



ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO PREVENTIVO DA ENXAQUECA CRÔNICA¹

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE

Bárbara Mattos Brunassi²

Paulo Worfel³

Cleverson Martins⁴

Resumo

Sendo uma alteração neurológica, crônica e genética de canal de cálcio cerebral que provoca um estado de hiperexcitabilidade, que torna o sistema nervoso central (SNC) mais suscetível a estímulos externos e internos, a enxaqueca é a segunda maior causa de incapacidade global segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Em sua forma crônica ela ocorre mais de quinze dias por mês, é associada com um aumento de doenças psiquiátricas e uma menor qualidade de vida. O presente trabalho tem como objetivo, por meio de pesquisa investigativa e bibliográfica, comparar a medicação usada atualmente no tratamento de enxaqueca crônica, analisando possíveis efeitos colaterais e avaliar com o uso de Anticorpos Monoclonais CGRP de ação prolongada, em especial o Fremanezumabe. Muitos medicamentos usados como tratamento para enxaqueca, como topiramato, beta-bloqueadores e valproato, são usados de maneira off-label, todos eles com inúmeros efeitos colaterais, como perda de cabelo, fadiga, pancreatite, depressão, náusea, tremor, etc. o que culmina na alta taxa de interrupção de tratamento. Anticorpos monoclonais foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicine Agency (EMA) em 2018 como uma alternativa para aqueles que não responderam bem ao tratamento tradicional, eles atuam bloqueando o CGRP, molécula envolvida na enxaqueca. Nessa revisão foi concluído que pacientes submetidos ao tratamento com Fremanezumabe obtiveram uma melhora significativa, diminuindo a no máximo duas crises mensais, um menor uso de medicamentos para crises agudas e raros relatos de efeitos colaterais, nenhum sendo reconhecido como “grave”, comprovando a superioridade do Fremanezumabe no tratamento de pacientes que sofrem de enxaqueca crônica.

Palavras-chave: Monoclonal-Antibodies. Combined-Biologic-Therapy. Fremanezumab. Dor-de-cabeça. Profilaxia.

Abstract

Being a neurological, chronic, and genetic alteration of the brain's calcium channel that causes a state of hyperexcitability, making the central nervous system (CNS) more susceptible to external and internal stimuli, migraine is the second leading cause of global disability according to the World Health Organization (WHO). In its chronic form, it occurs more than fifteen days per month, is associated with an increase in psychiatric disorders, and a lower quality of life. The present study aims, through investigative and bibliographical research,

¹ Artigo de pesquisa apresentado ao Curso de Biomedicina, da Universidade Tuiuti do Paraná. – UTP, como requisito parcial para a aprovação da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II.

² Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: barbara.brunassi@gmail.com

³ Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: cleveson.martins@utp.br

⁴ Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: paulo.worfel@utp.br



to compare the medication currently used in the treatment of chronic migraine, analyzing possible side effects, and to evaluate the use of long-acting CGRP Monoclonal Antibodies, particularly Fremanezumab. Many medications used as migraine treatment, such as topiramate, beta-blockers, and valproate, are used off-label, all of them with numerous side effects, such as hair loss, fatigue, pancreatitis, depression, nausea, tremors, etc., which results in a high rate of treatment discontinuation. Monoclonal antibodies were approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) in 2018 as an alternative for those who did not respond well to traditional treatment. They work by blocking CGRP, a molecule involved in migraine. In this review, it was concluded that patients undergoing treatment with Fremanezumab experienced significant improvement, reducing to at most two monthly attacks, a lower use of medications for acute crises, and rare reports of side effects, none being recognized as “serious,” proving the superiority of Fremanezumab in the treatment of patients suffering from chronic migraine.

Keywords: Monoclonal-Antibodies. Combined-Biologic-Therapy. Fremanezumab. Headache. Prophylaxis.

1 Introdução

A enxaqueca CID G43 se destaca como uma das doenças neurológicas mais prevalentes e com maior impacto social e econômico do mundo com hereditariedade aumentando o risco em 2,5 vezes para filhos de pais com enxaqueca. Remontando desde a Grécia antiga com o mito de que Zeus pediu que lhe abrissem a cabeça com um machado para entender o porquê de tamanha cefaleia e assim culminando no nascimento de Atena e passando por ideias hoje já desbancadas como a causa vascular proposta pelos médicos John R. Graham e Harold G. Wolff, na década de 30, ainda não foi encontrado um marcador específico, mesmo com o avanço da biologia molecular e técnicas de imagem, dessa forma, o diagnóstico se mantém primariamente clínico. Se reconhece que pacientes com enxaqueca apresentam quantidades aumentadas de CGRP, uma molécula encontrada no corpo. Quando o CGRP se liga ao seu receptor, resulta numa série de eventos que contribuem para a inflamação associada à enxaqueca.

A patologia se divide em duas: Enxaqueca crônica, quando ocorre mais de quinze dias de enxaqueca por mês a mais de três meses. E episódica, quando ocorre com menos de quinze dias de enxaqueca por mês. Não foram ainda descobertas abordagens terapêuticas eficazes para todos os aspectos da patologia. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2018 e pela European Medicines Agency (EMA) como o primeiro tratamento profilático específico de enxaqueca, anticorpos monoclonais CGRP de ação prolongada são a mais nova proposta de tratamento, sendo efetivas quando outras terapias falharam.

Fremanezumabe tem como alvo a molécula CGRP e acredita-se que a bloqueia, causando assim uma redução de até 50% de dias enxaquecosos. Fremanezumabe foi liberado pela ANVISA (2019), em forma de caneta aplicadora ou seringa, a medicação é indicada para adultos com quatro ou mais crises de enxaqueca por mês, reações no local de aplicação são o efeito colateral mais comum.

Essa pesquisa tem como objetivo esclarecer a superioridade do Fremanezumabe no tratamento de enxaqueca crônica quando comparado com fármacos mais frequentemente receitados.



2 Metodologia

A pesquisa foi de natureza bibliográfica, com abordagem quantitativa e qualitativa, feita durante os meses de fevereiro a dezembro de 2024. Foram considerados como fontes artigos de revisão e artigos originais, nas línguas portuguesa e inglesa encontrados nas bases de dados PubMed, SCIELO, BVS e informações de sites oficiais do governo/ONGS publicados nos últimos 10 anos, com raras exceções onde a informação não se encontrava mais disponível em recentes artigos e para o artigo original da descoberta dos Anticorpos Monoclonais, além de consultar a bula do medicamento. Foram desconsiderados trabalhos publicados em duplicada e também os que não entram no período descrito acima. Usando as seguintes palavras-chave: Anticorpos Monoclonais. Monoclonal Antibodies. Biologic Therapy Migraine. Combined Biologic Therapy. Enxaqueca. Migraine. Dor de cabeça. Headache. Profilaxia. Efeitos Colaterais. Fremanezumabe.

3 Discussão

3.1 Fisiopatologia

Segundo a pesquisa de Martelletti et al. (2018) que visava demonstrar o impacto da enxaqueca na vida dos pacientes, 49% dos entrevistados relataram sentir-se limitados nas atividades diárias durante todas as fases da enxaqueca. O impacto da enxaqueca nos domínios profissional, privado ou social foi relatado por 87% dos entrevistados e 55% dizem viver com medo do próximo ataque. A pesquisa conclui que devido a grande força e resistência que esses indivíduos desenvolveram por conta da convivência com a enxaqueca, se existisse um medicamento profilático que atendesse as necessidades, assim diminuindo as crises, eles, essas pessoas, seriam uma grande contribuição para a sociedade como um todo.

Tendo uma taxa de redução após os quarenta anos, nenhuma outra doença transmissível ou não, é a causa de perda de mais “anos de vida saudável” em mulheres. A enxaqueca é a segunda maior responsável por incapacidade no mundo e a primeira entre mulheres (STEINER et al., 2020).

Caracterizada por hipersensibilidade visual, auditiva e de movimento, náusea, vômito, ataques em distribuição unilateral ou latejante de dor moderada a severa (GOADSBY et al., 2017), a enxaqueca é uma alteração neurológica, crônica e poligenética do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) que provoca um estado de hiperexcitabilidade, tornando o sistema nervoso central (SNC) mais suscetível a estímulos externos como luminosidade, ruídos altos e a adereços apertados ao redor da cabeça e, internos, como fome, estresse e sono (RUSSO e HAY, 2023).

Estudos de Amoozegar (2017) mostram que pacientes com enxaqueca têm 2 a 4 vezes mais probabilidade de desenvolver transtorno depressivo ao longo da vida. Afirmado por Schwingshackl, Rungger e Mantovan (2016) crianças com enxaqueca apresentam níveis mais elevados de sintomas de ansiedade e depressão, além de indicarem autopercepções mais negativas sobre sua aparência física.



Ansiedade, distúrbios do sono, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno do espectro bipolar também são comorbidades comuns da enxaqueca (WEI et al., 2023). Também em sua pesquisa foi concluído que pessoas com enxaqueca apresentavam maior risco de ideação e/ou tentativas de suicídio, ideia corroborada na meta-análise de Friedman et al. (2018).

No artigo de Colman et al. (2016) foi constatado que idas à emergência por causa de automutilação são quase 50% mais prováveis em pessoas com enxaqueca.

Segundo Aguilar-Shea, Membrilla e Diaz-de-Teran (2022) crises de enxaqueca duram de quatro a setenta e duas horas em média com quatro fases sobrepostas, podendo ser subdivididas dependendo do paciente:

- 1ª – premonitória (pródromos): Sintomas não dolorosos que aparecem até dias antes da crise incluem poliúria, rigidez na nuca, mudança de humor e fadiga.
- 2ª – aura: Cerca de um terço dos pacientes sofrem desse sintoma, antes ou durante a crise. Durante a aura o paciente pode ter dificuldades visuais como não conseguir focar a visão, enxergar pontos de luz dançantes, problemas de comunicação como afasia, e fenômenos sensoriais como formigamento nas extremidades e no rosto.
- 3ª – dor de cabeça: Causada pela ativação das vias sensoriais do trigêmeo que gera a dor latejante da enxaqueca, podendo ser progressiva ou explosiva, geralmente piora ao movimentar a cabeça e está associada a náuseas, vômitos, alodinia, fotofobia, fonofobia e osmofobia.
- 4ª – resolução (pós-dromo): Popularmente conhecida entre os pacientes como “ressaca da enxaqueca”. Sintomas relatados nessa fase são cansaço, sonolência, dificuldade de concentração e hipersensibilidade ao ruído. A intensidade e duração dessa fase é diretamente proporcional a da dor.

Tratamento

3.1.1 Durante a crise

Atualmente a medicação usada para tratamento durante uma crise leve a moderada são analgésicos como anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina e paracetamol usados em conjunto ou não, e acrescidos ou não de cafeína. Também pode ser usado para crise moderada a severa: triptanos, como sumatriptano, almotriptano, eletriptano, rizatriptano, e zolmitriptano, devendo ser usados com parcimônia ou banidos aos pacientes com fatores de risco para doenças vasculares. E Receptores Antagonistas para CGRP rimegepant e ubrogepant usados de forma oral, e zavegepant disponível em forma de spray nasal, que podem causar disgeusia, ageusia e desconforto nasal. E antieméticos como metoclopramida, proclorperazina, clorpromazina e droperidol podem diminuir as dores de cabeça e o enjoo. O uso dessa medicação pode aumentar a chance de torsões de pontos (DRUGS, 2023).



3.1.2 Profilaxia não farmacológica

Os tratamentos profiláticos são feitos com opções não farmacológicas e farmacológicas. E o primeiro passo a ser feito é manter um “diário da dor” anotando os dias da dor, intensidade, tempo de duração e as medidas tomadas para que ela passe. Definir rotinas e horários fixos são fundamentais, dormir de forma regular, não jejuar, ter uma hidratação abundante, evitar situações estressantes e variação nos níveis de cafeína (Aguilar-Shea, Membrilla e Diaz-de-Teran, 2022). Apesar de indicada, não há dados clínicos o suficiente para definir a acupuntura como um método funcional.

Em 2020, Siega et al. concluiu com o projeto “Brasília sem Enxaqueca” que uma abordagem multidisciplinar é eficaz mesmo não sendo de prescrição padrão.

As pesquisas de Akgor et al. (2023) e de Hindiyeh et al. (2020) caracterizam comidas consideradas gatilhos à crises enxaquecosas, entre eles estavam: dopaminérgicos, banana, maçã, cereja, damasco, melancia, azeitona, sorvete e iogurte. Como também carne processada, o uso de álcool e a inconstância no consumo de cafeína. Sendo indicado a sua total eliminação desses alimentos da dieta.

3.1.3 Profilaxia farmacológica

Não existe um “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas” (PCDT) disponível pelo Ministério da Saúde para a enxaqueca, de nenhuma forma (BRASIL², 2023). Mas os medicamentos indicados na prática clínica e pelo governo brasileiro são (Quadro 1, próxima página).

O uso de opioides como metadona, cloridrato de naloxona, citrato de fentanila, morfina e codeína podem ser eficazes, porém seu uso é extremamente desencorajado na profilaxia de enxaqueca podendo causar efeitos colaterais gravíssimos como a parada respiratória, tolerância, dependência, síndrome de abstinência e alto grau aditivo (DRUGS, 2023). Apesar de todos esses efeitos colaterais, o NATJUS (Núcleos de Apoio ao Judiciário) continua os indicando em alternativa ao uso de anticorpos monoclonais (BRASIL², 2023).

Anticorpos monoclonais, são essencialmente “anti anticorpos” os Anticorpos Monoclonais (mAbs) são uma classe de medicamentos que tratam doenças com nenhum ou quase nenhum efeito colateral através da identificação genética (INSTITUTO, 2023).

Apesar de pacientes com enxaqueca crônica e 40% dos pacientes com enxaqueca episódica se beneficiarem de um tratamento preventivo, apenas 2-3% os recebem. Isso se dá muitas vezes pela baixa tolerância aos clássicos medicamentos administrados de forma oral. E sua baixa persistência (alternando de 7- 55% ao longo de 12 meses) é associado a um maior uso de recursos da saúde. A quantidade de efeitos colaterais é a razão mais frequente para a sua baixa adesão e interrupção (MESSINA et al., 2023).



Quadro 1: Relação de Medicamentos Indicados para Profilaxia de Enxaqueca.

| MEDICAMENTO e POSOLOGIA | EFEITOS COLATERAIS | CONTRAINDICAÇÃO |
|---|--|---|
| Propranolol- Betabloqueador <i>off-label</i> – posologia 40-160 mg/duas vezes ao dia por via oral | Piora dos sintomas da asma e da depressão, fadiga, intolerância ao exercício, distúrbios do sono e hipotensão ortostática | Não devem ser utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. |
| Amitriptilina- Antidepressivo <i>off-label</i> – posologia 25-150 mg/dia por via oral e sedação | Boca seca, ganho de peso, hepatite, alteração da função hepática e falência hepática. | Em caso de paciente que teve infarto. |
| Valproato de Sódio- Anticonvulsivante – posologia 250-500 mg/duas vezes ao dia por via oral | Náusea, fadiga, ataxia (incapacidade de se manter a coordenação motora), tremor, ganho de peso e queda de cabelo. Insuficiência hepática aguda, pancreatite e hiperamonemia (em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia) ocorrem raramente. Síndrome dos ovários policísticos, hiperinsulinemia, anormalidades lipídicas, hirsutismo e distúrbios menstruais também foram relatados | O uso durante a gravidez foi associado com má formação congênita. |
| Topiramato- Anticonvulsivante — posologia 50mg/duas vezes ao dia por via oral | Comumente causa parestesias; fadiga, comprometimento cognitivo e de linguagem, sonolência, alterações cognitivas, diarreia, alteração do paladar, perda de peso, anorexia e nefrolitíase também podem ocorrer. Raramente pode causar glaucoma de ângulo fechado, oligoidrose e acidose metabólica. Predisposição a nefrocalcinose | O uso durante a gravidez foi associado com má formação congênita. |
| Gabapentina- Anticonvulsivante, usado em crises epiléticas parciais, é usada de maneira <i>off-label</i> — posologia 300-2400 mg/duas vezes por dia via oral | Causa sonolência. Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial para determinada condição na população especificada. | Não é indicado para pessoas com doenças renais ou hepáticas. |

BRASIL¹, págs. 159-169, 2022; BRASIL³, 254 págs., 2010 e Kowacs et al., págs. 509-520, 2019 (Modificado).

3.2 Anticorpos Monoclonais

3.2.1 Mecanismo de Ação

Em 1984, os cientistas Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler e César Milstein receberam o prêmio Nobel de Medicina por sua descoberta do princípio para a produção de anticorpos monoclonais sendo esse um dos mais importantes marcos da biomedicina (LEAVY, 2016).



Köhler e Milstein (1975), trouxeram a hipótese que “anti-anticorpos” podem ser modificados para atacarem anticorpos de pólen, doenças autoimunes, tumores ou proteínas que causam dores crônicas.

Os anticorpos monoclonais produzidos em laboratório são gerados a partir de linfócitos B. Para melhorar a produção do mAbs, podem ser usadas duas técnicas: Hibridomas quando se é fundido com outras duas células de forma a incentivar uma replicação contínua. E phage display, onde seleciona e isola moléculas específicas através da biologia molecular (INSTITUTO, 2023).

Podendo ser murinos através da coleta de linfócitos B no baço de camundongos que foram injetados com o determinado antígeno, totalmente humano, através do uso de camundongos transgênicos, ou quimérico, uma mistura de ambos os métodos. (SHARMA et al., 2023).

3.2.2 Fremanezumabe

O *Fremanezumabe* é um anticorpo monoclonal IgG2Δa/kappa totalmente humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês. O Fremanezumabe seletiva e potencialmente liga-se ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e bloqueia duas isoformas do CGRP (α - e β -CGRP) de se ligarem ao receptor do CGRP (ROBBLEE e VANDERPLUYM, 2019).

Apesar dos mecanismos exatos que desencadeiam uma crise enxaquecosa ainda não terem sido descoberto, se sabe que o CGRP está diretamente ligado à duração, frequência e intensidade das crises de enxaqueca. Pesquisas em pacientes com enxaqueca revelaram um pico agudo de CGRP na vasculatura local durante ataques, tanto auráticos quanto não auráticos e redução dos níveis de CGRP, foram observados após o tratamento com sumatriptano, corroborando a hipótese de que o CGRP desempenha um papel crucial na fisiopatologia da enxaqueca. Experimentos em que o CGRP foi injetado de forma periférica em pacientes com enxaqueca induziram a ocorrência de cefaleias com características típicas da enxaqueca, fortalecendo ainda mais a evidência de que o CGRP é um mediador-chave na fisiopatologia desta condição (LABASTIDA-RAMÍREZ et al., 2023).

Após uma única aplicação subcutânea, as concentrações máximas de fremanezumabe foram alcançadas em média entre 5 e 7 dias. A biodisponibilidade absoluta de fremanezumabe foi de 55% após administração subcutânea de 225 mg e 66% em doses de 900 mg. O estado estacionário foi atingido em aproximadamente 168 dias equivalente a cerca de 6 meses (SZKUTNIK-FIEDLER, 2020) e com a contínua taxa de resposta aumentando ao longo do tempo, é proposto que os pacientes possam obter maiores benefícios clínicos ao longo do tempo de uso. Além disso, não houve evidência de tolerância (ASHINA et al., 2021).

3.2.2.1 Eficácia clínica

Os dois estudos de VanderPluym et al. (2018) trouxeram evidências Classe 2 que o uso de Fremanezumabe diminui os dias com enxaqueca e aumenta os dias de desempenho normal em sua rotina. Para tal, foram designados pacientes entre 18 - 65 anos, que precisavam manter um registro de frequência de enxaqueca acima de 80% nos primeiros 28 dias do estudo. No estudo I os



participantes tinham entre 8 - 14 dias de enxaqueca por mês e poderiam utilizar um medicamento preventivo em doses estáveis por pelo menos três meses antes do início do estudo, e para crises agudas, o uso de opioides ou barbitúricos seria permitido por até, no máximo, quatro dias. No estudo II os participantes tinham no mínimo quinze dias de enxaqueca por mês, podendo ter enxaqueca diariamente, e era permitido tratar as crises agudas como usualmente o fazem. Pacientes que, durante os 6 meses anteriores à entrada no estudo receberam onabotulinumtoxina, usaram opioides ou barbitúricos por mais de 4 dias durante a fase inicial e não obtiveram resultado em 3 ou mais medicamentos preventivos de enxaqueca no passado foram excluídos.

Ashina *et al.* (2021) concluiu no que pacientes que completaram o período duplo-cego de 12 semanas do estudo, entraram na extensão aberta de 12 semanas e receberam 3 doses mensais de fremanezumabe (225 mg) tiveram (16% placebo, 15% trimestral e 20% mensal), uma redução $\geq 75\%$ nos dias mensais de enxaqueca. No estudo da terceira fase de Silberstein *et al.* (2017) foi constatado que 38% dos pacientes que usaram trimestralmente e 41% dos que usaram mensalmente declararam uma redução de no mínimo 50% de dias enxaquecosos enquanto no grupo placebo essa média foi de 18%.

Na meta análise de Zhu *et al.* (2018) foi demonstrado que o uso de anticorpos monoclonais reduz o número de dias enxaquecosos, horas de dor de cabeça e número de dias onde é necessário o uso de medicamentos para crises agudas. Fato ratificado pela monografia de Lionetto *et al.* (2019), pela pesquisa de Cohen¹ *et al.* (2017) e pelo artigo de Bigal, Walter e Rapoport (2019) onde eles especificaram o uso de Fremanezumabe. A publicação de Cabral *et al.* (2021) no Brazilian Journal of Health Review, expressou a melhora na pontuação em testes como HIT-6; MIDAS e MSQ daqueles que com enxaqueca crônica após a medicação

No estudo classe II de VanderPluym *et al.* (2018) foi reconhecido que pacientes que fizeram uso de Fremanezumabe obtiveram um desempenho melhor na escola/trabalho e em sua vida social e levanta a hipótese que houve essa melhora simplesmente pois tiveram um aumento de dias sem dor de cabeça, reduzindo o comportamento de evitação, comprometimento com estilo de vida e ansiedade, já comprovada que pacientes com essa patologia sentem medo de uma nova crise.

3.2.2.2 Segurança do Fremanezumab

A meta análise conduzida por Messina *et al.* (2023) teve diferentes grupos demográficos, independentemente de idade, sexo, etnia, IMC, presença ou não de áurea, tempo que o paciente demonstrou a doença e o histórico de tratamentos preventivos, analisados e avaliados graficamente. Quando comparado ao placebo, não foram encontradas diferenças significativas nos efeitos colaterais e o uso de Fremanezumabe de forma trimestral se mostrou com as menores probabilidades de descontinuação do tratamento por efeitos colaterais.

No estudo de fase 3 feito por Dodick *et al.* (2018) efeitos colaterais adversos ao tratamento foram maiores, mas não tendo uma diferença tão significativa, nos grupos que usavam



fremanezumabe (48% no grupo mensal e 47% no grupo de injeção única trimestral com maior dose) em comparação com placebo (37%). Sendo os eventos adversos mais comuns em pacientes tratados com fremanezumabe: eritema no local de injeção (n=2), diarreia (n=2), ansiedade (n=2) e depressão (n=2)

Efeitos colaterais sérios ocorreram em 2% dos pacientes que receberam placebo, 1% dos que receberam fremanezumabe mensal e 1% dos que receberam fremanezumabe trimestral. E nenhum efeito colateral sério ocorreu em mais do que em um paciente. Não foi relatada nenhuma alteração clinicamente significativa nos sinais vitais, exames físicos ou eletrocardiograma (SILBERSTEIN *et al.* 2017). O estudo de Goadsby *et al.* (2020) forneceu evidências de Classe IV de que o uso prolongado de fremanezumabe é caracterizado por segurança, boa tolerabilidade e eficácia comprovada.

O artigo de Szkutnik-Fiedler (2020) expõe que o uso de anticorpos monoclonais de forma repetida tem alto potencial imunogênico e expressa-se com a produção de anticorpos anti-fármaco. Do inglês anti-drug antibodies (ADA) dos anticorpos monoclonais geralmente aparecem nas primeiras 28 semanas de tratamento podendo alterar ou inutilizar completamente os efeitos terapêuticos das drogas. O uso de fremanezumabe não demonstrou nenhum efeito na formação de ADA na eficácia ou segurança e as taxas de imunogenicidade com o uso de fremanezumabe foram de 0.4–1.6%.

Nos estudos de Cohen² *et al.* (2021), a prevalência de ADAs variou de <1% a 18%. Sendo que ADAs neutralizadores tiveram baixa incidência variando de 0 a 12%. Eventos adversos relacionados à formação de ADA foram raros.

Honigman *et al.* (2024) publicou que usar duas terapias biológicas concomitantes pode não aumentar o risco ou dificultar a resposta clínica do paciente. E completa dizendo que o debate contínuo dessa tecnologia trará maiores oportunidades para o futuro cuidado ao paciente. De acordo com Winner *et al.* (2019) o início precoce do uso de fremanezumabe tem o potencial de melhores resultados clínicos.

Conclusão

Pode-se concluir nessa revisão de literatura, que os pacientes relataram uma melhora significativa na qualidade de vida com o uso do medicamento, sendo o primeiro medicamento de uso exclusivo para a prevenção de enxaqueca e tendo poucos e consideravelmente menos perigosos efeitos colaterais, a melhor escolha para o tratamento de enxaqueca crônica é o uso do anticorpo monoclonal Fremanezumabe.

Dessa forma, para ser o padrão ouro no tratamento para enxaqueca crônica é necessário que os órgãos competentes disponibilizem essa medicação de forma gratuita através do Sistema Único de Saúde - SUS, de forma que mais pessoas possam ser beneficiadas dessa revolução farmacológica. De outra forma, o medicamento fica restrito a uma pequena parcela da população por conta de seu alto preço.



Referências

- AGUILAR-SHEA AL, MEMBRILLA MD JA, DIAZ-DE-TERAN J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022 Feb;54(2):102208, 2021.
- AKGOR MC, VURALLI D, SUCU DH, GOKCE S, TASDELEN B, GULTEKIN F, BOLAY H. Distinct Food Triggers for Migraine, Medication Overuse Headache and Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 12;12(20):6488; 2023.
- AMOOZEGAR F. Depression comorbidity in migraine. *Int Rev Psychiatry*;29(5):504-515; 2017. ASHINA M, COHEN JM, GALIC M, CAMPOS VR, BARASH S, NING X, KESSLER Y, JANKA L, DIENER HC. Efficacy and safety of Fremanezumabein patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 10;22(1):68, 2021.
- BIGAL ME, WALTER S, RAPOPORT AM. Fremanezumabeas a preventive treatment for episodic and chronic migraine. *Expert Rev Neurother*;19(8):719-728. 2019
- BRASIL, Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. *Arq Neuropsiquiatr*. Vol: 60(1) Págs: 159-169, 2022.
- BRASIL, NATJUS, Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário. Nota Técnica. Processo: 0702228-75.2023.8.07.0018. 24 págs., 2023. Disponível em: <<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/2126.pdf>> Acesso em: 01.05.2024.
- BRASIL, Ministério da Saúde, RENAME, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, 7º edição, 254 págs., 2010. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/renome_2010.pdf> Acesso em: 01.05.2024.
- CABRAL DS, MARTINS ALMS, MOTTA GM, SOLANO LF, A systematic review on monoclonal antibodies in migraine prophylaxis, *Brazilian Journal of Health Review*, v.4, n.2, p. 8412-8426, 2021.
- COHEN JM, DODICK DW, YANG R, NEWMAN LC, LI T, AYCARDI E, BIGAL ME. Fremanezumabeas Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache*;57(9):1375-1384. 2017.
- COHEN JM, NING X, KESSLER Y, RASAMOELISOLO M, CAMPOS VR, SEMINERIO MJ, KRASENBAUM LJ, SHEN H, STRATTON J. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *J Headache Pain*. 7;22(1):3, 2021.
- COLMAN I, KINGSBURY M, SAREEN J, BOLTON J, WALRAVEN C. Migraine headache and risk of self-harm and suicide: A population-based study in Ontario, Canada. *Headache*. 56(1):132-40, 2016.
- DRUGS FOR MIGRAINE. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. v. 50, n. Suppl 1, pag. S60–S64, 2023.
- DODICK DW, SILBERSTEIN SD, BIGAL ME, YEUNG PP, GOADSBY PJ, BLANKENBILLER T, GROZINSKI-WOLFF M, YANG R, MA Y, AYCARDI E. Effect of Fremanezumabe Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 319(19):1999-2008, 2018.
- FRIEDMAN LE, GELAYE B, BAIN PA, WILLIAMS MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Migraine and Suicidal Ideation. *Clin J Pain*. ;33(7):659-665, 2017.
- GOADSBY PJ, HOLLAND PR, MARTINS-OLIVEIRA M, HOFFMANN J, SCHANKIN C, AKERMAN S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*;97(2):553-622, 2017.
- HINDIYEH NA, ZHANG N, FARRAR M, BANERJEE P, LOMBARD L, AURORA SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*. 60(7):1300-1316; 2020.
- HONIGMAN A, OO HP, MACDONELL R, KERN JS. The safety and efficacy of dual biological therapy: Dupilumab and fremanezumab. *Australas J Dermatol*. 65(3):e63-e65, 2024.



INSTITUTO BUTANTAN. O que são anticorpos monoclonais e como sua tecnologia evolui para tratamentos de doenças graves? 2023. <Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/o-que-sao-anticorpos-monoclonais-e-como-sua-tecnologia-evolui-para-tratamentos-de-doencas-graves>>. Acesso em: 01 abr 2024.

KÖHLER, G., MILSTEIN, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 256, 495–497, 1975.

KOWACS F, ROESLER CAP, PIOVESAN ÉJ, SARMENTO EM, CAMPOS HC, MACIEL JA Jr, CALIA LC, BAREA LM, CICIARELLI MC, VALENÇA MM, COSTA MENM, PERES MFP, KOWACS PA,

ROCHA-FILHO PAS, SILVA-NÉTO RPD, Villa TR, Jurno ME. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 29;77(7):509-520, 2019.

LABASTIDA-RAMÍREZA, CARONNAE, GOLLIONC, STANYERE, DAPKUTE A, BRANISTED, NAGHSHINEH H, MEKSA L, CHKHITUNIDZE N, GUDADZE T, POZO-ROSICH P, BURSTEIN R,

HOFFMANN J. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain*. 11;24(1):125, 2023.

LEAVY, O. The birth of monoclonal antibodies. *Nature Immunol*. 17(1), S13, 2016.

LIONETTO L, CIPOLLA F, GUGLIELMETTI M, MARTELLETTI P. Fremanezumab for the prevention of chronic and episodic migraine. *Drugs Today (Barc)*. 55(4):265-276. 2019

MARTELLETTI P, SCHWEDT TJ, LANTERI-MINET M, QUINTANA R, CARBONI V, DIENER HC, RUIZ DE LA TORRE E, CRAVEN A, RASMUSSEN AV, EVANS S, LAFLAMME AK, FINK R, WALSH D, DUMAS P, VO P. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain*. 27;19(1):115, 2018.

MESSINA R, HUESSLER EM, PULEDDA F, HAGHDOOST F, LEBEDEVA ER, DIENER HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*, 43(3):3331024231152169, 2023.

ROBBLEE J, VANDERPLUYM J. Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date. *J Pain Res*. 22;12:2589-2595. 2019.

RUSSO AF, HAY DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 1;103(2):1565-1644, 2023.

SCHWINGSHACKL P, RUNGGER G, MANTOVAN F. Auswirkungen der Migräne auf die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. *Kinderkrankenschwester*. 35(12):463-465; 2016.

SHARMA P, JOSHI RV, PRITCHARD R, XU K, EICHER MA. Therapeutic Antibodies in Medicine. *Molecules*. 5;28(18):6438; 2023.

SIEGA M, VIANA C, OLIVEIRA B, AGNER G, ALVES L, ROCHA G, BOTELHO G. Eficácia e adesão a orientações fisioterápicas e psicológicas aplicadas em indivíduos com enxaqueca – Projeto Brasília sem Enxaqueca. *Headache Medicine*. v. 11, p.36, 2020.

SILBERSTEIN SD, DODICK DW, BIGAL ME, YEUNG PP, GOADSBY PJ, BLANKENBILLER T, GROZINSKI-WOLFF M, YANG R, MA Y, AYCARDI E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 30;377(22):2113-2122, 2017.

STEINER TJ, STOVNER LJ, JENSEN R, ULUDUZ D, KATSARAVA Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2;21(1):137, 2020.

SZKUTNIK-FIEDLER D. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug-Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs-Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*. 3;12(12):1180, 2020.



VANDERPLUYM J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumabefor preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology*. 18;91(12):e1152-e1165, 2018.

WEI H, LI Y, LEI H, REN J. Associations of migraines with suicide ideation or attempts: A meta-analysis. *Front Public Health*. 24;11:1140682, 2023.

WINNER PK, SPIERINGS ELH, YEUNG PP, AYCARDI E, BLANKENBILLER T, GROZINSKI-WOLFF M, YANG R, MA Y. Early Onset of Efficacy With Fremanezumabefor the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache*. 59(10):1743-1752, 2019.

ZHU Y, LIU Y, ZHAO J, HAN Q, LIU L, SHEN X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*;39(12):2097-2106. 2018.

Agradecimento

Agradeço a Dra. Olga Chagas. Quando me disse que iria diminuir minha enxaqueca em 70% eu cheguei em casa e chorei.