Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Anticorpos monoclonais anti-CGRP na prevenção da migrânea

Monoclonal anti-CGRP antibodies in migraine prevention

Anticuerpos monoclonales anti-CGRP en la prevención de la migraña

Pedro Lucas Alves Albuquerque[1], Renata Fernandes Fialho Cantarelli[1], Priscila de Vasconcelos Silva[1], Mário Augusto Gonçalves Ferreira[1], Maria da Conceição de Albuquerque Cordeiro Serra[1], Lucas Cantarelli de Carvalho[1], Lara Carine Henrique Freire[1], Camila Fernanda Santos Almeida[1], Alexandra Ferreira Silvestre[1], Siulan Maria Soares Mollgaard[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar a eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais anti-CGRP na prevenção da migrânea episódica e crônica, considerando seus efeitos sobre frequência das crises, uso de medicação aguda, incapacidade e qualidade de vida. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane Library. A pergunta norteadora foi estruturada pela estratégia PICO, incluindo pacientes adultos com migrânea episódica ou crônica, uso de erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe ou eptinezumabe, comparação com placebo ou tratamentos preventivos convencionais, e desfechos clínicos, funcionais e de segurança. Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra, resultando em 16 estudos selecionados. **Resultados:** Os anticorpos anti-CGRP reduziram dias mensais de migrânea e cefaleia, aumentaram taxas de resposta clínica, diminuíram o uso de medicação aguda e melhoraram desfechos funcionais. Os eventos adversos mais frequentes foram reações no local de aplicação, nasofaringite, fadiga e constipação. **Considerações finais:** Os anticorpos anti-CGRP apresentam evidências favoráveis para a prevenção da migrânea e perfil de segurança aceitável nos estudos analisados, embora sejam necessários acompanhamentos prolongados em populações especiais.

Palavras-chave: Migrânea, Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, Anticorpos monoclonais.

ABSTRACT

Objective: To analyze the efficacy and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies for the prevention of episodic and chronic migraine, considering their effects on attack frequency, acute medication use, disability and quality of life. **Methods:** This is an integrative literature review with a descriptive design and qualitative approach, conducted in PubMed, Virtual Health Library and Cochrane Library databases. The guiding question was structured according to the PICO strategy, including adult patients with episodic or chronic migraine, use of erenumab, fremanezumab, galcanezumab or eptinezumab, comparison with placebo or conventional preventive treatments, and clinical, functional and safety outcomes. Full-text original articles were included, resulting in 16 selected studies. **Results:** Anti-CGRP antibodies reduced monthly migraine and headache days, increased clinical response rates, decreased acute medication use and improved functional outcomes. The most frequent adverse events were injection-site reactions, nasopharyngitis, fatigue and constipation. **Final considerations:** Anti-CGRP antibodies show favorable evidence for migraine prevention and an acceptable safety profile in the studies analyzed, although longer follow-up in special populations is required.

Keywords: Migraine, Calcitonin gene-related peptide, Monoclonal antibodies.

[1] Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, Jaboatão dos Guararapes – PE.

SUBMETIDO EM: 6/2026 | **ACEITO EM: 7/2026** | **PUBLICADO EM: 8/2026**

RESUMEN

Objetivo: Analizar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en la prevención de la migraña episódica y crónica, considerando sus efectos sobre la frecuencia de las crisis, el uso de medicación aguda, la discapacidad y la calidad de vida. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, de carácter descriptivo y enfoque cualitativo, realizada en PubMed, Biblioteca Virtual en Salud y Cochrane Library. La pregunta orientadora fue estructurada mediante la estrategia PICO, incluyendo pacientes adultos con migraña episódica o crónica, uso de erenumab, fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab, comparación con placebo o tratamientos preventivos convencionales, y desenlaces clínicos, funcionales y de seguridad. Se incluyeron artículos originales disponibles en texto completo, con 16 estudios seleccionados. **Resultados:** Los anticuerpos anti-CGRP redujeron los días mensuales de migraña y cefalea, aumentaron las tasas de respuesta clínica, disminuyeron el uso de medicación aguda y mejoraron desenlaces funcionales. Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones en el sitio de aplicación, nasofaringitis, fatiga y estreñimiento. **Consideraciones finales:** Los anticuerpos anti-CGRP presentan evidencia favorable para la prevención de la migraña y un perfil de seguridad aceptable en los estudios analizados, aunque se requieren seguimientos prolongados en poblaciones especiales.

Palabras clave: Migraña, Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, Anticuerpos monoclonales.

INTRODUÇÃO

A cefaleia corresponde a uma manifestação clínica caracterizada por dor localizada em qualquer região da cabeça, podendo ocorrer como condição primária ou secundária a outras doenças. Entre as cefaleias primárias, a migrânea apresenta maior relevância clínica por seu caráter recorrente, intensidade variável e associação com sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e, em alguns pacientes, aura. Embora a dor seja o sintoma mais evidente, a migrânea envolve alterações neurológicas e funcionais que interferem nas atividades diárias, no desempenho ocupacional e na qualidade de vida dos pacientes (BARNES S, et al., 2025; PAVELIC AR, et al., 2022).

A migrânea pode ser classificada conforme a frequência dos episódios. A forma episódica é definida pela presença de até 14 dias de cefaleia ou migrânea por mês, enquanto a forma crônica corresponde à ocorrência de pelo menos 15 dias de cefaleia por mês, por mais de três meses, com pelo menos oito dias apresentando características migranosas. Essa distinção é importante porque a migrânea crônica costuma apresentar maior impacto funcional, maior uso de medicações agudas e maior associação com comorbidades, como ansiedade, depressão e cefaleia por uso excessivo de medicamentos (BARNES S, et al., 2025; IANNONE LF, et al., 2022; YU S, et al., 2023).

O tratamento da migrânea envolve medidas não farmacológicas, tratamento das crises e terapias preventivas. Tradicionalmente, a profilaxia foi realizada com medicamentos desenvolvidos para outras condições clínicas, como antidepressivos, antiepilépticos, anti-hipertensivos e toxina botulínica tipo A. Apesar de úteis em parte dos pacientes, essas opções podem apresentar limitações relacionadas à tolerabilidade, contraindicações, resposta insuficiente e baixa adesão. Nesse contexto, a busca por terapias direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea favoreceu o desenvolvimento de medicamentos específicos para prevenção da doença (BARNES S, et al., 2025; PAVELIC AR, et al., 2022; POZO-ROSICH P, et al., 2024).

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um neuropeptídeo envolvido na fisiopatologia da migrânea, especialmente por sua participação no sistema trigeminovascular, na transmissão nociceptiva e em mecanismos vasculares associados às crises. As terapias direcionadas ao CGRP incluem anticorpos monoclonais contra o próprio ligante CGRP ou contra seu receptor. O erenumabe atua sobre o receptor de CGRP, enquanto galcanezumabe, fremanezumabe e eptinezumabe se ligam ao peptídeo CGRP. Esses fármacos diferem dos preventivos orais tradicionais por terem alvo terapêutico específico e por serem administrados em intervalos mensais ou trimestrais, por via subcutânea ou intravenosa (BARNES S, et al., 2025; ELLER MT, et al., 2025; ORLANDO B, et al., 2024).

Apesar dos benefícios descritos, a utilização dos anticorpos anti-CGRP ainda exige análise de aspectos relacionados à segurança, persistência terapêutica, custo, acesso e desempenho em populações especiais. Reações no local de aplicação, constipação, nasofaringite, fadiga e infecções de vias aéreas superiores estão entre os eventos adversos relatados, enquanto a segurança cardiovascular em pacientes com fatores de risco ou doença vascular estabelecida permanece tema de acompanhamento (PAVELIC AR, et al., 2022; ORLANDO B, et al., 2024; ELLER MT, et al., 2025).

Dessa forma, o objetivo deste estudo consiste em analisar a eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais anti-CGRP na prevenção da migrânea episódica e crônica, considerando seus efeitos sobre redução de crises, uso de medicação aguda, funcionalidade, qualidade de vida e eventos adversos.

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, fundamentada no método proposto por Souza MT, et al. (2010), que compreende seis etapas metodológicas: definição da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da síntese do conhecimento.

A elaboração da pergunta norteadora foi orientada pela estratégia PICO. Considerou-se como população (P) pacientes adultos com migrânea episódica ou migrânea crônica; a intervenção (I) correspondeu ao uso de anticorpos monoclonais direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) ou ao seu receptor, incluindo erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe; a comparação (C) foi estabelecida com placebo, preventivos orais convencionais, topiramato ou outras estratégias preventivas; e os desfechos (O) compreenderam redução dos dias mensais de migrânea, redução dos dias mensais de cefaleia, taxa de resposta igual ou superior a 50%, uso de medicação aguda, incapacidade relacionada à migrânea, qualidade de vida, segurança, eventos adversos e descontinuação terapêutica. A partir desses elementos, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: “Em pacientes adultos com migrânea episódica ou crônica, o uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP reduz a frequência das crises e apresenta segurança favorável em comparação ao placebo ou a outros tratamentos preventivos?”

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library, no período de maio a junho de 2026. Foram utilizados Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos livres relacionados ao tema, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

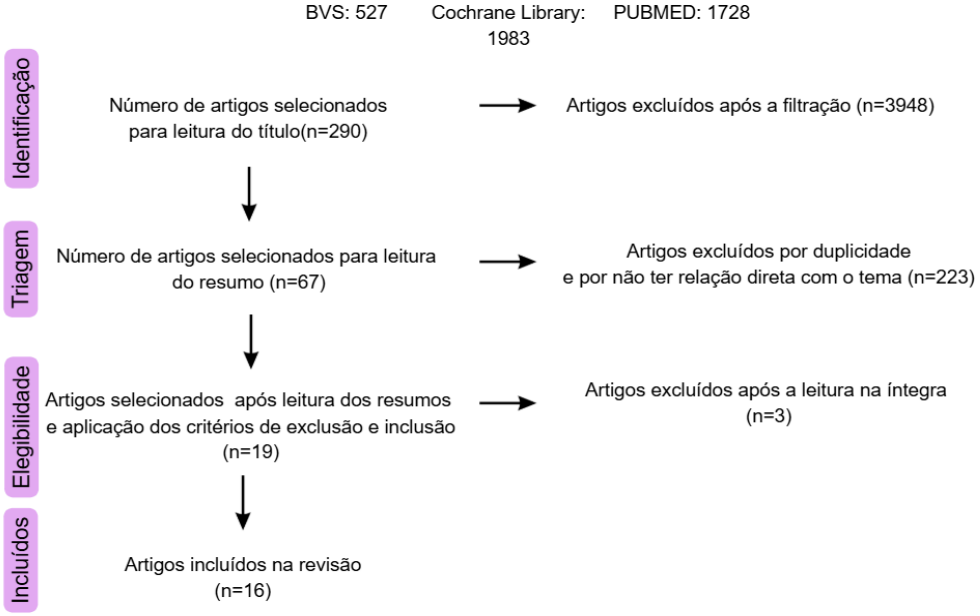
Os termos empregados incluíram “migraine”, “migraine disorders”, “episodic migraine”, “chronic migraine”, “migraine prevention”, “migraine prophylaxis”, “calcitonin gene-related peptide”, “CGRP”, “CGRP monoclonal antibody”, “anti-CGRP”, “CGRP receptor antibody”, “erenumab”, “fremanezumab”, “galcanezumab”, “eptinezumab”, “monthly migraine days”, “monthly headache days”, “50% responder rate”, “acute medication use”, “quality of life”, “HIT-6”, “MIDAS”, “safety”, “adverse events”, “tolerability” e “long-term safety”. A estratégia de busca foi estruturada da seguinte forma: (“migraine” OR “migraine disorders” OR “episodic migraine” OR “chronic migraine”) AND (“CGRP” OR “calcitonin gene-related peptide” OR “CGRP monoclonal antibody” OR “anti-CGRP” OR “CGRP receptor antibody” OR “erenumab” OR “fremanezumab” OR “galcanezumab” OR “eptinezumab”) AND (“monthly migraine days” OR “monthly headache days” OR “50% responder rate” OR “acute medication use” OR “quality of life” OR “safety” OR “adverse events” OR “long-term safety”).

A seleção dos estudos seguiu as diretrizes PRISMA. Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra e redigidos em português, inglês ou espanhol. Foram considerados elegíveis estudos com placebo, comparador ativo ou estratégias preventivas convencionais que abordassem a eficácia, segurança, tolerabilidade ou impacto funcional dos anticorpos monoclonais anti-CGRP na prevenção da migrânea episódica ou crônica. Excluíram-se estudos duplicados, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, comentários, cartas ao editor, relatos de caso, estudos pré-clínicos, publicações sem dados específicos para migrânea, estudos sobre cefaleias primárias não migranosas, estudos sobre gepants sem avaliação de anticorpos monoclonais e artigos que não respondiam à pergunta norteadora. Não foi estabelecido recorte temporal para a publicação dos estudos, de modo a ampliar a identificação dos ensaios relacionados aos anticorpos monoclonais anti-CGRP.

A triagem foi realizada por três revisores independentes, mediante leitura de títulos, resumos e textos completos. Nos casos de divergência entre os revisores, a decisão final foi estabelecida por um quarto avaliador. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 16 estudos atenderam aos objetivos da revisão e compuseram a amostra final. O processo metodológico está ilustrado na **Figura 1**.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada conforme o delineamento e o resultado analisado em cada publicação. Para os ensaios clínicos randomizados, incluindo estudos duplo-cegos, abertos com comparador ativo e análises derivadas de ensaios randomizados, utilizou-se a ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2). Foram considerados os domínios relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções propostas, aos dados incompletos, à mensuração dos desfechos e à seleção dos resultados reportados. Para os componentes não randomizados das extensões abertas, empregou-se a ferramenta ROBINS-I, considerando fatores de confusão, seleção dos participantes, classificação das intervenções, dados incompletos, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Albuquerque PLA, et al., 2026.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 16 estudos publicados entre 2017 e 2025 compuseram a amostra final. Foram avaliados erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe em pacientes com migrânea episódica ou crônica. Predominaram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, além de um estudo randomizado aberto com comparador ativo, uma análise pós hoc e uma análise secundária com extensão aberta. As características individuais das publicações estão apresentadas no **Quadro 1**.

Eficácia na migrânea episódica

Na migrânea episódica, os quatro anticorpos avaliados reduziram os dias mensais de migrânea em comparação ao placebo. O erenumabe também apresentou maiores taxas de resposta igual ou superior a 50%, enquanto galcanezumabe, fremanezumabe e eptinezumabe mantiveram efeito preventivo em diferentes doses e intervalos de administração. Para galcanezumabe, os esquemas de 120 mg e 240 mg produziram resultados próximos, e o fremanezumabe apresentou eficácia tanto na administração mensal quanto na trimestral (GOADSBY PJ, et al., 2017; DODICK DW, et al., 2018; SKLJAREVSKI V, et al., 2018; STAUFFER VL, et al., 2018; ASHINA M, et al., 2020).

Eficácia na migrânea crônica

Na migrânea crônica, fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe reduziram os dias mensais de cefaleia ou migrânea. Os esquemas mensal e trimestral de fremanezumabe apresentaram resultados semelhantes, assim como as doses de 120 mg e 240 mg de galcanezumabe. O eptinezumabe nas doses de 100 mg e 300 mg também foi superior ao placebo, sem diferença ampla entre os dois regimes avaliados (SILBERSTEIN SD, et al., 2017; DETKE HC, et al., 2018; LIPTON RB, et al., 2020).

Falha terapêutica prévia

Nos pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a duas a quatro classes preventivas, fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe reduziram a frequência mensal da migrânea em relação ao placebo. O efeito foi observado em participantes com formas episódicas e crônicas, incluindo populações submetidas previamente a antidepressivos, anticonvulsivantes, betabloqueadores e outros preventivos convencionais (FERRARI MD, et al., 2019; MULLENERS WM, et al., 2020; ASHINA M, et al., 2022).

Impacto funcional e qualidade de vida

O erenumabe apresentou maior permanência terapêutica, redução dos dias mensais de migrânea e menor descontinuação por eventos adversos quando comparado aos preventivos orais inespecíficos. Na comparação com topiramato, também foram observadas maiores reduções no HIT-6 e melhora nos componentes físico e mental do SF-36. Entre pacientes com migrânea e transtorno depressivo maior, o fremanezumabe reduziu os dias mensais de migrânea e os escores de sintomas depressivos durante o período de tratamento (POZO-ROSICH P, et al., 2024; REUTER U, et al., 2024; LIPTON RB, et al., 2025).

Uso de medicação aguda

O galcanezumabe reduziu os dias de utilização de medicamentos agudos e a proporção de pacientes que preenchiam critérios para uso excessivo dessas terapias. A diminuição foi mantida durante a extensão aberta do tratamento. Por outro lado, em pacientes com migrânea crônica e cefaleia por uso excessivo de medicação, o eptinezumabe apresentou diferença numérica favorável, mas não alcançou significância estatística no desfecho primário (TOBIN JA, et al., 2022; YU S, et al., 2023).

Segurança e tolerabilidade

Os eventos adversos mais frequentes foram reações no local de aplicação, nasofaringite, infecções de vias aéreas superiores, fadiga e constipação. As taxas de eventos adversos graves e de interrupção do tratamento foram reduzidas na maioria dos ensaios. Nas comparações ativas, a descontinuação por eventos adversos foi menos frequente com erenumabe do que com os preventivos orais convencionais. Não foram identificados novos sinais de segurança nos estudos realizados em pacientes com falha terapêutica, uso

Dos 16 estudos incluídos, 13 apresentaram delineamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Nesses estudos, a avaliação pela ferramenta RoB 2 apontou predomínio de baixo risco de viés, principalmente nos domínios relacionados à randomização, ao mascaramento das intervenções e à mensuração dos desfechos. A utilização de diários eletrônicos e de instrumentos validados, como HIT-6, MIDAS e escalas de qualidade de vida, também favoreceu a padronização dos resultados. Algumas preocupações foram identificadas em relação a dados incompletos e perdas durante períodos de extensão.

Nos três estudos avaliados pela ROBINS-I, as principais limitações estiveram relacionadas à ausência de mascaramento, à seleção dos participantes e à natureza secundária ou pós hoc das análises. A dependência de dados provenientes de ensaios originais também restringiu a independência metodológica dessas publicações.

Quadro 1 - Artigos selecionados para o estudo.

Autor e ano	Metodologia e amostra	Principais resultados	Conclusão	Avaliação metodológica
Ashina M, et al., 2020.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 888 adultos com migrânea episódica.	O eptinezumabe 100 mg e 300 mg reduziu os dias mensais de migrânea em 3,9 e 4,3 dias, respectivamente, em comparação a 3,2 dias no placebo.	O eptinezumabe apresentou eficácia e tolerabilidade na prevenção da migrânea episódica.	RoB 2: baixo risco de viés. Randomização, mascaramento e comparação com placebo adequados; desfecho previamente definido e mensurado por diário eletrônico. As perdas não comprometeram substancialmente o desfecho primário.
Ashina M, et al., 2022.	Ensaio clínico fase 3b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 891 pacientes com migrânea episódica ou crônica e falha prévia a duas a quatro classes preventivas.	A redução dos dias mensais de migrânea foi de 4,8 dias com 100 mg e 5,3 dias com 300 mg, em comparação a 2,1 dias no placebo.	O eptinezumabe apresentou eficácia em pacientes com falha a tratamentos preventivos anteriores.	RoB 2: baixo risco de viés no período controlado. Houve randomização centralizada, mascaramento e avaliação padronizada dos dias de migrânea. A extensão após o período controlado apresenta menor força comparativa pela retirada do placebo.
Detke HC, et al., 2018.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 1.113 pacientes com migrânea crônica, seguido de extensão aberta.	O galcanezumabe 120 mg e 240 mg reduziu os dias mensais de cefaleia migranosa em 4,8 e 4,6 dias, respectivamente, contra 2,7 dias no placebo.	O galcanezumabe foi superior ao placebo na migrânea crônica e apresentou tolerabilidade adequada.	RoB 2: baixo risco de viés para o período duplo-cego. O estudo apresentou randomização, mascaramento, comparabilidade basal e mensuração padronizada. A extensão aberta apresenta possibilidade de viés por perdas e ausência de comparador.
Dodick DW, et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 875 pacientes com migrânea episódica.	O fremanezumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 1,5 dia no esquema mensal e 1,3 dia no esquema trimestral em relação ao placebo.	Os dois regimes de fremanezumabe foram eficazes na prevenção da migrânea episódica.	RoB 2: baixo risco de viés. A alocação aleatória, o mascaramento e o uso de placebo limitaram desvios da intervenção. Houve elevada taxa de conclusão e análise compatível com o princípio de intenção de tratar.
Ferrari MD, et al., 2019.	Ensaio clínico fase 3b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 838 pacientes com migrânea episódica ou crônica e falha prévia a duas a quatro classes preventivas.	A redução dos dias mensais de migrânea foi de 3,7 dias no esquema trimestral e 4,1 dias no mensal, em comparação a 0,6 dia no placebo.	O fremanezumabe foi eficaz e bem tolerado em pacientes com histórico de falha terapêutica.	RoB 2: baixo risco de viés. Foram empregados randomização, mascaramento, grupos comparáveis e desfecho primário previamente especificado. A curta duração do período controlado restringe a avaliação prolongada, mas não compromete o resultado principal.
Goadsby PJ, et al., 2017.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 955 pacientes com migrânea episódica.	Os dias mensais de migrânea reduziram 3,2 dias com 70 mg e 3,7 dias com 140 mg, contra 1,8 dia no placebo. A resposta ≥50% ocorreu em 43,3%, 50,0% e 26,6%, respectivamente.	O erenumabe reduziu a frequência da migrânea episódica e apresentou segurança semelhante à do placebo.	RoB 2: baixo risco de viés. O ensaio apresentou alocação aleatória, duplo mascaramento, análise dos grupos originalmente atribuídos e avaliação padronizada dos desfechos clínicos.

Autor e ano	Metodologia e amostra	Principais resultados	Conclusão	Avaliação metodológica
Lipton RB, et al., 2020.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 1.072 pacientes com migrânea crônica.	A redução dos dias mensais de migrânea foi de 7,7 dias com 100 mg e 8,2 dias com 300 mg, em comparação a 5,6 dias no placebo.	O eptinezumabe reduziu os dias mensais de migrânea e apresentou perfil de segurança aceitável.	RoB 2: baixo risco de viés. Randomização, mascaramento e infusões placebo equivalentes reduziram vieses de desempenho e mensuração. Os desfechos foram previamente definidos e registrados por diário eletrônico.
Lipton RB, et al., 2025.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 353 pacientes com migrânea e transtorno depressivo maior, seguido de extensão aberta.	O fremanezumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 5,1 dias, contra 2,9 dias no placebo, além de reduzir escores depressivos.	O fremanezumabe apresentou benefício sobre a migrânea e os sintomas depressivos, sem novos sinais de segurança.	RoB 2: baixo risco de viés no período duplo-cego. A randomização e o mascaramento foram adequados, com emprego de escalas validadas. A extensão aberta apresenta algumas preocupações relacionadas à ausência de placebo e às perdas de seguimento.
Mulleners, WM, et al., 2020.	Ensaio clínico fase 3b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 462 pacientes com migrânea episódica ou crônica e falha prévia a duas a quatro categorias preventivas.	O galcanezumabe reduziu os dias mensais de cefaleia migranosa e aumentou as taxas de resposta em relação ao placebo.	O galcanezumabe foi eficaz e bem tolerado após falha a múltiplos tratamentos preventivos.	RoB 2: baixo risco de viés. O desenho randomizado e duplo-cego, a utilização de placebo e a definição prévia dos desfechos reduziram vieses de seleção, mensuração e relato.
Pozo-Rosich P, et al., 2024.	Ensaio clínico fase 4, randomizado, aberto e ativo-controlado, com 621 pacientes com migrânea episódica e falha prévia a um ou dois preventivos.	O desfecho primário ocorreu em 56,2% dos pacientes com erenumabe e 16,8% com preventivos orais. A redução média dos dias mensais de migrânea foi de 4,32 versus 2,65 dias.	O uso precoce de erenumabe apresentou maior eficácia, permanência terapêutica e tolerabilidade.	RoB 2: algumas preocupações. A randomização e o uso de diário eletrônico reduziram o risco de seleção e mensuração; entretanto, a ausência de mascaramento, a escolha do preventivo oral pelo médico, as trocas terapêuticas e o desfecho composto podem ter influenciado o comportamento e a permanência dos participantes.
Reuter U, et al., 2024.	Análise pós hoc do ensaio randomizado, duplo-cego, double-dummy e ativo-controlado HER-MES, com 777 pacientes com migrânea episódica ou crônica.	O erenumabe promoveu maior redução no HIT-6 do que o topiramato, com queda de 10,88 versus 7,72 pontos, além de maior melhora no SF-36.	O erenumabe apresentou maior melhora do impacto funcional e da qualidade de vida.	RoB 2: algumas preocupações. O ensaio original apresentou randomização e mascaramento adequados; contudo, a natureza pós hoc, a análise de participantes que completaram o tratamento e a seleção de desfechos relatados pelos pacientes aumentam a possibilidade de viés de seleção e relato.

Autor e ano	Metodologia e amostra	Principais resultados	Conclusão	Avaliação metodológica
Silberstein SD, et al., 2017.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 1.130 pacientes com migrânea crônica.	O fremanezumabe reduziu os dias mensais de cefaleia em 4,3 dias no esquema trimestral e 4,6 dias no mensal, contra 2,5 dias no placebo.	O fremanezumabe reduziu a frequência de cefaleia na migrânea crônica.	RoB 2: baixo risco de viés. A sequência de randomização, o mascaramento e o controle por placebo foram adequados. O desfecho foi previamente especificado e analisado na população randomizada.
Skljarevski V, et al., 2018.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 915 pacientes com migrânea episódica.	O galcanezumabe 120 mg e 240 mg reduziu os dias mensais de cefaleia migranosa em 4,3 e 4,2 dias, respectivamente, contra 2,3 dias no placebo.	O galcanezumabe foi eficaz e bem tolerado na prevenção da migrânea episódica.	RoB 2: baixo risco de viés. O estudo apresentou randomização, duplo mascaramento, comparabilidade entre os grupos e avaliação dos desfechos por instrumentos padronizados. As perdas foram tratadas por métodos estatísticos previamente definidos.
Stauffer VL, et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 858 pacientes com migrânea episódica.	O galcanezumabe 120 mg e 240 mg reduziu os dias mensais de migrânea em 4,7 e 4,6 dias, respectivamente, contra 2,8 dias no placebo.	O galcanezumabe apresentou benefício clínico e funcional, com baixa descontinuação por eventos adversos.	RoB 2: baixo risco de viés. Randomização, mascaramento e placebo foram adequados, com elevada conclusão do período terapêutico e análise por intenção de tratar. Não foram identificadas diferenças basais capazes de comprometer os resultados.
Tobin JA, et al., 2022.	Análise secundária do ensaio REGAIN, com período randomizado e duplo-cego de três meses, seguido de extensão aberta de nove meses.	O uso excessivo de medicação aguda caiu para 33% nos grupos galcanezumabe, contra 46% no placebo. No 12º mês, variou entre 16,3% e 22,6%.	O galcanezumabe reduziu o uso de medicação aguda e a utilização de recursos em saúde.	RoB 2: baixo risco no período randomizado; ROBINS-I: risco moderado na extensão aberta. A análise foi secundária, o período controlado durou apenas três meses e não houve comparador na extensão. O período de recordação dos recursos de saúde foi diferente antes e após a intervenção, aumentando o risco de mensuração e reduzindo a generalização.
Yu S, et al., 2023.	Ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 193 pacientes com migrânea crônica e cefaleia por uso excessivo de medicação.	O eptinezumabe apresentou redução numérica dos dias mensais de migrânea, mas o desfecho primário não alcançou significância estatística.	O estudo não confirmou superioridade no desfecho primário e não identificou novos sinais de segurança.	RoB 2: baixo risco de viés, com limitação de precisão. A randomização, o mascaramento e a mensuração foram adequados. Entretanto, a amostra reduzida, o cálculo baseado em diferença terapêutica elevada e a exclusão de pacientes com falha prévia a anti-CGRP ou doença cardiovascular limitaram o poder estatístico e a generalização.

Fonte: Albuquerque PLA, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A migrânea é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises recorrentes de cefaleia, sintomas autonômicos e alterações sensoriais, com repercussões sobre funcionalidade e qualidade de vida. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) participa da ativação do sistema trigeminovascular, da vasodilatação meníngea e da sensibilização nociceptiva. Os anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP ou ao seu receptor foram desenvolvidos especificamente para essa via, diferentemente dos preventivos orais tradicionalmente empregados a partir de indicações neurológicas, cardiovasculares ou psiquiátricas distintas. O erenumabe bloqueia o receptor de CGRP, enquanto fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe neutralizam o ligante, permitindo esquemas mensais ou trimestrais por via subcutânea ou intravenosa (GOADSBY PJ, et al., 2017; SILBERSTEIN SD, et al., 2017; ASHINA M, et al., 2020).

Na migrânea episódica, o erenumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 3,2 dias com 70 mg e 3,7 dias com 140 mg, contra 1,8 dia com placebo; a resposta igual ou superior a 50% ocorreu em 43,3%, 50,0% e 26,6%, respectivamente. O galcanezumabe também apresentou reduções superiores ao placebo nos estudos EVOLVE, sem diferença relevante entre 120 mg e 240 mg. Além disso, o fremanezumabe foi eficaz nos esquemas mensal e trimestral, enquanto o eptinezumabe apresentou benefício com administração intravenosa a cada 12 semanas. A proximidade entre doses e intervalos distintos indica que o aumento posológico nem sempre produz ganho clínico proporcional, devendo a escolha considerar via de administração, tolerabilidade, custo, disponibilidade e preferência do paciente (GOADSBY PJ, et al., 2017; DODICK DW, et al., 2018; SKLJAREVSKI V, et al., 2018; STAUFFER VL, et al., 2018; ASHINA M, et al., 2020).

Na migrânea crônica, o fremanezumabe reduziu os dias mensais de cefaleia em 4,3 dias no esquema trimestral e 4,6 dias no mensal, contra 2,5 dias no placebo, com resposta igual ou superior a 50% em 38%, 41% e 18% dos participantes. O galcanezumabe também reduziu os dias mensais de cefaleia migranosa, sem vantagem da dose de 240 mg sobre 120 mg. Por sua vez, o eptinezumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 7,7 e 8,2 dias com 100 mg e 300 mg, contra 5,6 dias no placebo. Embora a resposta placebo tenha sido elevada, as diferenças permaneceram estatisticamente significativas. Dessa forma, os três anticorpos apresentaram efeito preventivo em pacientes com maior frequência basal de cefaleia e maior comprometimento funcional (SILBERSTEIN SD, et al., 2017; DETKE HC, et al., 2018; LIPTON RB, et al., 2020).

Entre pacientes com falha prévia a duas a quatro classes preventivas, o fremanezumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 3,7 dias no esquema trimestral e 4,1 dias no mensal, contra 0,6 dia no placebo. O eptinezumabe apresentou reduções de 4,8 e 5,3 dias com 100 mg e 300 mg, em comparação a 2,1 dias no placebo, enquanto o galcanezumabe também apresentou superioridade após falha a múltiplas categorias preventivas. Esse perfil populacional reúne pacientes com resposta insuficiente, contraindicação ou intolerância a betabloqueadores, antidepressivos, anticonvulsivantes e outros tratamentos convencionais. Consequentemente, a atuação sobre a via do CGRP amplia as possibilidades terapêuticas após insucesso com medicamentos inespecíficos, sem exigir associação direta entre o mecanismo do tratamento anterior e a resposta ao anticorpo (FERRARI MD, et al., 2019; MULLENERS WM, et al., 2020; ASHINA M, et al., 2022).

Nas comparações ativas, o erenumabe apresentou maior permanência associada à resposta clínica do que os preventivos orais inespecíficos. O desfecho composto de permanência no tratamento e redução igual ou superior a 50% dos dias mensais de migrânea ocorreu em 56,2% dos pacientes com erenumabe e 16,8% daqueles tratados com preventivos orais. Além disso, a descontinuação por eventos adversos foi de 2,9% e 23,3%, respectivamente. Em comparação ao topiramato, o erenumabe produziu maior redução no HIT-6 e melhora nos componentes físico e mental do SF-36. Entretanto, o desenho aberto de uma das comparações e a natureza pós hoc da outra exigem cautela, pois conhecimento da intervenção, trocas terapêuticas e seleção de participantes podem influenciar permanência, satisfação e desfechos autorreferidos (POZO-ROSICH P, et al., 2024; REUTER U, et al., 2024). Além da frequência das crises, a redução do uso de medicação aguda representa um componente clínico importante. Com galcanezumabe, a proporção de pacientes com uso excessivo dessas terapias caiu para 33% no terceiro mês, contra 46% no placebo, e permaneceu entre 16,3% e 22,6% no 12º mês. A menor exposição a analgésicos, triptanos e outros fármacos

abortivos pode reduzir a manutenção da cefaleia por uso excessivo e a utilização de recursos assistenciais. Contudo, a extensão aberta de nove meses não manteve comparador, e parte dos desfechos relacionados ao consumo de recursos foi obtida por recordação retrospectiva, fatores que limitam a atribuição exclusiva das mudanças ao galcanezumabe (TOBIN JA, et al., 2022).

Por outro lado, o eptinezumabe não atingiu o desfecho primário em pacientes com migrânea crônica e cefaleia por uso excessivo de medicação. Houve diferença numérica favorável, mas sem significância estatística. A amostra reduzida e o cálculo baseado em uma diferença terapêutica elevada diminuíram a precisão da estimativa, enquanto a exclusão de pacientes previamente expostos a anticorpos anti-CGRP restringiu a generalização. Além disso, frequência de consumo, duração da doença, comorbidades e estratégias concomitantes de retirada podem modificar a resposta. Nessa população, o bloqueio do CGRP deve integrar-se ao controle do uso de medicação aguda e ao acompanhamento longitudinal, não substituindo intervenções direcionadas à retirada e à educação terapêutica (YU S, et al., 2023).

Em pacientes com migrânea e transtorno depressivo maior, o fremanezumabe reduziu os dias mensais de migrânea em 5,1 dias, contra 2,9 dias no placebo, além de reduzir os escores da Escala de Depressão de Hamilton. A coexistência das duas condições aumenta incapacidade e pode interferir na percepção de dor, adesão e funcionalidade. Entretanto, a variação dos sintomas afetivos deve ser interpretada em conjunto com a menor frequência das crises, pois o desenho não permite separar integralmente um possível efeito sobre o transtorno depressivo das repercussões decorrentes do controle da migrânea. A extensão aberta também reduz a capacidade de comparação após o período duplo-cego (LIPTON RB, et al., 2025).

Quanto à segurança, predominaram reações no local de aplicação, nasofaringite, infecções de vias aéreas superiores, fadiga e constipação. Eventos adversos graves e interrupções ocorreram em baixa frequência nos períodos controlados, e não foram identificados novos sinais entre pacientes com falha terapêutica, uso excessivo de medicação ou transtorno depressivo maior. Entretanto, a duração relativamente curta de vários ensaios reduz a capacidade de identificar eventos raros, efeitos cumulativos e alterações que dependam de exposição prolongada, especialmente quando o seguimento posterior ocorre em extensão aberta e sem placebo (GOADSBY PJ, et al., 2017; DETKE HC, et al., 2018; ASHINA M, et al., 2022; LIPTON RB, et al., 2025).

Uma limitação relevante para a avaliação da segurança cardiovascular foi a exclusão frequente de pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular recente ou instável, hipertensão não controlada e risco vascular elevado. Como o CGRP participa da vasodilatação e pode exercer função compensatória em condições isquêmicas, a ausência de aumento de eventos nos ensaios não deve ser extrapolada diretamente para essas populações. A seleção de participantes com menor risco reduz a validade externa e impede conclusões firmes sobre indivíduos com infarto prévio, acidente vascular cerebral, doença arterial significativa, fenômeno de Raynaud ou múltiplos fatores de risco. Estudos observacionais, registros farmacológicos e seguimentos prolongados devem incluir esses grupos com monitoramento padronizado de pressão arterial, eventos isquêmicos e alterações vasculares periféricas (GOADSBY PJ, et al., 2017; ASHINA M, et al., 2020; LIPTON RB, et al., 2020; ELLER MT, et al., 2025).

Em conjunto, os anticorpos monoclonais anti-CGRP reduziram a frequência das crises, o uso de medicação aguda e a incapacidade em diferentes perfis de migrânea. O benefício foi observado nas formas episódica e crônica e após falha a preventivos convencionais.

Contudo, a comparação indireta entre fármacos é limitada por diferenças de população, dose, duração, via de administração e desfechos. Ademais, análises pós hoc, extensões abertas e amostras selecionadas reduzem a comparabilidade e a generalização.

Permanecem lacunas sobre segurança em longo prazo, custo-efetividade, critérios de escolha entre anticorpos e resposta em idosos, gestantes, pacientes com doença vascular e indivíduos com múltiplas comorbidades. Estudos futuros devem priorizar comparações diretas, acompanhamento prolongado e inclusão de populações pouco representadas nos ensaios clínicos (FERRARI MD, et al., 2019; MULLENERS WM, et al., 2020; ASHINA M, et al., 2022; YU S, et al., 2023; LIPTON RB, et al., 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, pode-se considerar que os anticorpos monoclonais anti-CGRP apresentam evidências favoráveis na prevenção da migrânea episódica e crônica, com redução dos dias mensais de migrânea e cefaleia, melhora das taxas de resposta clínica, diminuição do uso de medicação aguda e impacto positivo sobre funcionalidade e qualidade de vida. O perfil de segurança mostrou-se aceitável nos estudos analisados, com eventos adversos geralmente leves a moderados, como reações no local de aplicação, nasofaringite, fadiga e constipação. Contudo, recomenda-se cautela na generalização dos achados, especialmente em populações especiais, idosos, pacientes com risco cardiovascular elevado e indivíduos com múltiplas comorbidades, sendo necessários estudos de seguimento prolongado e em condições de prática clínica real.

REFERÊNCIAS

1. ASHINA M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia, 2020; 40(3): 241–254.
2. ASHINA M, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet Neurology, 2022; 21(7): 597–607.
3. BARNES S, et al. Calcitonin gene-related peptide–targeted therapies for migraine. Australian Prescriber, 2025; 48(2): 40–46.
4. DETKE HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine. Neurology, 2018; 91(24): e2221.
5. DODICK DW, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. JAMA, 1999; 319(19): 1999.
6. FERRARI MD, 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; 394(10203): 1030–1040.
7. ELLER MT, et al. CGRP-Targeted Migraine Therapies in Patients With Vascular Risk Factors or Stroke. Neurology, 2025; 105: 2.
8. GOADSBY PJ, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. New England Journal of Medicine, 2017; 377(22): 2123–2132.
9. IANNONE LF, et al. Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. CNS Drugs, 2022; 36(2): 191–202.
10. LIPTON RB, et al. Fremanezumab for the Treatment of Patients With Migraine and Comorbid Major Depressive Disorder. JAMA Neurology, 2025.
11. LIPTON RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. Neurology, 2020; 94(13): e1365–e1377.
12. MULLENERS WM, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet Neurology, 2020; 19(10): 814–825.
13. ORLANDO B, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies: Key Lessons from Real-World Evidence. Brain Sciences, 2024; 14(9): 948–948.
14. PAVELIC AR, et al. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. Cells, 2022; 12(1): 143.
15. POZO-ROSICH P, et al. Early Use of Erenumab vs Nonspecific Oral Migraine Preventives. JAMA Neurology, 2024; 81(5): 461–461.
16. REUTER U, et al. Erenumab versus topiramate: migraine-related disability, impact and health-related quality of life. European Journal of Neurology, 2024; 31(12).
17. SILBERSTEIN SD, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine, 2017; 377(22): 2113–2122.
18. SKLJAREVSKI V, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia, 2018; 38(8): 1442–1454.
19. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, 2010; 8(1): 102–108.
20. STAUFFER VL, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. JAMA Neurology, 2018; 75(9): 1080.
21. TOBIN JÁ, et al. Reductions in acute medication use and healthcare resource utilization in patients with chronic migraine: a secondary analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of galcanezumab with open-label extension (REGAIN). Journal of Medical Economics, 2022; 25(1): 1030–1038.
22. YU S, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC neurology, 2023; 23(1): 441.