

COMPARAÇÃO ENTRE O USO DE GALCANEZUMAB E PLACEBO QUANTO À RESPOSTA NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

COMPARISON BETWEEN GALCANEZUMAB USE AND PLACEBO FOR RESPONSE IN MIGRAINE PROPHYLAXIS: A SISTEMATIC REVIEW

REBECCA GUERRA MURTA **LESTE**^{1*}, LARISSA GRINTACI PEREIRA **COSTA**¹, MARINA MATTAR DE MELO MIRANDA **SALIM**¹, JÚLIA CRISTINA PERES RODRIGUES **GOMES**¹, CAMILA SOUZA **MILANO**¹, MARIA APARECIDA **TURCI**²

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS-BH; 2. Professora Doutora, docente do Curso de Medicina da Universidade José do Rosario Vellano – UNIFENAS-BH.

* Rua Paracatu, 1437/101, Santo Agostinho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP 30180-098. rebeccaleste@uol.com.br

Recebido em 31/03/2021. Aceito para publicação em 17/05/2021

RESUMO

A migrânea é um distúrbio que representa importante causa de incapacitância, afetando 14% da população mundial. Possui etiopatogenia pouco esclarecida, tendo como hipótese a combinação de fatores neurológicos e vasculares que cursam com ataques intermitentes de cefaleia e participação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) como fator causal da enxaqueca, sendo expresso em todo sistema nervoso central. A atual terapia preventiva mostra-se pouco resolutiva, o que culminou no desenvolvimento do Galcanezumab, um anticorpo monoclonal responsável por bloquear o CGRP. Frente a isso, o presente trabalho visa comparar o Galcanezumab com o placebo no tratamento preventivo da migrânea. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos selecionados nas bases MEDLINE/Pubmed, Scielo e LILACS, por meio da pré-seleção dos artigos, análise de títulos e resumos e eliminação das duplicatas. Os oito estudos selecionados evidenciaram melhora significativa na cefaleia, independentemente da posologia da droga. Assim, observou-se melhoria da funcionalidade dos pacientes, resultando em aumento da qualidade de vida e da produtividade, com diminuição importante na frequência de crises ao mês. Conclui-se que o Galcanezumab é uma nova opção para prevenção da migrânea com boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos, implicando na melhor aceitação do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: transtornos de enxaqueca/migranosos; Galcanezumab; tratamento farmacológico; placebos; prevenção de doenças.

ABSTRACT

Migraine is a disorder that represents an important cause of disability, affecting 14% of the world population. It has a poorly understood etiopathogenesis, with the hypothesis of a combination of neurological and vascular factors that accompany intermittent headache attacks and the participation of the peptide related to the calcitonin gene (CGRP) as a causative factor of migraine that is expressed in the entire central nervous system. The current preventive therapy is not very effective, which culminated in the development of Galcanezumab, a monoclonal antibody

responsible for blocking CGRP. In view of this, the present study aims to compare Galcanezumab with placebo in the preventive treatment of migraine. For this, a systematic review of clinical trials selected on the MEDLINE / Pubmed, Scielo and LILACS databases, through pre-selection of articles, analysis of titles and abstracts and elimination of duplicates. The eight selected studies showed significant improvement in headache, regardless of the dosage of the drug. Thus, there was an improvement in the functionality of patients, resulting in an increase in quality of life and productivity, with a significant decrease in the frequency of crises per month. We concluded that Galcanezumab is a new option for the prevention of migraine with good tolerability and few adverse effects, resulting in better treatment acceptance.

KEYWORDS: migraine disorders; Galcanezumab; drug therapy; placebos; disease prevention.

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca ou migrânea é um distúrbio debilitante que inclui as formas episódica (zero a 14 dias de cefaleia por mês) e crônica (15 ou mais dias de cefaleia por mês). Ela afeta 14% da população e até 18% das mulheres^{1,2}, sendo atualmente classificada como a 19^a causa mais comum de incapacitância¹.

A fisiopatologia da migrânea ainda não está totalmente elucidada, porém é reconhecido que se caracteriza por uma combinação de alterações neurológicas e vasculares³ que podem cursar com ataques intermitentes e incapacitantes de cefaleia intensa ou moderada, com sintomas associados e características peculiares⁴. Embora não totalmente esclarecido, é sabido que o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) está envolvido como fator causal da enxaqueca, sendo amplamente expresso em todo o sistema nervoso central e periférico, atuando como um neurotransmissor sensitivo, vasodilatador e mediador da inflamação neurogênica^{5,7}.

As crises de migrânea manifestam-se por cefaleia moderada a severa, de localização fronto-temporal unilateral ou bilateral, em caráter pulsátil e/ou em

pressão, geralmente associada a náuseas, vômitos e/ou fobias e intolerâncias (à luz, ruídos intensos e/ou odores). A dor pode durar de 4 a 72 horas quando não tratada ou tratada de forma ineficaz. A frequência é bastante variável, havendo pacientes com crises diárias e outros com episódios espaçados, com dor cerca de uma vez ao mês¹. Essas características são fundamentais para se estabelecer o diagnóstico da migrânea, uma vez que este é eminentemente clínico e de exclusão. Para que possa ser estabelecido, é fundamental observar as características do quadro clínico e excluir outros distúrbios causadores de cefaleia, em virtude de não existirem marcadores biológicos para constatação da enxaqueca⁸.

Como a migrânea geralmente é incapacitante, o tratamento eficaz da doença é de suma importância. No entanto, na terapia atual preventiva, que inclui antidepressivos, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio,⁹ observam-se altas taxas de interrupção do tratamento, por falta de eficácia e/ou baixa tolerabilidade - mais da metade dos pacientes em que foram prescritos medicamentos preventivos para migrânea interromperam o seu uso por conta própria^{10,11}.

Tendo isso em vista, a criação de drogas que fossem capazes de diminuir os efeitos incapacitantes da doença e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos é essencial. Assim, diante desse cenário, o Galcanezumab foi desenvolvido, pertencendo a uma nova classe de medicamentos para a prevenção de enxaqueca. O fármaco é um anticorpo monoclonal que atua contra o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), assim, ao se ligar ao CGRP, impede sua atividade biológica, resultando em bloqueio das etapas da crise de dor nestes pacientes⁷.

Atualmente, o uso de Galcanezumab já é uma opção para a profilaxia da migrânea episódica, com melhora dos sintomas clínicos e do funcionamento diário de forma significativa, com diminuição da incapacidade em comparação com os pacientes que fizeram uso de placebo¹².

Dessa forma, considerando-se a alta prevalência da doença, o importante impacto da migrânea na qualidade de vida e a ausência de revisões sistemáticas que avaliem e comparem a eficácia e superioridade do Galcanezumab em relação ao placebo, propôs-se esse presente estudo, que tem por objetivo comparar o Galcanezumab com o placebo no tratamento preventivo da migrânea.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi vinculado à instituição Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH) e se baseou em uma revisão sistemática de ensaios clínicos. Desenvolveu-se um protocolo para elaboração do mesmo, o qual, contudo, não sofreu processo de submissão. Foi realizada uma busca sistemática de artigos, por meio dos descritores previamente selecionados nas bases MEDLINE/Pubmed, Scielo e LILACS. O string utilizado consistiu de “Migraine”

AND “Galcanezumab” AND “placebo” na base LILACS; “Migraine” AND “Galcanezumab” AND “placebo” na base Scielo; “Migraine” AND “Galcanezumab” AND “placebo” na base PUBMED. Por meio da divisão dos autores em dois grupos, caracterizando o pesquisador 1 e pesquisador 2, foi realizada a pré-seleção dos artigos, de maneira duplicata e independente, por meio da análise dos títulos e resumos, utilizando como substrato de pesquisa as bases citadas previamente. Estes passaram por um processo realizado pelos pesquisadores 1 e 2, que consistiu na eliminação de duplicatas, avaliação cuidadosa dos títulos, leitura completa dos artigos, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Assim, por meio de consenso entre os pesquisadores, foram selecionados os artigos finais.

Os critérios de inclusão aplicados consistiram de: estudos clínicos randomizados que comparam os resultados da administração de placebo com o Galcanezumab, estudos clínicos que abordassem migrânea episódica e Galcanezumab, migrânea episódica de maneira isolada da crônica, população de estudo que compreendesse adultos (18 a 65 anos), uso do artigo que teve a publicação mais recente quando em duplicata, artigos na língua inglesa e publicação do artigo entre os anos de 2018 e 2019. Tais critérios foram definidos em decorrência da população alvo compor aquela mais afetada e abordada pelos estudos, assim como pela necessidade de estudos que abordassem apenas a migrânea episódica e o uso medicamento nas crises em comparação ao placebo. Excluídos foram todos aqueles que não se enquadraram aos critérios de inclusão, ou aqueles em que era abordada apenas a migrânea crônica ou então a do tipo cluster, ausência da abordagem da migrânea episódica de maneira isolada em alguma parte do texto, artigos com foco em fatores associados à redução da migrânea, avaliação apenas da segurança do Galcanezumab, artigos baseados em estudos que não ensaios clínicos.

Os dados foram extraídos em duplicata pelo pesquisador 1 e 2, em dois momentos, de forma independente, sendo então organizados baseados em informações de acordo com autor e ano, amostra total (separada em total, controle e intervenção), perda de seguimento, intervenção e desfechos e conflitos de interesse e patrocínio.

O período de desenvolvimento do trabalho, durante o qual foi realizada pesquisa, extração de dados, redação e revisão compreendeu o tempo decorrido entre agosto a dezembro de 2019.

3. DESENVOLVIMENTO

Ao analisar as bases de dados foram encontrados, respectivamente, 26, 0 e 26 artigos nas bases MEDLINE/Pubmed, Scielo e LILACS. Após a leitura de títulos e resumos, 20 artigos foram designados para serem submetidos à análise pelos pesquisadores 1 e 2. Assim, por meio de consenso entre os mesmos e após leitura do texto completo, foram selecionados oito artigos.

Foram excluídos 12 estudos - a maioria (cinco) foi excluída pois abordava exclusivamente a migrânea crônica e/ou não abordava isoladamente aspectos sobre a migrânea. Além disso, dois artigos foram excluídos por abordar segurança e/ou tolerabilidade; um por ser revisão narrativa e não ensaio clínico; um por não delimitar a idade dos pacientes da amostra; um por abordar diferentes tipos de anticorpos monoclonais no tratamento da migrânea; um por não abordar os efeitos profiláticos do Galcanezumab e um por não comparar com o placebo.

Todos os estudos foram patrocinados pela Eli Lilly Company. Dos oito estudos selecionados que avaliam a eficácia do medicamento Galcanezumab, todos evidenciaram melhora significativa da migrânea, independente da divergência entre as amostras e os miligramas da droga utilizada.

As dosagens utilizadas variaram, em maioria, entre 120 e 240 mg^{12,13,15,16,17,18}, porém ainda foram analisados os desfechos em doses de 150 mg¹⁴ e por fim 5, 50, 120, 300 mg¹⁹. A via de administração utilizada em todos os estudos foi a injetável em subcutâneo, e em geral foram utilizados 1^{12,17,18,19} ou 2¹⁴ vezes ao mês. O tempo em que o medicamento foi utilizado pelos pacientes variou entre 3¹⁹, 6^{12,15,16,17,18}, 10¹³ e 12¹⁴ meses.

Quanto aos efeitos colaterais, três artigos não apresentaram informações sobre a ocorrência dos mesmos^{12,14,16}, enquanto que os demais abordaram os efeitos relatados de forma heterogênea. Dentre os efeitos descritos pelos pacientes, um dos mais comuns foi a ocorrência de infecções de via aérea superior^{13,19}. Também foram descritos sinais flogísticos¹⁵, dor^{15,17,19} e prurido¹⁵ no sítio de aplicação da injeção, dismenorreia e náusea¹⁹. Um dos artigos avaliados relata a presença dos efeitos adversos, contudo apenas infere a baixa incidência dos mesmos sem explicitar quais foram¹⁸.

Apesar de diferentes desfechos, todas confluem para a superioridade do Galcanezumab em comparação com o placebo na prevenção da migrânea episódica, explicitando em quatro^{12,17,18,19} dos oito artigos a melhora na funcionalidade dos pacientes sob uso do medicamento.

4. DISCUSSÃO

A partir da presente revisão sistemática, observa-se que todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados. Esses estudos estão no topo da pirâmide hierárquica de evidências científicas, ficando atrás apenas das revisões sistemáticas e metanálises. Dessa forma, tendo em vista que os estudos utilizados apresentam alto nível de evidência, a realização de uma revisão sistemática é crucial para a avaliação da efetividade das intervenções médicas, nesse caso, do Galcanezumab em comparação ao placebo.

Os estudos avaliados suportam o fato de que a migrânea é uma condição de alta e crescente prevalência entre a população economicamente ativa do mundo, sendo importante causa de redução na

capacidade funcional e laboral dos acometidos, bem como outros distúrbios debilitantes. Foi constatado que, apesar de ser uma condição conhecida e descrita em diversos estudos, ainda existe uma lacuna no que diz respeito às medicações que possam atuar de maneira preventiva, com eficácia relevante e efeitos colaterais reduzidos, possibilitando uma adesão significativa. Tendo isso em vista, os estudos selecionados tiveram por objetivo avaliar a superioridade do anticorpo monoclonal Galcanezumab em relação ao placebo no que diz respeito a profilaxia da migrânea^{12,13,14,15,16,17,18,19}.

Ao analisar os estudos feitos em adultos submetidos à medicação injetável, foi demonstrado que a utilização do Galcanezumab apresentou níveis clinicamente relevantes e respostas significativas durante o período no qual que foi administrado. No entanto, evidenciou-se, também, efeitos colaterais.

Dentre os aspectos considerados para conclusão dos desfechos, foi descrito a melhoria da funcionalidade dos pacientes, sendo muitas vezes avaliada pela pontuação MSQ Role-Function-Restrictive. Esse benefício pode ser observado em diversos âmbitos - psicológico, emocional, realização de atividades diárias e função laboral -, o que resultou em aumento da qualidade de vida. Também foi relatado aumento na produtividade, melhorias no humor e no relacionamento interpessoal. Os tratados com Galcanezumab apresentaram maior redução na incapacidade quando em comparação com os doentes tratados com placebo, assim como redução na necessidade de medicamentos que interrompessem a dor, justificando seus efeitos profiláticos.

Além disso, foi descrita uma diminuição importante na incidência do número de crises ao mês. Esse achado é de extrema importância e relevância, visto que não só reduz o número de vezes que o paciente sofre com o quadro como reduz os efeitos debilitantes da doença, gerando, por consequência, melhora na qualidade de vida e aumentando da funcionalidade.

Um aspecto importante ao avaliar o uso do Galcanezumab diz respeito aos seus efeitos colaterais, uma vez que a tolerabilidade ao medicamento é um aspecto fundamental, principalmente ao considerar que as maiores taxas de descontinuação dos medicamentos já existentes para migrânea são devido às reações adversas destes. Ao abordar os efeitos adversos, alguns artigos não apresentam essas informações de maneira explícita^{12,14,16}, subentendendo-se que estes não se enquadraram como variável de relevância para o estudo. No entanto, os demais estudos avaliados discorrem sobre as adversidades apresentadas pelos pacientes durante o uso da medicação. A ocorrência de infecção de via aérea superior^{13,19}, sinais flogísticos¹⁵, dor^{15,17,19} e prurido¹⁵ no sítio de aplicação da injeção, dismenorreia e náusea¹⁹ foram constatadas. Apesar do uso do Galcanezumab não estar isento de efeitos adversos, esses foram descritos por uma pequena porcentagem de pacientes. Além disso, muitos dos pacientes relataram que, mesmo quando presentes, as

reações eram de intensidade leve a moderada, o que não interferiu no uso e adesão.

Esses resultados mostram-se altamente relevantes uma vez que os medicamentos profiláticos já existentes apresentam baixa adesão em decorrência de seus efeitos benéficos pouco significativos e alta prevalência de efeitos colaterais. Sendo assim, pela melhora significativa na qualidade de vida e redução efetiva na incidência de crises mensais, com efeitos colaterais toleráveis e pouco expressivos, o Galcanezumab se mostra uma opção promissora na profilaxia da migrânea.

É importante ressaltar que tal revisão apresentou limitações, visto que todos os oito estudos selecionados foram patrocinados pela Eli Lilly and Company, empresa farmacêutica responsável pela criação e estudo do Galcanezumab. Assim, apesar do alto nível de evidência dos estudos utilizados, a realização dos estudos por apenas uma empresa, que possui interesses comerciais sobre o mesmo, representa um potencial viés da presente revisão sistemática. Em adição, o fármaco ainda é muito novo - foi aprovado em 2018 pelo FDA - sendo assim, a presente literatura que o tem como objeto de estudo ainda é bastante limitada.

5. CONCLUSÃO

A partir dessa revisão sistemática pode-se concluir que o Galcanezumab entra no mercado como uma promessa para prevenção da migrânea com resultados estatisticamente significantes quando comparado com o placebo, atingindo uma melhoria na funcionalidade dos pacientes em suas atividades diárias. Os resultados sugerem que o efeito da medicação tem benefício sustentado e cumulativo ao longo do tratamento, obtendo à medida do tempo uma maior efetividade do Galcanezumab na prevenção da migrânea, podendo manter o efeito por meses consecutivos, com 100% de resposta em alguns pacientes.

A principal vantagem dessa medicação é sua tolerabilidade e efeitos adversos mínimos, o que implica em uma boa aceitação para os pacientes, pois os medicamentos com a mesma finalidade no mercado induzem pouca melhora na migrânea e muitos efeitos adversos.

Apesar dos pontos positivos quanto ao medicamento, a indústria farmacêutica Eli Lilly and Company, responsável pela criação do Galcanezumab, foi a patrocinadora de todos os estudos analisados nessa revisão, o que implica em um viés de publicação importante em contrapartida aos resultados estatisticamente significativos. Além disso, por ser um remédio ainda muito recente, é importante expandir os estudos sobre o uso do Galcanezumab na profilaxia da migrânea.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Takele G, Tekle R, Martelletti P. Prevalence and burden of primary headache. *J Headache Pain*. 2008; 119–128.
- [2] Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27:193–210.
- [3] Silberstein S. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia*. 1997; 17:67-72.
- [4] Stewart W, Shechter A, Lipton R. Migraine heterogeneity, disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology*. 1994; 44:24-39.
- [5] Goadsby P. Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: migraine treatments for migraine patients. *Brain*. 2016; 139:2571-2577.
- [6] Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, Iversen H, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22(1):54-61.
- [7] Villalón C, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther*. 2009; 124(3):309-323.
- [8] Goadsby P, Edvinson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990; 28:183-187.
- [9] Blumenfeld A, Bloudek L, Becker W. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4):644-655.
- [10] Diamond S, Bigal M, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton R. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2007; 47(3):355-363.
- [11] Berger A, Bloudek L, Varon S, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012; 12(7):541-549.
- [12] Janet H, David W, Qi Z, Jeffrey N, Elizabeth L, Vladimir S, *et al.* Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. *Neurology*. 2019; 93(5).
- [13] Virginia L, Shufang W, Menelaos V, Vladimir S, Amy K, Sheena K. Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*. 2019; 59:834-847.
- [14] Peter J, David W, James M, Margaret B, Tina M, Qi Z, *et al.* Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 0:1–6.
- [15] Stefanie F, Qi Z, Virginia L, Sheena K, Miguel J. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *The Journal of Headache and Pain*. 2018; 19:121.
- [16] Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim N. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache*. 2018; 58(9):1347-1357.
- [17] Skljarevski V, Matharu M, Millen B, Ossipov M, Kim B, Yang J. 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.
- [18] Stauffer V, Dodick D, Zhang Q, Carter J, Ailani J, Conley R. Evaluation of Galcanezumab for the

Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080-1088.

- [19] Skljarevski V, Oakes T, Zhang Q, Ferguson M, Martinez J, Caompoale A, *et al.* Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(2):187-193.