



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
EDUCAÇÃO E SAÚDE (FACES) CURSO DE MEDICINA

**UTILIZAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE
ENXAQUECAS**

Milton Rego de Paula Junior

Izabella Sena de Oliveira

Amyr Abdala Gomes

Brasília - DF, Maio de 2021

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	2
2.JUSTIFICATIVA.....	4
3.OBJETIVOS.....	6
3.1 Objetivo geral.....	6
3.2 Objetivos específicos.....	6
4.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
5.MÉTODO.....	13
6.RESULTADOS ESPERADOS.....	16
7.CRONOGRAMA.....	17
8.PLANO DE TRABALHO.....	18
8.1 Plano individual.....	18
9.REFERÊNCIAS.....	19
10.RECURSOS MATERIAIS.....	22

1. 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 morfologicamente 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).

2. JUSTIFICATIVA

A enxaqueca episódica é considerada, hoje, como a segunda doença mais incapacitante no mundo (17). Apresentando prevalência em ambos os gêneros e abrangendo todas as faixas etárias, essa patologia se encontra como uma das mais presentes na população mundial. (4,18,19) A enxaqueca episódica apresenta uma prevalência de 10-18% no mundo, sendo que as mulheres em idade fértil são mais afetadas pela doença apresentando cerca de 17,6%, em contraste com 8% no sexo masculino (20,17,5). Além desse diagnóstico em episódica, a enxaqueca pode se apresentar em sua forma crônica, a qual foi avaliada com prevalência abrangendo cerca de 1-2% da população mundial (14,15). A enxaqueca crônica é classificada como episódios recorrentes de dores de cabeça acontecendo em 15 dias ou mais por mês durante 3 meses, onde, pelo menos, 8 desses 15 episódios são classificados como enxaquecas (14,15,16).

A enxaqueca é uma das principais doenças incapacitantes por conta da sua longa duração, difícil tratamento e pela possível presença de aura, nome dado aos sintomas visuais, sintomas sensitivos e/ ou disfagia, todos reversíveis, acompanhando a cefaléia (4,14). Além dos episódios de enxaqueca, o paciente pode experimentar, também, o pródromo, um período que precede a cefaléia e que conta principalmente com os sintomas presentes na aura, e o pós-drome, período após a crise algica da enxaqueca, no qual o indivíduo ainda não vai se recuperar de todos os sintomas do episódio (18).

A enxaqueca possui um impacto negativo na qualidade de vida do portador devido a seus efeitos incapacitantes (14,17,19). Como as crises de enxaqueca podem durar de 2-72 horas, contendo sintomas neurológicos que dificultam a realização de tarefas simples do dia a dia e, ainda, uma dor incapacitante que pode variar em intensidade, é esperado que o acometido não consiga realizar suas tarefas (4,14,18). A enxaqueca vai atingir principalmente indivíduos em idade economicamente ativa (25-55 anos), fazendo com que não consigam produzir em suas respectivas funções na sociedade, causando, concomitantemente, custos ao sistema de saúde (18).

Um estudo realizado nos Estados Unidos revelou que, em 2004, os serviços de saúde gastaram aproximadamente U\$11 bilhões de dólares com pacientes enxaquecosos (18). Dentre esses, os acometidos por enxaquecas episódicas deixaram de produzir, em média por pessoa, U\$980,00, no ano de 2010, enquanto custaram cerca de U\$1500,00 (18). Dada a alta prevalência dessa doença, se torna simples estimar que os danos produzidos ultrapassam os causados ao indivíduo acometido e se tornam sociais ao serem capazes de intervir na situação econômica nacional de um país.

Esses números se tornam ainda mais preocupantes ao se analisar os pacientes acometidos com enxaqueca crônica, onde cada um deixou de produzir e custou aos serviços de saúde, em torno de U\$5400,00 e U\$4100,00, respectivamente (18). Ademais, os pacientes diagnosticados com enxaqueca crônica vão ter sua qualidade de vida muito mais afetada pelos episódios, levando em conta os episódios mais frequentes de dores incapacitantes (15,16). Além disso, foi descrito um maior número de comorbidades físicas e psicológicas, maior número de disfunções cognitivas e maior uso de planos de saúde entre enxaquecosos crônicos (16).

Com o intuito de combater essa doença altamente incapacitante e prevalente no mundo, faz-se necessário a busca por terapias mais eficientes (16). O uso de anticorpos monoclonais para terapia profilática de pacientes enxaquecosos vêm se mostrando um tratamento profilático eficaz (15,21). Contudo, devido a sua recente implementação no mercado farmacêutico, suas respostas nos pacientes e a subsequente melhora destes não são totalmente elucidadas (20).

Dessa forma, o presente trabalho visa a investigação da literatura para determinar a eficácia dos novos tratamentos para enxaquecas utilizando anticorpos monoclonais.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- 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.

3.2 Objetivos Específicos:

- Compreender o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais (Erenumab, o Eptinezumab, o Fremanezumab e o Galcanezumab) e sua ação no tratamento de enxaquecas
- Analisar a eficácia e o uso de cada um dos Anticorpos Monoclonais disponíveis para o tratamento da Enxaqueca
- Analisar a taxa de melhora dos pacientes submetidos a esse tratamento
- Apresentar os riscos e benefícios da utilização do tratamento descrito

4. 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. (18) 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. (22)

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. (22,18).

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) (22,18). 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. (18).

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. (22,18) 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. (22)

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 (18). 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 (20,18).

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. (22)

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 (23)

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 (24).

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 (18, 22, 24, 7). 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 (18,25). 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. (18,24)

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. (23)

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 (20). 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 (24, 27).

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 (20, 18).

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 (18).

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 (18, 20). 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 (18,20).

Como imunoglobulinas são proteínas, essas não podem ser administradas oralmente, necessitando a realização de uma aplicação parenteral, subcutânea ou intravenosa (18,20). Aplicações subcutâneas são mais convenientes para administração do medicamento, todavia essas demonstraram uma menor biodisponibilidade (40-80%) e absorção mais lenta do medicamento (18). 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 (18).

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 (18,20). Dessa forma as chances de efeitos adversos hepatotóxicos diminuí, pois o fígado não é sobrecarregado com a metabolização desse medicamento (18,20). 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 (18,20). 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%) (18). 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 (18).

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 (20, 14). 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 (20, 14). 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 (20, 14). 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 (18).

Eptinezumab

O Eptinezumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua diretamente no neuropeptídeo CGRP, tanto em sua subunidade alfa quanto na beta (18). 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 (20). 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 (20, 18). 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 (20, 18).

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 (20, 15). 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 (20). 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 (20,18).

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 (18, 16). 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 (20, 18). 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 (20, 26).

5. MÉTODO

O estudo será realizado por meio de uma revisão sistemática da literatura visando responder a eficácia dos anticorpos monoclonais no tratamento da enxaqueca.

Esse método de pesquisa foi selecionado pois consiste em uma forma sistemática de se realizar uma síntese de evidências científicas, sendo caracterizada uma metodologia rigorosa e minuciosa. Visa compilar resultados de estudos primários, por meio de uma revisão imparcial e abrangente, avaliando e selecionando os que mais se adequam ao tema.

O estudo a ser realizado, portanto, seguirá os passos de uma revisão sistemática já estabelecida na literatura, sendo dividida nos passos: 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.

5.1 Elaboração de uma pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa deve instigar a relação entre eventos, sendo esta formada por componentes descritos no acrônimo PICO. A pergunta guia do presente trabalho **"Qual o prognóstico e taxa de melhora dos pacientes com enxaqueca tratados com Anticorpos Monoclonais?"** foi elaborada por meio do anagrama sendo descrito da seguinte forma.

Abreviação	Descrição	Componentes da pergunta
P	população a ser estudada	Pacientes que possuem diagnóstico de enxaqueca
I	intervenção	Tratamento da enxaqueca com anticorpos monoclonais
C	comparação	Comparar com pacientes que não utilizaram o tratamento com anticorpos monoclonais
O	desfecho	Analisar o prognóstico e eficácia dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com anticorpos monoclonais

5.2 Formulação de estratégia de pesquisa e busca na literatura

Esta etapa deve ser padronizada e devidamente registrada conforme é feita, possibilitando sua reprodução por outros pesquisadores.

Inicialmente será realizada a seleção dos termos científicos que serão utilizados para a pesquisa nas bases de dados. Esses termos serão localizados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings) e, em seguida, utilizados nas

bases de dados selecionadas com o auxílio dos operadores booleanos ("AND", "OR" ou "NOT").

As bases de dados a serem utilizadas para a elaboração da busca de artigos para revisão sistemática serão: Scielo, Pubmed, Scopus (elsevier), Lilacs (bvsalud) e, por fim, Web of Science.

5.3 Seleção de artigos

Efetuada a busca, os estudos encontrados passarão por uma análise, sendo considerados, então, elegíveis ou não para o estudo. Essa seleção será realizada por ambos os pesquisadores, visando a redução da presença de vieses, e será feita por meio da verificação dos títulos e resumos. Além disso, após a obtenção dos textos completos previamente selecionados, será analisado se competem aos critérios de elegibilidade.

É importante ressaltar que todos os artigos serão registrados, identificando os selecionados e os excluídos, assim como o motivo de suas exclusões.

Critérios de elegibilidade	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos publicados do ano 2010 a 2021	Estudos fora da pergunta de pesquisa
Estudos realizados em humanos e modelo animal	Teses, dissertações e relatos de caso
Estudos em Português, Inglês e Espanhol	Estudos em outras línguas senão as citadas nos critérios de inclusão

5.4 Extração de dados

A etapa de extração de dados é caracterizada pela coleta de informações presentes nos estudos que serão utilizadas na elaboração da revisão. Serão coletados e organizados em uma tabela os seguintes dados: Referência do estudo, título, data de publicação, objetivos do estudo, tipo de estudo, amostra e população (número, idade, sexo), intervenção, resultados e desfecho apresentado.

5.5 Avaliação de qualidade metodológica

A avaliação de qualidade dos estudos selecionados possui grande relevância na metodologia da revisão sistemática. É responsável por indicar confiança aos resultados apresentados no fim do estudo. Será utilizado, para auxílio na avaliação crítica, o instrumento

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation). Ele classifica a qualidade de evidência dos estudos em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa.

5.6 Síntese de dados e avaliação da qualidade das evidências

Essa etapa será realizada por meio de uma compilação de todos os dados obtidos nos estudos selecionados. Analisará os resultados semelhantes entre os artigos e também suas divergências. A avaliação de qualidade de evidência do estudo leva em conta as características dos estudos individuais utilizados para a elaboração.

5.7 Redação da revisão sistemática

A redação será feita como é indicada pelo método. Iniciaremos pela escrita da metodologia, seguida dos resultados/ discussão, conclusão e, por fim, a introdução e o resumo.

6. RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se obter, tendo em vista o recente desenvolvimento desse tratamento e sua respectiva aprovação para administração no Brasil, comprovações científicas positivas referentes ao uso de anticorpos monoclonais no tratamento de enxaquecas.

7. CRONOGRAMA

Atividade	Período de realização											
	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
Elaboração de pergunta de pesquisa	X											
Formulação de estratégia de pesquisa e busca na literatura	X	X	X	X	X							
Seleção de artigos		X	X	X	X							
Extração de dados		X	X	X	X	X	X	X				
Avaliação de qualidade metodológica		X	X	X	X	X	X	X				
Síntese de dados e avaliação de qualidade de evidências		X	X	X	X	X	X	X	X			
Elaboração do relatório parcial								X	X			
Redação do material para apresentação em evento científico									X	X		
Elaboração do relatório final e artigo									X	X	X	X
Entrega do relatório final e artigo												X

8. PLANO DE TRABALHO

Os alunos Izabella Sena de Oliveira e Amyr Abdala Gomes, sob orientação do professor Milton Rego de Paula Junior e conforme o estipulado no Manual de Iniciação Científica - 2021 do Uniceub, se responsabilizarão pela execução do Projeto de Pesquisa "Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento de Enxaquecas". Cada acadêmico possuirá seu plano individual, visando a execução de suas funções pré determinadas de forma equilibrada.

8.1 Plano individual:

À aluna Izabella Sena de Oliveira competirá:

- Realizar a formulação da pergunta de pesquisa
- Formular a estratégia de pesquisa e realizar a busca de estudos nas bases de dados Pubmed e Web of Science
- Selecionar seus artigos de acordo com os critérios de elegibilidade
- Extrair dados dos seus estudos selecionados
- Avaliar qualidade metodológica de metade dos artigos selecionados
- Realizar a síntese de dados
- Elaborar o relatório parcial
- Redigir material para apresentação em evento científico (introdução, metodologia, discussão)
- Elaborar o relatório final e o artigo

Ao aluno Amyr Abdala Gomes competirá:

- Realizar a formulação da pergunta de pesquisa
- Realizar a busca de estudos nas bases de dados Scielo, Scopus e Lilacs
- Selecionar seus artigos de acordo com os critérios de elegibilidade
- Extrair dados dos seus estudos selecionados
- Avaliar qualidade metodológica de metade dos artigos selecionados
- Avaliar a qualidade das referências selecionadas
- Elaborar o relatório parcial
- Redigir material para apresentação em evento científico (conclusão)
- Elaborar o relatório final e o artigo

9. 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.
13. Santos Lasaosa 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.
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. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-33. DOI <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>.
18. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberte in 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>.
19. Silva BR, Silva AO, Diniz ARB, Valença MM, Silva LC, Santos CFB, et al. Cefaleia e a qualidade de vida em adolescentes. *Headache Med*. 2015;6(1):19-23.
20. 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>.
21. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP monoclonal antibodies for the preventative treatment of migraine. *Current pain and headache reports*. 2018;22(5):1-6. DOI <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0686-4>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.

25. 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>.
26. 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>

10. RECURSOS MATERIAIS (ORÇAMENTO)

O presente estudo não demanda a utilização de recursos materiais para sua elaboração.