%, contudo naqueles que avaliaram essas marcas foi visto que os pacientes tratados com erenumabe atingiam essas marcas em maior quantidade quando comparados com pacientes do grupo placebo. (37, 53) Outro valor analisado foi a redução no uso de medicamentos específicos para tratamento agudo de crises de enxaqueca, sendo que o número de dias em que pacientes medicados com erenumabe necessitavam desses medicamentos para tratamento agudo foram menores em relação a pacientes tratados com placebo. (26, 37, 56)

Os escores de avaliação do impacto da enxaqueca na vida dos pacientes são úteis para averiguar uma melhora na qualidade de vida desses pacientes antes e depois do tratamento, no escore HIT- 6 pacientes tratados com erenumabe apresentavam diminuição mais significativa na pontuação em relação aos pacientes do grupo placebo, Lipton RB et al, 2019 apresentou diferenças significativas na porcentagem de pacientes atingiam uma diminuição maior ou igual a 5 pontos no escore HIT-6, onde 49,4% dos pacientes submetidos ao tratamento com erenumabe apresentaram tal diminuição, enquanto 30,5% dos pacientes do grupo placebo obtiveram o resultado desejado. (26, 29, 44) Avaliando o escore MIDAS,

Lipton RB et al, 2019, também demonstrou que uma maior quantidade de pacientes do grupo placebo se encontravam com pontuações correspondentes a denominação severo ou muito severo em relação ao grupo medicado com erenumabe. (44)

Eptinezumabe

O efeito preventivo sobre as crises foi superior em todos os grupos que foram submetidos ao fármaco, independente da dose (300mg, 100mg, 30mg 10mg), quando comparado aos grupos placebo. (32, 39, 40, 41, 42, 43, 49)

A capacidade de apresentar melhora $\geq 50\%$ ou 75% foi maior em todos os grupos submetidos ao tratamento que avaliaram este quesito (32, 39, 40, 41, 43). Quando analisado de forma individual, o eptinezumabe apresentou diferentes números quanto a porcentagem de indivíduos que obtiveram a melhora $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, quando comparado ao placebo nos estudos. Mais da metade dos pacientes apresentaram melhora $\geq 50\%$, chegando a ser representada por Silberstein et al, 2020 com uma melhora de 61-64% a depender da dose a ser administrada (100mg ou 300mg, respectivamente)(32, 39, 40, 41, 43). Já em relação a melhora $\geq 70\%$, os números reduzem de forma sutil, sendo representados por 33,3-26,8% por Dodick et al, 2019 e 43,1- 39,3% por Siberstein et al, 2020 (40,43).

A porcentagem média diária de enxaquecas por mês foi reduzida de forma mais significativa em pacientes que foram submetidos ao tratamento (32, 39, 41, 42, 43). Lipton e Goadsby et al, 2020 e Diener et al, 2020 obtiveram resultados semelhantes, apresentando entre 8,2 e 8,8 dias de redução, assim como também Smith,T. R. et al, 2020 e Ashina, M. et al, 2019, com redução entre 4,1 e 5,3 dias (32, 39, 41, 42, 43)

Além disso, de acordo com Lipton e Goadsby et al, 2020, o uso de medicação aguda para controle algico foi reduzido consideravelmente quando comparado ao placebo. (32)

Foi possível observar também melhora nos escores aplicados aos grupos que foram submetidos ao uso dos anticorpos monoclonais. Avaliando o escore HIT-6, todos os estudos que apresentavam essa avaliação e que tiveram pacientes submetidos ao tratamento com o anticorpo monoclonal apresentaram redução em suas pontuações. De acordo com Dodick et al, 2019 e Kudrow, D. et al, 2021 houve uma redução de até 10 pontos nesse escore, além disso, foi observada uma redução da porcentagem de pacientes que apresentavam impacto severo de vida pela enxaqueca crônica de 91,1% para 38,5% até a finalização do período do

estudo (32, 40, 41, 49). Na avaliação do escore de MIDAS houve uma redução na pontuação de 56,8 (início do estudo) para 22 nos pacientes que receberam o tratamento. Além disso, houve redução de 84,4% para 26,8% em pacientes com disfunção severa devido às crises e aumento no percentual de pacientes com disfunção leve ou sem disfunção de 5,5% para 59,4%. (49)

Fremanezumabe

A porcentagem média diária de enxaquecas por mês foi reduzida quando comparada ao grupo placebo (30, 33, 34, 35, 46, 47). A média de redução na frequência dias de dor por mês do grupo submetido ao tratamento foi de 4,1 +- 0,4 na dosagem de 225mg e de 4,4 +- 0,4 na dosagem de 675 mg, sendo que em todos os trabalhos, a redução foi mais significativa no grupo que recebia a droga de forma mensal (225mg) (30, 33, 34, 35, 46, 47). Além disso, Ferrari, M.D et al, 2019 apresentou redução de 36,8% na média percentual do número de dias de enxaqueca no grupo mensal (225mg) e de 34,9% no grupo trimestral (675mg) (47).

A capacidade de apresentar melhora $\geq 50\%$ nos dias mensais foi maior dentre o grupo que recebeu o tratamento quando comparado ao placebo. A dosagem de fremanezumabe mensal apresentou melhora entre 47,7- 29%, sendo a média de 37,8%. Já a dosagem de fremanezumabe trimestral apresentou melhora de 45,3-29,1%, sendo a média de 38,1% (30, 33, 34, 35, 46, 47). Ashina et al, 2021 analisou também a capacidade de redução $\geq 75\%$ no número médio mensal de dias, apresentando uma redução de 12% para a droga mensal e de 8% para a droga trimestral. (35)

O uso de medicação aguda foi reduzido em todos os trabalhos que analisaram esta condição. A média de redução do número de dias em que a medicação para o tratamento agudo foi necessário foi de 3,6 +- 0,4 para o grupo mensal e trimestral (30, 33, 35).

Os escores avaliados pelos estudos apresentaram melhoras significativas aos grupos submetidos ao tratamento. HIT-6 apresentou redução nos grupos com tratamento, com média de redução de 7,36 dias na droga mensal e de 6,92 dias na droga trimestral em relação ao relatado no início dos estudos (33, 35, 46, 47). O escore MIDAS apresentou também redução em todos os trabalhos em que foi aplicado, evidenciando uma redução entre 24,6-26,3 nos indivíduos que receberam a dose mensal e entre 20-23 nos que receberam dose trimestral (30, 35, 47). A escala MSQOL, utilizada por Lipton, R. B. et al, 2019 e Ferrari, M.D. et al, 2019,

que avalia qualidade de vida, analisando função restritiva e emocional, demonstrou um aumento expressivo em seus números (31, 47). Esses autores também utilizaram a escala EQ-5D, a qual mede o estado geral de saúde, esta também apresentando melhora do grupo que recebeu o Fremanezumabe quando comparada ao grupo placebo.

Galcanezumabe

Os estudos conduzidos com o anticorpo Galcanezumabe avaliavam a eficácia desse medicamento com relação às seguintes opções de doses: 5mg, 50mg, 120mg, 150mg, 240mg e 300mg. A respeito da diminuição no número médio de episódios de enxaqueca no mês foram observados resultados mais expressivos nos grupos recebendo galcanezumabe em relação aos grupos placebo, onde houve diminuição nos dias de enxaqueca independente da dose utilizada. (28, 36, 38, 52 e 57) Okonkwo R et al, 2021 analisou ainda a diferença de eficácia do galcanezumabe em pacientes com enxaqueca episódica e crônica, onde os pacientes diagnosticados com enxaqueca episódica apresentaram uma diminuição na média de dias enxaquecosos de 2,9 quando tratados com galcanezumabe e pacientes do grupo placebo uma diminuição de 0,3. Já os pacientes diagnosticados com enxaqueca crônica apresentaram uma diminuição de 5,9 dias no grupo galcanezumabe em relação a 2,2 dias no grupo placebo. (38)

Em relação a 50% ou mais de resposta ao tratamento, pacientes tratados com galcanezumabe também demonstraram uma taxa superior de resposta em relação ao grupo placebo independente da dose administrada. (36, 52, 57) Skljarevski V et al, 2018 obteve resultados acerca da resposta ao tratamento de 75% ou superior e de 100% de resposta, onde observou que pacientes medicados com galcanezumabe 240mg obtiveram resultados significativamente superiores àqueles apresentados pelo grupo placebo.

Sobre os medicamentos de alívio sintomático no tratamento agudo, foi possível perceber uma diminuição mais acentuada em seu uso nos pacientes medicados com galcanezumabe em relação ao grupo placebo, de forma que independente da dose administrada os resultados no grupo galcanezumabe continuava superior em questão de eficácia. (36, 38).

Apenas um estudo avaliou a eficácia do galcanezumabe em relação ao escore HIT-6, sendo que encontrou que esse fármaco na dose de 120mg se demonstrou eficaz no tratamento

profilático e na melhora da qualidade de vida, com a diminuição da frequência de crises álgicas relacionadas enxaqueca, em relação ao grupo placebo, contudo observou também que o fármaco com 300mg de dosagem não demonstrou eficácia tão significativa quando comparada ao grupo placebo. (28)

Conclusões gerais

Analisando os estudos apresentados, foi possível observar que o erenumabe se mostrou uma boa opção de terapia profilática para enxaqueca, sendo que conseguiu atingir as metas de eficácia na grande maioria dos estudos que o avaliaram e demonstrando superioridade em relação ao grupo controle em todos os parâmetros avaliados no presente estudo. Independente da dosagem analisada houveram bons resultados dentro do estudo, demonstrando que se trata de um medicamento eficaz e seguro quando julgado pelos dados que apresenta.

O eptinezumabe demonstrou melhora em todos os quesitos analisados quando comparado ao placebo, obtendo melhores respostas nas dosagens de 300 mg ou 100 mg. Além de ter sido o anticorpo monoclonal com a menor taxa de incidência de efeitos adversos, o que o destaca dentre os outros medicamentos dessa classe analisados no presente estudo

Fremanezumabe apresentou, também, melhora em todos os quesitos avaliados quando comparado aos grupos placebos. Contudo, sua administração mensal, por meio da dosagem de 225 mg apresentou melhores resultados em relação a redução da média diária de enxaquecas por mês quando comparado ao grupo com administração trimestral, de 675 mg.

Já o galcanezumabe apresentou bons resultados quanto a sua eficácia em comparação com os grupos placebo utilizados como controle dos estudo, contudo também apresentou a maior taxa de efeitos adversos, mesmo que estivesse próxima à incidência de efeitos adversos apresentada pelos grupos placebo analisados em seus estudos. De toda forma, analisando os resultados apresentados, esse medicamento ainda parece ser seguro para uso dos pacientes com uma eficácia na resposta ao tratamento satisfatória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados apresentados, é possível observar o potencial que os anticorpos monoclonais possuem no tratamento profilático de enxaquecas, tanto crônicas quanto

episódicas. Essa classe de medicamentos demonstrou resultados positivos nos estudos, com todos os quatro medicamentos apresentando diminuição significativa na quantidade de episódios enxaquecosos em relação ao grupo controle e uma taxa de efeitos adversos relativamente baixa quando comparada àquela do grupo controle. Contudo, ainda que apresente resultados que falem a favor do seu potencial terapêutico, ainda há muito para entender sobre esses medicamentos.

Dessa forma, torna-se necessário mais estudos em relação a esses fármacos, para que se possa analisar a segurança e eficácia a longo prazo relacionados ao uso crônico, quais as doses que oferecem a maior vantagem terapêutica com o menor risco de vida e qual dos medicamentos dessa classe, analisados no presente estudo, apresentam a melhor ação profilática.

REFERÊNCIAS

1. Braga JL. Cefaleia enxaqueca: Diagnóstico e tratamento: Thieme Revinter Publicações LTDA; 2017.
2. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018;391: 1315-1330. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1).
3. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelakim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17:954-976. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3).
4. Wannmacher L, Ferreira E, Cardoso MB. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. *OPAS. Uso racional de medicamentos*. 2004;1(8):1-7.
5. Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Mena-Arceo RG. Nuevos tratamientos contra la migraña. *Med Int Mex*. 2019;35(3):397-405.
6. Kowacs F, Roesler CAP, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Campos HC, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2019;77(7):509-520. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20190078>.
7. Krymchantowski AV, Krymchantowski AGF, Jevoux CC. Migraine treatment: the doors for the future are open, but with caution and prudence. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2019;77(2):115-121. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20190004>.
8. Machado J, Barros J, Palmeira M. Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2006;22(4):461-70. DOI <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v22i4.10267>
9. Rajewsky K. The advent and rise of monoclonal antibodies. *Nature*. 2019;575:47-49 DOI <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02840-w>
10. *Drug and Therapeutics Bulletin*. Understanding monoclonal antibodies. *Drug Ther Bull*. 2007;45(7):55. DOI <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2007.45755>.
11. Waldmann H. Human monoclonal antibodies: the benefits of humanization. *Human Monoclonal Antibodies*. 2019;1904:1-10. DOI https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8958-4_1.
12. Nelson P N, et al. Demystified...: monoclonal antibodies. *Molecular pathology*. 2000;53(3):111. DOI [10.1136/mp.53.3.111](https://doi.org/10.1136/mp.53.3.111).
13. Santos Lasasoa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2019;42(2):235-238. DOI <https://dx.doi.org/10.23938/assn.0640>.
14. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, Do PW, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(6):425-434. DOI [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
15. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*. 2021;377(22):2113-2122. DOI [10.1056/NEJMoa1709038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038).

16. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):2211-2221. DOI <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
17. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. *BioDrugs*. 2017;31(6):487-501. DOI <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0250-5>.
18. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of neurology*. 2017;264(9):2031-21039. DOI <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y>.
19. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert opinion on biological therapy*. 2019;19(12):1307-1317. DOI <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671350>.
20. Deng H, Li G, Nie H, Feng H, Guo G, Guo W, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine—an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*. 2020;20(1):1-12. DOI <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01633-3>.
21. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, et al. Blocking CGRP in migraine patients—a review of pros and cons. *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):1-9. DOI <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0807-1>.
22. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(10):573. DOI <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>.
23. Vu T, Ma P, Chen JS, Hoon J, Hecken AV, Yan L, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. *Pharm Res*. 2017;34:1784-1795. DOI <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2183-6>
24. HIGGINS, Julian PT et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, v. 343, 2011.
25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de novembro de 2017 [citado 6 de abril de 2022];377(22):2123–32. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705848>
26. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in japanese adults. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. novembro de 2019 [citado 14 de agosto de 2022];59(10):1731–42. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13652>
27. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. maio de 2018 [citado 6 de abril de 2022];38(6):1026–37. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102418759786>
28. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 1o de fevereiro de 2018 [citado 6 de abril de 2022];75(2):187. Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.3859>
29. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2–4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. maio de 2021 [citado 14 de agosto de 2022];92(5):466–72. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2020-324396>
30. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 15 de maio de 2018 [citado 6 de abril de 2022];319(19):1999. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.4853>
31. Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, Yang R, Yeung PP, Buse DC. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. *Neurology* [Internet]. 18 de agosto de 2020 [citado 6 de abril de 2022];95(7):e878–88. Disponível em: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000010000>
32. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* [Internet]. 31 de março de 2020 [citado 6 de abril de 2022];94(13):e1365–77. Disponível em: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000009169>
33. Sakai F, Suzuki N, Kim B, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial

- in Japanese and Korean patients. *Headache* [Internet]. julho de 2021 [citado 6 de abril de 2022];61(7):1092–101. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14169>
34. Sakai F, Suzuki N, Kim B, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* [Internet]. julho de 2021 [citado 6 de abril de 2022];61(7):1102–11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14178>
35. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* [Internet]. dezembro de 2021 [citado 6 de abril de 2022];22(1):68. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01279-7>
36. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* [Internet]. julho de 2018 [citado 6 de abril de 2022];38(8):1442–54. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102418779543>
37. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet* [Internet]. novembro de 2018 [citado 6 de abril de 2022];392(10161):2280–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618325340>
38. Okonkwo R, Tockhorn-Heidenreich A, Stroud C, Paget M-A, Matharu MS, Tassorelli C. Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3–4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. *J Headache Pain* [Internet]. dezembro de 2021 [citado 6 de abril de 2022];22(1):113. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01322-7>
39. Diener H, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. janeiro de 2021 [citado 6 de abril de 2022];61(1):125–36. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14036>
40. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* [Internet]. agosto de 2019 [citado 6 de abril de 2022];39(9):1075–85. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102419858355>
41. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy–2) study. *J Headache Pain* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 6 de abril de 2022];21(1):120. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-020-01186-3>
42. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, Cady R, Hirman J, Allan B, et al. Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study. *Clinical Therapeutics*. 2020 Dec;42(12):2254–2265.e3.
43. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020 Feb 19;40(3):241–54.
44. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. Erenumab in chronic migraine. *Neurology* [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2019 Nov 27];92(19):e2250–60. Available from: <https://n.neurology.org/content/92/19/e2250>
45. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021 Jun;61(6):927–35.
46. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 30;377(22):2113–22.
47. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10203):1030–40.

48. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein SD, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020 Mar 26;40(6):543–53.
49. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology*. 2021 Mar 19;21(1).
50. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019 May 30;39(11):1455–64.
51. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2021 Dec 14];95(5):e469–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636324/>
52. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020 Feb 12;033310242090532.
53. Wang S-J, Roxas AA, Saravia B, Kim B-K, Chowdhury D, Riachi N, et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia*. 2021 Jun 25;033310242110241.
54. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014 Nov;13(11):1100–7.
55. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2016 Apr;15(4):382–90.
56. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2017 Jun;16(6):425–34.
57. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2014 Sep;13(9):885–92.