

A eficácia do Galcanezumabe na profilaxia de cefaleia crônica migrânea: uma revisão integrativa

The efficacy of Galcanezumab in prophylaxis of chronic migraine headache: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv9n3-041

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 06/03/2023

Beatriz de Melo Pessoa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: beatriz.melo1099@souunit.com.br

Yasmin Nunes Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: yasmin.mach@gmail.com

Layne Xavier Sales

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: layane.x.sales@gmail.com

Manuella Nunes Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Garanhuns (FAMEG - AFYA) - Garanhuns

Endereço: Novo Heliópolis, Garanhuns - PE

E-mail: manuellaxe@outlook.com

Mateus de Souza Cavalcanti

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: mateus.cavalcanti@souunit.com.br

Carlos Eduardo Melo Granja

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. da Harmônia, Farol, Maceió - AL, CEP: 57081-350

E-mail: carlosedumelogranja@gmail.com

Amália Gabriela Oliveira Rolim Tavares

Bacharel em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000

E-mail: amaliagabrielatavares@outlook.com

Humberto de Araújo Tenório

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, S/N, Condomínio Dom Adelmo Machado,
CEP: 57038-050

E-mail: humberto.araujo@souunit.com.br

RESUMO

Introdução: A Migrânea Crônica (MC) é a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade em todo o mundo. Apesar de sua ampla prevalência, a enxaqueca é frequentemente subtratada e inadequadamente reconhecida. Atualmente, apesar das variadas opções profiláticas para migrânea crônica, pesquisas observacionais sugerem que a população com enxaqueca permanece com alto nível de prejuízo funcional. Sendo assim, visando minimizar as repercussões socioeconômicas oriundas da patologia em questão, torna-se necessário o aprofundamento constante sobre seus métodos profiláticos. No cenário atual, os anticorpos monoclonais surgem como opção para profilaxia da migrânea, dentre eles, o Galcanezumabe (GMB), escolhido neste estudo. Objetivos: Compreender a eficácia do Galcanezumab no tratamento profilático da dor de cabeça crônica, com foco no subtipo migrânea. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa de ensaios clínicos e estudos clínicos controlados e randomizados. Foi realizada uma busca sistemática de artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed utilizando “chronic migraine” AND “Galcanezumab” como descritores. Os critérios de inclusão aplicados consistiram de: estudos clínicos randomizados que avaliam os resultados da administração de Galcanezumab para o tratamento de cefaleia migrânea crônica, aplicados os filtros: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, nos últimos 5 anos Resultados: Após busca avançada na referida base de dados, foram encontrados um total de 37 resultados, sendo 32 pré-selecionados com base em seus títulos e resumos. Destes, 28 foram selecionados, após análise conjunta dos pesquisadores, para compor o estudo. Conclusão: O medicamento Galcanezumabe mostrou-se uma opção promissora no tratamento preventivo da Migrânea Crônica, com eficácia refletida na diminuição média de dias de crise e no aumento da capacidade funcional.

Palavras-chave: eficácia, galcanezumabe, migrânea crônica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Migraine (CM) is the second leading cause of years lived with disability worldwide. Despite its wide prevalence, migraine is often undertreated and

inadequately recognized. Currently, despite the various prophylactic options for chronic migraine, observational research suggests that the migraine population remains with a high level of functional impairment. Thus, in order to minimize the socioeconomic repercussions arising from this pathology, it is necessary to constantly study its prophylactic methods. In the current scenario, monoclonal antibodies have emerged as an option for migraine prophylaxis, among them, Galcanezumab (GMB), chosen in this study. Objectives: To understand the efficacy of Galcanezumab in the prophylactic treatment of chronic headache, focusing on the migraine subtype. Methods: This is an integrative review of clinical trials and randomized controlled trials. A systematic search of articles in the MEDLINE/Pubmed database using "chronic migraine" AND "Galcanezumab" as descriptors was performed. The inclusion criteria applied consisted of: randomized clinical trials evaluating the results of Galcanezumab administration for the treatment of chronic migraine headache, applied the filters: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, within the last 5 years Results: After advanced search in the aforementioned database, a total of 37 results were found, 32 of which were pre-selected based on their titles and abstracts. Of these, 28 were selected, after joint analysis by the researchers, to compose the study. Conclusion: Galcanezumab proved to be a promising option in the preventive treatment of chronic migraine, with efficacy reflected in the decrease in the average number of days of crisis and in the increase in functional capacity.

Keywords: effectiveness, galcanezumab, chronic migraine.

1 INTRODUÇÃO

A cefaleia, termo médico utilizado para dor de cabeça, é um sintoma com grande impacto social devido à alta prevalência e sua vasta forma de apresentação. Nesse contexto, Migrânea Crônica (MC), um dos tipos mais incapacitantes da doença, é citada por Ament et al. (2021) como a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade em todo o mundo, apresentando um total mundial de aproximadamente 1,04 bilhão (95% IU: 1,00-1,09 bilhão) de indivíduos com enxaqueca. Apesar de sua ampla prevalência, é frequentemente subtratada e inadequadamente reconhecida.

A MC possui um caráter comumente pulsátil unilateral, com intensidade moderada a grave, duração de 4 a 72 horas e agravada pela atividade física, acompanhada ou não de náusea e/ou vômito ou fotofobia e fonofobia. Fases prodrômica ou premonitória e pós-drômica também podem estar presentes e podem incluir fadiga, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, visão turva, bocejos e palidez e/ou aura. Sua forma crônica é caracterizada por pelo menos 15 dias de dor de cabeça por mês, dos quais pelo menos 8 são crises intensas de migrânea- o que acarreta, dentre suas inúmeras consequências, em pior qualidade de vida e maiores custos para o sistema de saúde (AMBROSINI et al., 2022). Sendo assim, visando minimizar as repercussões

socioeconômicas oriundas da patologia em questão, torna-se necessário o aprofundamento constante sobre seus métodos profiláticos.

Atualmente, apesar das variadas opções profiláticas para MC (como topiramato, propranolol ou amitriptilina), pesquisas observacionais sugerem que a população com enxaqueca permanece com alto nível de prejuízo funcional: tal fato pode ser correlacionado com a falta de adesão justificada pela eficácia e segurança/tolerabilidade inadequadas, indicando uma necessidade de expansão das pesquisas que busquem métodos seguros e eficazes e, conseqüentemente, que minimizem os impactos biopsicossociais oriundos da enxaquecas, garantindo a adesão ideal e a melhora da qualidade de vida do paciente.

No atual cenário científico, recentes pesquisas que buscam elucidar o melhor tratamento profilático para cefaleias incapacitantes (sobretudo as do tipo migrânea), têm o Galcanezumabe (GMB) como objeto de estudo: trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), inibindo sua atividade- uma alternativa para pacientes resistentes aos fármacos habituais (DETKE et al., 2018). Nesse contexto, esse trabalho busca compreender as vantagens do uso do Galcanezumab no tratamento profilático da dor de cabeça crônica, com foco no subtipo migrânea, por meio de uma revisão integrativa.

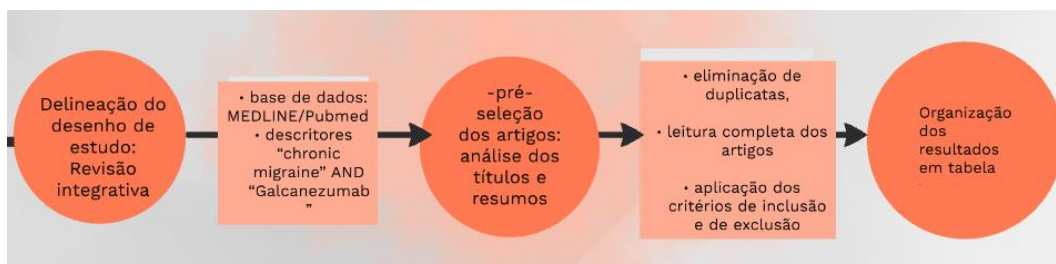
2 METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa de ensaios clínicos e estudos clínicos controlados e randomizados. Foi realizada uma busca sistemática de artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed utilizando “chronic migraine” AND “Galcanezumab” como descritores. 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 independente, por intermédio da análise dos títulos e resumos, utilizando como substrato de pesquisa a base citada 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 e aplicação dos critérios de inclusão e de 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 avaliam os resultados da administração de GMB para o tratamento de migrânea crônica, aplicados os filtros: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, nos últimos 5 anos e uso do artigo que teve a publicação mais recente quando em duplicata.

Tais critérios foram definidos em busca de estudos atuais que abordassem apenas a migrânea crônica e o uso medicamento profilático em comparação ao placebo e/ ou aos medicamentos habituais, de forma a respeitar o desenho de estudo escolhido. Foram excluídos aqueles que não se enquadraram aos critérios de inclusão, ou aqueles em que era abordada apenas a migrânea episódica ou a do tipo em salvas, ausência da abordagem da migrânea crônica de maneira isolada em alguma parte do texto, avaliação apenas da segurança do GMB, artigos sobre diferentes tipos de anticorpos monoclonais no tratamento de migrânea- com ausência da citação dos efeitos positivos e negativos do galcanezumab; e artigos baseados em estudos que não ensaios clínicos.

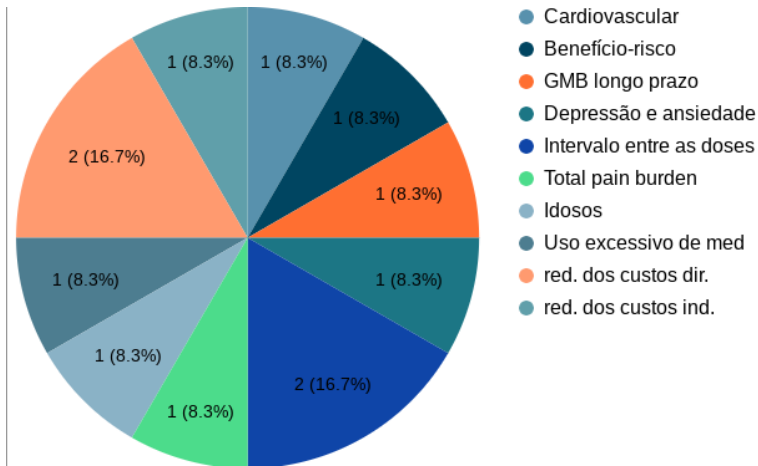
Os dados foram extraídos pelos pesquisadores 1 e 2, de forma independente, sendo então organizados em tabela, baseados em informações de acordo com autor e ano, método de pesquisa, amostra total, resultados e considerações. O período de desenvolvimento do trabalho, durante o qual foi realizada pesquisa, extração de dados, redação e revisão compreendeu o tempo decorrido entre julho a novembro de 2022.



-Fonte: Autoria própria

3 RESULTADOS

Após busca avançada na referida base de dados, foram encontrados um total de 37 resultados, sendo 32 pré-selecionados com base em seus títulos e resumos. Destes, 27 foram selecionados, após análise conjunta dos pesquisadores, para compor o estudo, dos quais, 12 avaliaram diferentes aspectos relacionados à eficácia do GMB no tratamento profilático de MC.



-Fonte: Autoria Própria

Uso de Galcanezumab no tratamento profilático de cefaleia crônica		
REFERÊNCIA	RESULTADO	CONSIDERAÇÕES
DETKE, H. C. et al. Galcanezumab in chronic migraine.	Evidência de Classe I para a questão de pesquisa primária, ou seja, que ambos os regimes de dose de galcanezumabe (120 mg/mês com uma dose de ataque de 240 mg e 240 mg/mês) são superiores ao placebo na redução do número de MHDs.	Não houve diferenças clinicamente significativas entre as doses de galcanezumabe e placebo em qualquer resultado de segurança ou tolerabilidade, exceto para uma maior incidência de reação no local da injeção emergente do tratamento, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção e sinusite no grupo galcanezumabe 240 mg em relação ao placebo.
MULLENNERS, W. M. 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.	GMB foi superior ao placebo no tratamento preventivo da enxaqueca e foi seguro e bem tolerado em pacientes para os quais vários tratamentos preventivos padrão anteriores falharam.	Os tipos e o número de eventos adversos emergentes do tratamento foram semelhantes entre galcanezumabe e placebo.
DODICK, D. W. et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine.	Ambas as doses de GMB demonstraram melhora significativa em comparação com placebo para a alteração média geral dos mínimos quadrados nos dias mensais de enxaqueca em pacientes com uso excessivo de medicação	Ambas as doses de galcanezumabe reduziram as taxas médias mensais de uso excessivo de medicamentos em comparação com placebo ($p < 0,001$) em ambas as populações de pacientes com uso excessivo de medicamentos no início do estudo.

<p>AMENT, M. et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine.</p>	<p>No estudo de enxaqueca crônica, a diferença média versus placebo nas reduções médias gerais (meses 1-3) da linha de base no número de dias mensais de enxaqueca foi estatisticamente significativa para ambos os grupos de tratamento .</p>	<p>Galcanezumabe foi eficaz na redução da gravidade e frequência de dias de enxaqueca com sintomas associados, como náusea e/ou vômito, fotofobia e fonofobia e sintomas prodrômicos.</p>
<p>FORD, J. et al. Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN).</p>	<p>No mês 3, a alteração média dos mínimos quadrados (LS) ± SE no MSQ total para pacientes tratados com galcanezumabe 120 mg ou 240 mg foram estatisticamente significativamente maiores em comparação aos pacientes tratados com placebo A alteração média de LS ± SE da linha de base no MIDAS total para pacientes tratados com galcanezumabe foi estatisticamente significativamente maior do que o placebo para o grupo de 120 mg, mas não para o grupo de 240 mg</p>	<p>Reduções clinicamente significativas no comprometimento funcional diário e incapacidade devido à enxaqueca se traduzem em benefícios sociais significativos associados à produtividade no trabalho, desempenho em casa e saúde social.</p>
<p>POZO-ROSICH, P. et al. Galcanezumab Provides Consistent Efficacy Throughout the Dosing Interval Among Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Post Hoc Analysis.</p>	<p>A redução semanal de dias de enxaqueca foi significativamente maior com galcanezumabe em relação ao placebo todas as semanas e não diferiu durante as semanas 1 e 4 para aqueles com enxaqueca episódica ou crônica tomando galcanezumabe.</p>	<p>O GMB uma vez por mês apresenta eficácia consistente durante todo o intervalo de dosagem na população de doentes com enxaqueca em três ensaios clínicos que avaliaram a eficácia do galcanezumab. Não há evidências desses estudos de que o efeito do galcanezumabe “desaparece” no final do intervalo de dosagem</p>
<p>RUFF, D. D. et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure.</p>	<p>O tratamento com GMB versus placebo resultou em redução no número de dias mensais de enxaqueca em pacientes com falhas anteriores GMB. No subgrupo sem falhas preventivas anteriores, os resultados foram estatisticamente significativos para o grupo de 240 mg de GMB versus placebo em todas as medidas de desfecho, e para o grupo de 120 mg na redução dos dias de enxaqueca com uso de medicação aguda.</p>	<p>Da mesma forma, resultados significativos foram observados com galcanezumabe versus placebo para , reduções no uso de medicação aguda e melhorias na pontuação do domínio MSQ RF-R. Também foi observada uma resposta de placebo mais alta nos pacientes sem prevenção prévia falhas.</p>
<p>CITROME, L. et al. Benefit-Risk Assessment of Galcanezumab Versus Placebo for the Treatment of Episodic and Chronic Migraine Using the Metrics of Number Needed to Treat and Number Needed to Harm.</p>	<p>O GMB é um tratamento preventivo eficaz para enxaqueca crônica e episódica com um excelente perfil de segurança, onde os benefícios superam os possíveis riscos associados ao medicamento.</p>	

<p>OAKES, T. M. et al. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies.</p>	<p>Neste estudo de tratamento de 6 meses, as porcentagens de pacientes tratados com GMB e placebo que relataram TEAEs CV ou eventos adversos graves foram baixos e semelhantes entre os grupos com poucas descontinuações. Assim, nenhuma diferença de grupo de tratamento clinicamente significativa foi observada para alterações nos parâmetros de PA, pulso ou ECG.</p>	<p>Estudos adicionais de longo prazo em uma coorte mais ampla e maior são necessários para melhor caracterizar a segurança CV.</p>
<p>YANG, C.-P. et al. Safety and efficacy of galcanezumab in Taiwanese patients: a post-hoc analysis of phase 3 studies in episodic and chronic migraine.</p>	<p>GMB tem eficácia e segurança semelhantes na população de Taiwan, em comparação com o grupo geral. O tratamento com galcanezumabe reduziu o número de dias mensais de enxaqueca, determinou uma porcentagem maior de pacientes com resposta $\geq 50\%$ e melhorou a qualidade de vida.</p>	
<p>KURUPPU, D. K. et al. Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments.</p>	<p>Nesta população, GMB 120 mg mensalmente (dose de ataque: 240 mg) foi eficaz para pacientes que anteriormente não se beneficiaram de outros tratamentos. Essa eficácia foi consistente: redução nos dias mensais de enxaqueca, taxas de resposta $\geq 50\%$ ou melhora na qualidade de vida com base no MSQ-RFR.</p>	<p>Esta análise apoia o valor clínico do galcanezumab em pacientes que tentaram, mas não se beneficiaram, de medicamentos preventivos de enxaqueca comumente prescritos.</p>
<p>AILANI, J. et al. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials).</p>	<p>O tratamento com GMB resultou na redução da carga total de dor em relação ao placebo. Demonstra o benefício do GMB para reduzir os dias mensais de enxaqueca, fornece uma visão mais holística do efeito que o GMB pode ter em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica.</p>	<p>Os resultados das análises de sensibilidade relacionadas à escala da gravidade da dor revelaram que a carga total de dor permaneceu significativamente menor para o grupo galcanezumabe em comparação com o placebo, mesmo ao usar a raiz quadrada dos escores de gravidade ou o quadrado dos escores de gravidade no cálculo da carga total de dor.</p>
<p>REUTER, U. et al. Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER Trial.</p>	<p>O GMB foi eficaz e seguro após 3 meses de tratamento duplo-cego e mais 3 meses de tratamento aberto. Obteve eficácia durável e excelente adesão ao tratamento nesta população de pacientes com histórico de descontinuação de medicamentos preventivos de enxaqueca anteriores devido à falta de eficácia</p>	<p>Para pacientes com MC, redução nos dias mensais de enxaqueca de pelo menos 30% da linha de base é considerada uma resposta clinicamente significativa. No final do período duplo-cego, 58% dos pacientes tratados com GMB versus 28% dos pacientes tratados com placebo tiveram pelo menos uma redução de 30% da linha de base no nº dias com enxaqueca. Ao final do período de rótulo aberto, essas porcentagens aumentaram para</p>

	ou tolerabilidade.	68% para o grupo de GMB prévio e 57% para o grupo de placebo prévio, com a diferença entre os grupos não significantes.
FÖRDERREUTHER, S. et al. 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.	Em pacientes com MC, 29% dos pacientes tratados com GMB mantiveram $\geq 30\%$ de resposta durante 3 meses em comparação com 16% dos pacientes com placebo, enquanto $\geq 50\%$ de resposta foi mantida em 16,8 e 14,6% dos pacientes tratados com GMB e foi superior ao placebo (6,3%). Poucos pacientes mantiveram $>75\%$ de resposta. O que demonstrou persistência de efeito estatisticamente e clinicamente significativas.	A enxaqueca crônica foi definida como tendo cefaleia ≥ 15 dias por mês por ≥ 3 meses e tendo características de cefaleia ≥ 8 dias por mês [4, 14]. Não foi permitida a continuação ou início de quaisquer tratamentos preventivos de enxaqueca adicionais; a exceção para pacientes com enxaqueca crônica foi o uso de topiramato ou propranolol, desde que entrassem no ensaio com uma dose estável.
FORD, J. H. et al. Functional impairment and disability among patients with migraine: evaluation of galcanezumab in a long-term, open-label study.	O GMB foi associado a alterações estatisticamente significativas desde a linha de base nas medidas PRO durante todo o período de tratamento de 12 meses. Esses resultados indicam melhora na qualidade de vida relacionada à saúde e diminuição da incapacidade entre os pacientes tratados com galcanezumabe.	Os resultados do nosso estudo são específicos para uma randomização igual para doses de 120 mg e 240 mg por uma duração total de 12 meses em um estudo aberto com visitas clínicas menos frequentes. Além disso, durante a fase de acompanhamento pós-tratamento, a melhora na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente e a incapacidade diminuíram ao longo do tempo; no entanto, os efeitos permaneceram, o que é esperado com a meia-vida da droga. Esses efeitos durante a fase pós-tratamento foram consistentes com estudos anteriores
NICHOLS, R. et al. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.	Pacientes tratados com GMB sem resposta após 1 ou 2 meses de tratamento parecem ter uma probabilidade razoável de melhora contínua nos meses após o tratamento inicial e essa oportunidade é mais provável em pacientes que apresentam melhorias precoces maiores. Enquanto uma pequena porcentagem de pacientes com enxaqueca episódica ou crônica que apresentou piora no número de MHD após o tratamento inicial respondeu com tratamento continuado, a maioria não apresenta redução substancial na MHD. O benefício geral da terapia deve ser determinado em colaboração entre o paciente e o médico.	Os resultados em pacientes com migrânea crônica foram animadores, uma vez que esse grupo é a população com migrânea mais incapacitada. No estudo REGAIN, 27% dos pacientes com enxaqueca crônica atingiram o desfecho chave de resposta secundária definida pelo protocolo de $\geq 50\%$ menos MHD.

<p>TOBIN, J. A. 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).</p>	<p>O tratamento com galcanezumab resultou em reduções significativas no uso excessivo de medicação para dor de cabeça e dias de dor de cabeça de enxaqueca que requerem uso de medicação aguda, com reduções notáveis na HCRU específica para enxaqueca.</p>	<p>As análises descritas para pacientes com enxaqueca crônica neste estudo clínico de Fase 3 encontraram reduções significativas no número de dias de enxaqueca que requerem uso de medicação aguda para todas as classes de medicamentos já no primeiro mês e, conforme relatado anteriormente, foram estatisticamente significativamente maiores para ambos doses de GMB em comparação com placebo durante o período de tratamento duplo-cego de 3 meses.</p>
<p>CAMPOREALE, A. et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine.</p>	<p>77,8% dos pacientes terminaram o tratamento, 3,7% apresentaram efeitos adversos sérios e 4,8% descontinuaram o tratamento devido efeitos adversos. A redução média de dias de cefaleia mensais durante os 12 meses de tratamento nos grupos foi entre 5,6 e 6,5. Em ambos os grupos, houve diminuição da incapacidade sofrida.</p>	<p>Evidenciou-se a segurança dos 12 meses de tratamento com GMB e sua eficácia em diminuir a média de dias de cefaleia apresentada pelos pacientes. Segurança e tolerabilidade foram similares nos dois grupos.</p>
<p>HIRATA, K. et al. A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine.</p>	<p>A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi similar entre os grupos de tratamento, sendo nasofaringite a mais comum (45,7%), a incidência de eventos adversos graves foi relativamente baixa (3.1% a 6.1%). Eventos adversos no local de injeção foram reportados em 18,2 a 21.9% dos pacientes, desses o mais comum é o eritema (19% dos pacientes), seguido por prurido (16,9%), dor (7,7%), edema (7,4%) e endurecimento (4,8%). Ao início do estudo, a média de dias com cefaleia era 20.21 e 18.68 e no mês 12, a média foi 10.71 e 10.62. Quanto ao escore MSQ-RFR, as mudanças no mês 12 foram de 22.7 (15.1) e 23.0 (17.7) nos subgrupos CM120 e CM240.</p>	<p>Esse estudo demonstra que o tratamento a longo-termo com GMB 120 mg e 240 mg possui segurança e boa tolerabilidade em pacientes japoneses, o que foi consistente com outros achados em trials globais predominantemente caucasianos. E as taxas de descontinuação foram baixas durante o tratamento em fase de open-label, sem identificar fatores preocupantes sobre a segurança.</p>
<p>STAUFFER, V. L. et al. Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials.</p>	<p>A relação entre idade e clearance (CL/F) demonstrou diferença mínima entre os pacientes de 18 a 65 anos: 14% do mais novo para o mais velho. Portanto, não foi considerado clinicamente relevante. Já a covariante Distribuição de volume (V/F) não apresentou alterações estatisticamente relevantes. A incidência de hipertensão aumenta de acordo com a idade, porém ao comparar dados dos grupos de GMB e placebo, os aumentos mostraram-se similares.</p>	<p>Idade > 65 anos não afeta a eficácia da prevenção de migrânea e não tem influência clínica na farmacocinética para necessitar de ajuste de dose. Por fim, pacientes idosos não apresentaram efeitos adversos ou aumento pressórico em números diferentes da população geral.</p>

<p>SCHWEDT, T. J. et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures.</p>	<p>Redução de episódios mensais nos pacientes que usaram GMB a partir do mês 1 (placebo - 0.7; galcanezumab - 4.0) e redução de episódios semanais nos pacientes que usaram GMB a partir da semana 1 e na semana subsequente (placebo - 0.2; GMB - 1.1). Um número significativamente pequeno de pacientes relatou migrânea no dia 1 após GMB e no dia subsequente quando comparado ao placebo (28.4% vs 39.2%).</p>	<p>Há limitações na interpretação dos resultados, devido ao grupo ser formado em sua maioria por mulheres caucasianas de meia-idade, logo, pode não corresponder à população geral.</p>
<p>SMITHERMAN, T. A. et al. Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies.</p>	<p>No estudo de MC, os pacientes que com ansiedade e/ou depressão possuem um maior número de comorbidades, menor escore MSQ Role Function-Restrictive, escore MIDAS total mais elevado e um número maior de dias com cefaleia, comparando com os que não possuem ansiedade e/ou depressão. Quanto ao número de falhas em tratamentos preventivos de migrânea, os resultados foram similares nos dois grupos.</p>	<p>O histórico médico psiquiátrico não parece interferir na eficácia de GMB nos casos de migrânea episódica, porém nos casos de migrânea crônica associada a ansiedade e/ou depressão, somente a dose de 240 mg diminuiu significativamente a média de dias com cefaleia, mas nenhuma das doses resultou em melhora funcional significativa. Nesses casos, os pacientes irão necessitar de uma abordagem com intervenções adicionais.</p>
<p>FORD, J. H. et al. Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation of 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine.</p>	<p>Pacientes com MC iniciaram o estudo com score MIDAS 67.2 (incapacidade muito grave). E após o tratamento, 19,7% em uso de GMB 120 mg e 20,9% em uso de GMB 240 mg atingiram o marco de pouca ou nenhuma incapacidade após 3 meses de tratamento comparado com 13,9% dos tratados com placebo. Quanto ao MSQ, em pacientes com MC, ocorreu aumentos nos scores em todos os itens individuais dos teste, com ganhos terapêuticos entre 3 e 16%. Os itens no domínio RF-R obtiveram maior porcentagem de pacientes com evolução em itens individuais.</p>	<p>Devido ao impacto da migrânea nas atividades diárias, é importante que estudos avaliem a qualidade de vida relacionada à saúde. Esse estudo evidenciou a melhora nas atividades diárias e diminuição na média de dias de cefaleia, sendo realizado diariamente os questionários Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) e Migraine Disability Assessment (MIDAS). Quando comparado ao placebo, o grupo utilizando GMB evidenciou melhora nos scores acima e na incapacidade devido cefaleia.</p>
<p>AILANI, J. et al. Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: post hoc analyses of three randomized double-blind studies.</p>	<p>Para os pacientes com MC, houve redução significativa da média de dias com crise para 120 mg (-3.18) and 240 mg (-4.26) GMB comparado com placebo (-0.16) em pacientes que falharam o tratamento com onabotulinumtoxinA durante os 3 primeiros meses sem uso de medicações para uso durante crise.</p>	<p>O estudo mostrou a eficácia do medicamento em pacientes com diagnóstico de migrânea crônica ou episódica nos pacientes que falharam anteriormente o tratamento com OnabotulinumtoxinA.</p>

<p>TEPPER, S. J. et al. Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER).</p>	<p>Média de dias de cefaleia inicial dos pacientes CM: 18,65. No mês 3, houve um aumento na proporção de pacientes com pouco ou nenhum impacto funcional no score MSQ RF-R ao comparar os grupos placebo e GMB e pouca ou nenhuma incapacidade no score MIDAS. No mês 6, a proporção de pacientes com pouca ou nenhuma incapacidade no score MIDAS era de 59.68% (GMB) e 29.21% (placebo).</p>	<p>Os resultados do Trial CONQUER mostram que o tratamento com GMB leva a melhoras significantes na melhora do funcionamento do paciente no dia a dia e reduz a incapacidade comparada ao placebo em paciente com histórico de falha de tratamento preventivo em 2 a 4 categorias.</p>
<p>TOBIN, J. et al. Annual indirect cost savings in patients with episodic or chronic migraine: post-hoc analyses from multiple galcanezumab clinical trials.</p>	<p>Analisando informações sobre dias de falta ou produtividade reduzida no trabalho, a economia em custos indiretos nos pacientes dos estudos com falha de 2-4 medicações preventivas após tratamento foram significativos. Comparado com o grupo placebo, o grupo GMB teve uma economia significativa maior em pacientes com migrânea episódica, mas não no grupo de migrânea crônica. GMB mostrou economia significativa após tratamento em pacientes com MC empregados, e em pacientes com falha prévia de medicações preventivas. Em pacientes com diminuição da média de dias com cefaleia,</p>	<p>Custos indiretamente diminuídos devido ao uso de GMB em todos os grupos, devido diminuição de faltas no trabalho.</p>
<p>AMBROSINI, A. et al. Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER).</p>	<p>O grupo de MC obteve resultado de 66,8% dos indivíduos com uso excessivo de medicamentos para crise, já durante a fase final do estudo esse número caiu para cerca de 10%; Houve diminuição significativa do número de dias de utilizando medicamentos para as crises no grupo que recebeu GMB, comparado placebo, com maior diminuição no mês 1. Diante disso, no mês 3 houve diminuição de 2/3 em visitas ao departamento de emergência devido à migrânea nos pacientes que receberam GMB e quase nula diminuição no grupo placebo.</p>	<p>O uso de GMB reduziu significativamente a procura por atendimento no setor de emergência devido a problemas relacionados à migrânea. Além de diminuir 33% do uso de medicamentos de uso agudo no mês 6.</p>
<p>AILANI, J. et al. Does “wearing off” of efficacy occur in galcanezumab-treated patients at the end of the monthly treatment cycle? Post hoc analyses of four phase III randomized trials.</p>	<p>Não houve evidências de diminuição da eficácia ao final do ciclo de tratamento.</p>	

4 DISCUSSÃO

As pesquisas analisadas evidenciam um aumento progressivo da prevalência de MC em todo o mundo- De acordo com Ford et al. (2020), estudos populacionais indicaram uma taxa de cronificação da migrânea episódica de 2,5 a 3,0% ao ano. Dentre os fatores de risco associados a esse fato estão o uso excessivo de analgésicos para crise álgica aguda, terapia aguda ineficaz, obesidade, ansiedade, depressão e eventos estressantes da vida, refletido no aumento da prevalência durante a idade ativa de trabalho. As consequências, para além da dor, incluem aumento da incapacidade global, diminuição da produtividade, vitalidade e fadiga, problemas emocionais, diminuição da saúde mental, diminuição da saúde física, mau funcionamento social e comorbidades psiquiátricas.

Sendo assim, sabe-se que a redução da incapacidade relacionada à cefaleia trata-se de um dos principais objetivos dos habituais medicamentos preventivos que buscam reduzir a frequência e a gravidade das crises de MC- contudo, muitos estudos revelam que o grau de prejuízo social decorrentes de migrânea crônica ainda permanece alto, indicando a urgência em pesquisas de novos medicamentos profiláticos que atendam à necessidade dessa população (FORD et al., 2020).

A terapêutica farmacológica preventiva para crises de cefaleia comumente incluem antiepiléticos (ex:topiramato), betabloqueadores (ex:propranolol) e antidepressivos tricíclicos (ex: amitriptilina) - que requerem um esquema de titulação lenta. Isso, somado à ineficácia e à baixa segurança e tolerabilidade, acarreta no descontinuação de seu uso dentro de até 6 meses após o início (RUFF et al., 2019).

Posto isso, esse artigo analisou a eficácia do uso de anticorpos monoclonais humanizados, que ligam-se ao CGRP e o bloqueiam sem interferir em seu receptor (Durham, 2004), na profilaxia da migrânea crônica, para condensar, analisar e difundir conhecimento de forma a auxiliar na indicação terapêutica e na redução dos impactos funcionais e sociais causados pela patologia em questão.

A análise dos estudos selecionados demonstrou a superioridade do GMB, quando comparado ao placebo, no tratamento preventivo de cefaleia crônica do tipo migrânea, demonstrando ser um fármaco seguro e bem tolerado, com baixos índices de falha terapêutica e de abandono ao tratamento- incluindo àqueles cujo tratamento preventivo habitual de cefaleia falhou.

A diminuição importante na incidência do número de crises ao mês e na subsequente redução do uso de analgésicos para manejo de crises agudas foram observadas como principais achados nos ensaios clínicos analisados, o que indica um bom potencial resolutivo do medicamento em questão e na redução da incidência de cefaleia por abuso de analgésicos- quebrando o ciclo fisiopatológico deste subtipo.

A pontuação MSQ Role-Function-Restrictive- método de avaliação da funcionalidade dos pacientes- demonstrou uma redução expressiva dos efeitos incapacitantes da cefaleia migrânea nos estudos em que foi utilizada, refletindo de forma favorável ao seu uso em aspectos psicológicos, sociais, emocionais e laborais, resultando assim, numa melhor qualidade de vida (RUFF et al., 2019; KURUPPU et al., 2021)

O perfil clínico da migrânea é variável e pode ocorrer em variadas faixas etárias, portanto, ao avaliar um medicamento novo, é necessário entender a variação de eficácia e segurança de acordo com a idade. Em relação ao galcanezumabe, ao avaliar efeitos colaterais e clearance renal, Stauffer et al (2020) relata que a farmacocinética não sofre alterações relevantes para a clínica nas diferentes faixas etárias para que necessite de alteração de dose. Além de evidenciar que os efeitos colaterais apresentam incidência similar nas diferentes faixas etárias, provando-se não ser um fator que interfere nesse quesito (STAUFFER, 2020).

Dentre os efeitos adversos observados em alguns estudos, pode-se citar nasofaringite, o mais comum (45%), seguido por reações no local de injeção, como eritema, prurido, edema e dor. Entretanto, a incidência de eventos adversos graves foi relativamente baixa, entre 3 e 6% nos dois grupos de GMB. (HIRATA et al., 2021). Todavia, esses foram descritos por uma pequena porcentagem de pacientes- destes, muitos relataram baixa interferência das supracitadas reações adversas na adesão ao tratamento.

Estudos indicam que pacientes com migrânea possuem maior risco para distúrbios psiquiátricos quando comparados com os não acometidos por migrânea (SMITHERMAN et al., 2020). Diante disso, SMITHERMAN et al. (2020) analisou a resposta ao GMB em pacientes com histórico de ansiedade e depressão: o subgrupo com migrânea crônica apresentou melhor resultado com a dose de GMB 240mg. Houve melhora no número de dias com crise de cefaleia, entretanto a melhora nas habilidades funcionais não acompanhou outros subgrupos, sendo pouco efetiva. Desta forma, sugere que pacientes com migrânea crônica associada a ansiedade e/ou depressão necessitam de abordagem com intervenções adicionais.

Além disso, de acordo com AMBROSINI et al. (2022), a população com migrânea tem tendência a fazer maior uso de medicamentos para tratamento de crises agudas de cefaleia, como AINES e triptanos, e esse uso excessivo de medicamentos resulta em maior procura pelo setor de emergência em hospitais. Esse uso excessivo, além de diminuir a qualidade de vida ao afetar o estado de saúde, também repercute economicamente, criando custos diretos e indiretos significativos. Diante disso, AMBROSINI et al. (2022) analisa como o uso de galcamezumabe interfere nesses tópicos, e constata diminuição significativa da procura pelo departamento de emergência por parte dos pacientes que usaram o GMB, que por sua vez diminui os gastos públicos, além de diminuir cerca de 30% do uso de medicamentos para crise no 6º mês de tratamento. Do mesmo modo, TOBIN et al. (2022) relata em que o uso de GMB resultou em redução de custos indiretos para os pacientes, pois a diminuição de dias com crise de cefaleia resulta em maior aproveitamento no emprego, pois diminui os dias de falta, aumenta a funcionalidade do paciente e conseqüentemente seu aproveitamento no trabalho.

Apesar de não haver estudos suficientes que revelem os efeitos a longo prazo do GMB, o tratamento contínuo ainda pode ser considerado uma opção de tratamento preventivo para aqueles que não respondem à dosagem inicial do mesmo fármaco. Segundo um ensaio clínico randomizado publicado em 2018, a continuidade na abordagem terapêutica após a ausência de resposta no tratamento inicial com GMB se mostrou benéfica aos portadores de migrânea crônica- 27% dos pacientes com enxaqueca crônica atingiram o desfecho chave de resposta secundária definida pelo protocolo de $\geq 50\%$ menos MHD. (NICHOLS et al., 2018)

À vista dos seus efeitos favoráveis significativos, o GMB se mostra uma opção promissora na profilaxia de MC. A melhora importante na qualidade de vida, a redução efetiva na incidência de crises mensais e seus efeitos colaterais toleráveis e pouco expressivos, falam a favor de uma boa adesão dos pacientes ao tratamento.

Outrossim, embora a análise do presente estudo seja majoritariamente embasada em ensaios clínicos randomizados- o que o confere alto nível de evidência científica- foram observadas limitações, tais quais: a ausência de pesquisas que considerem os efeitos do uso de GMB em longo prazo e o possível viés de publicação decorrente do patrocínio da indústria farmacêutica Eli Lilly and Company, responsável pela criação do medicamento, em todos os estudos contidos nesta revisão integrativa. Com isso, salta à

vista a necessidade de novas pesquisas relacionadas ao tema.

5 CONCLUSÃO

Os sintomas incapacitantes apresentados na MC têm grande impacto social, pois prejudicam as habilidades funcionais do indivíduo. Diante disso, tratamentos preventivos eficazes são necessários para garantir qualidade de vida melhor para esses pacientes. Atualmente, os tratamentos preventivos mais consolidados não apresentam a eficácia desejada, resultando em altos índices de abandono. Ao analisar os dados obtidos nesse estudo, o medicamento GMB mostrou-se uma opção promissora no tratamento preventivo da MC, com eficácia refletida na diminuição média de dias de crise e no aumento da capacidade funcional. Além disso, não apresentou riscos para os pacientes que fizeram uso da medicação, pois evidenciou efeitos adversos pouco expressivos. Entretanto, apesar dos resultados positivos, são necessários mais estudos, devido às limitações encontradas nas pesquisas disponíveis atualmente e, também, à necessidade de mais informações sobre o uso a longo prazo.

REFERÊNCIAS

AILANI, J. et al. **Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials).** The Journal of Headache and Pain, v. 21, n. 1, 17 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069214/>

AILANI, J. et al. **Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: *post hoc* analyses of three randomized double-blind studies.** European Journal of Neurology, v.27, n.3, p. 542-549, 10 dez. 2019

AILANI, J. et al. **Does “wearing off” of efficacy occur in galcanezumab-treated patients at the end of the monthly treatment cycle?**

Post hoc analyses of four phase III randomized trials. Headache, v. 62, n. 2, p. 198–207, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076090/>

AMBROSINI, A. et al. **Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER).** Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, v. 28, n. 6, p. 645–656, 1 jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451858/>

AMENT, M. et al. **Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine.** The Journal of Headache and Pain, v. 22, n. 1, 6 fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549036/>

CAMPOREALE, A. et al. **A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine.** BMC Neurology, v. 18, 9 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413151/>

CITROME, L. et al. **Benefit-Risk Assessment of Galcanezumab Versus Placebo for the Treatment of Episodic and Chronic Migraine Using the Metrics of Number Needed to Treat and Number Needed to Harm.** Advances in Therapy, v. 38, n. 8, p. 4442–4460, 1 ago. 2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264500/>

DETKE, H. C. et al. **Galcanezumab in chronic migraine.** Neurology, v. 91, n. 24, p. e2211–e2221, 16 nov. 2018.

DODICK, D. W. et al. **Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine.** Cephalalgia, v. 41, n. 3, p. 340–352, 3 nov. 2020.

DURHAM PL. **CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy?** Engl J Med, v.11, p. 1073-1075, 11 Mar. 2004.

FÖRDERREUTHER, S. et al. **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*, v. 19, n. 1, dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594122/>

FORD, J. et al. **Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN).** *Quality of Life Research*, 15 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930994/>

FORD, J. H. et al. **Functional impairment and disability among patients with migraine: evaluation of galcanezumab in a long-term, open-label study.** *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, v. 30, n. 2, p. 455–464, 1 fev. 2021.

FORD, J.H. et al. **Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation os 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine.** *Headache*, v.60, n.10, p.2304-2319, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249580/>

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*. 3 ed., 2018

HIRATA, K. et al. **A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine.** *Expert Opinion on Drug Safety*, p. 1–13, 4 jan. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2021.1866536>

KOWACS, F. et al. **CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALÉIAS 3a EDIÇÃO** Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf>.

KURUPPU, D. K. et al. **Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments.** *BMC Neurology*, v. 21, n. 1, 23 abr. 2021. Disponível em: <https://bmneuro.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02196-7>

MULLENERS, W. M. 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, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial.** *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 10, p. 814–825, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949542/>

NICHOLS, R. et al. **Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 59, n. 2, p. 192–204, 21 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462830/>

OAKES, T. M. et al. **Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 60, n. 1, p. 110–123, 13 nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721185/>

POZO-ROSICH, P. et al. **Galcanezumab Provides Consistent Efficacy Throughout the Dosing Interval Among Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Post Hoc Analysis.** *Advances in Therapy*, v. 38, n. 6, p. 3154–3165, 1 jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950375/>

REUTER, U. et al. **Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER Trial.** *Advances in Therapy*, v. 38, n. 11, p. 5465–5483, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8523004/>

RUFF, D. D. et al. **Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure.** *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, v. 39, n. 8, p. 931–944, 1 jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104507/>

SCHWEDT, T. J. et al. **Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 22, n. 1, p. 25 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765912/>

SMITHERMAN, T. A. et al. **Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 60, n. 10, p. 2202–2219, 16 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756873/>

STAUFFER, V. L. et al. **Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 21, n. 1, p. 23 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576229/>

TEPPER, S. J. et al. **Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER).** *Clinical Drug Investigation*, v. 42, n. 3, p. 263–275, 1 mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041159/>

TOBIN, J. A. 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*, v. 25, n. 1, p. 1030–1038, 1 jan. 2022.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971655/>

TOBIN, J. et al. **Annual indirect cost savings in patients with episodic or chronic migraine: post-hoc analyses from multiple galcanezumab clinical trials.** Journal of Medical Economics, v. 25, n. 1, p. 630–639, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510376/>

YANG, C.-P. et al. **Safety and efficacy of galcanezumab in Taiwanese patients: a post-hoc analysis of phase 3 studies in episodic and chronic migraine.** Current Medical

Research and Opinion, v. 36, n. 10, p. 1653–1666, 1 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845740/>