

## Anticorpo monoclonal no manejo da cefaleia em salvas

### Monoclonal antibody in the management of cluster headache

DOI:10.34119/bjhrv5n5-144

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 20/09/2022

#### **Gabriel Cerqueira Santos**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: gcgsb3@gmail.com

#### **Carolina Moura Almeida**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: carolinamoura.a30@gmail.com

#### **Anne Moura Almeida**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: anne.moura3@gmail.com

#### **Tiago de Almeida Laranjeira**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: tiagolaranjeira@outlook.com

#### **Bruno Coelho Duarte Oliveira**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: brunoduarteolv@gmail.com

#### **Ana Luiza Girardi Xavier**

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia  
Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia  
Endereço: GO-438, Km 01, Dona Fíca, Goianésia - GO, CEP: 76380-000  
E-mail: aanagiradi18@gmail.com

#### **Lara Sousa Siqueira**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: lara.ssiqueira20@gmail.com

**Henrique Barbosa Fernandes**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: henriquebfernandes@hotmail.com

**Ancelmo Portela de Araújo Segundo**

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão  
Instituição: Universidade Federal do Maranhão  
Endereço: Pinheiro - MA, CEP: 65200-000  
E-mail: ancelfmo.portela@discente.ufma.br

**Isabella Vicente da Paixão**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: Isabellavpaixao@gmail.com

**Dener Hayek de Miranda**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: denerhayekdemiranda@gmail.com

**Ledismar José da Silva**

Mestre em Gerontologia pela Universidade Católica de Brasília  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil  
E-mail: ledismarsilva@gmail.com

**RESUMO**

Introdução: A cefaleia em salvas (CS) é caracterizada por uma dor de cabeça intensa em apenas um lado da cabeça, que surge em crises. Não há cura para a CS e o seu tratamento consiste em minimizar a dor e diminuir a frequência das crises. Nesse cenário, que surge a investigação de maneiras eficazes para promover esse tratamento, entre eles o anticorpo monoclonal. Objetivo: Mostrar o que estudos recentes sobre o emprego de anticorpo monoclonal para esse fim têm trazido sobre sua segurança e eficácia. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nos bancos de dados PubMed e BVS, com: “(Cluster Headache OR Headache Disorders) AND Antibodies, Monoclonal”. Excluiu-se os artigos que não se enquadravam nos objetivos. Resultados e Discussão: Grande parte dos estudos mostrou uma melhora significativa na frequência das crises, enquanto o uso para diminuir foi inconclusivo em quase todos estudos, principalmente quando usado a longo prazo, mas apesar disso, foi considerada uma opção segura para uso. Conclusão: É um tema ainda novo e com poucos estudos, principalmente de longos prazos, que diverge sobre a eficácia na redução da dor durante as crises, mas tende a convergir sobre a eficiência para redução dos intervalos das crises.

**Palavras-chave:** cefaleia em salvas, anticorpo monoclonal, terapia.

## ABSTRACT

Cluster headache (CH) is characterized by an intense unilateral headache, which appears in seizures. There is no cure for CH and its treatment consists of minimizing pain and decreasing the frequency of attacks. In this scenario, it arises the investigation of effective ways to promote this treatment, among them the monoclonal antibody. Objective: To show what recent studies on the use of monoclonal antibody for this purpose have brought about regarding its safety and efficacy. Methodology: This is a systematic review of literature carried out in the PubMed and VHL databases, with: "(Cluster Headache OR Headache Disorders) AND Antibodies, Monoclonal". Articles that didn't fit the objectives were excluded. Results and Discussion: Most studies showed a significant improvement in seizure frequency, while the use to decrease was inconclusive in almost all studies, especially when used long-term, but despite this, it was considered a safe option for use. Conclusion: It is still a new theme and with few studies, especially long term, that diverges on the effectiveness in reducing pain during seizures, but tends to converge on the efficiency for reducing the intervals of seizures.

**Keywords:** cluster headache, monoclonal antibody, therapy

## 1 INTRODUÇÃO

A cefaleia em salvas é uma situação desconfortável ao paciente e é caracterizada por uma dor de cabeça intensa em apenas um lado da cabeça e que surge em crises, podendo ter outros sintomas relacionados, como: corrimento nasal, dor por trás e ao redor do olho, inchaço do rosto no lado da dor, incapacidade de realizar atividades simples, uma vez que a dor é demasiada forte, entre outros. Na maioria dos pacientes, o estresse e a fadiga estão relacionados à ocorrência de crises, mas não há evidências científicas que comprovem esse fato. Esse tipo de enxaqueca começa entre as idades de 20 e 40 anos. Embora a causa seja desconhecida, a maioria dos pacientes são homens. Não há cura para a cefaleia em salvas, mas neurologistas apontam tratamentos que visam reduzir os sintomas e diminuir a frequência das crises, (Millen et al., 2019)

Ademais, o presente estudo irá avaliar a efetividade dos anticorpos monoclonais no manejo da cefaleia em salvas, discutindo a fisiopatologia da cefaleia e como esses anticorpos auxiliam no tratamento dela. Posto isso, os anticorpos monoclonais são proteínas produzidas por um único clone de um único linfócito B, que é clonado e imortalizado, produzindo sempre o mesmo anticorpo em resposta ao patógeno, esses agem no corpo ao se ligar a partes específicas de vírus, bactérias ou de certos tipos de células do câncer, ajudando o sistema de defesa do corpo a identificar e combater esses agressores. Além do mais, existem alguns tipos de anticorpos monoclonais, sendo esses o trastuzumabe, o rituximabe e o adalimumabe, (Millen et al., 2019)

Vale lembrar que a dor retira a qualidade de vida, e a cefaleia em salvas não é diferente, uma vez que retira a capacidade de quem a sente de realizar tarefas, mostrando que, buscar e entender possíveis tratamentos para essa dor são de extrema pertinência.

Esse artigo pretende analisar, apresentar, comparar, somar e sintetizar produções científicas direcionadas a aspectos da cefaleia em salvas, entendendo como o anticorpo monoclonal pode auxiliar em seu manejo.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura desenhada com base na de pesquisa: “O anticorpo monoclonal é uma opção terapêutica segura e eficaz no tratamento da cefaleia em salvas?”.

A pergunta de pesquisa foi realizada com base na estratégia de sintetização de tema PICO, sendo: (1) paciente: pessoas com idade superior a 18 anos com diagnóstico de cefaleia em salvas refratária aos tratamentos convencionais; (2) intervenção: anticorpos monoclonais; (3) comparação: não se enquadra no estudo; (4) desfecho: redução da dor e melhora na qualidade de vida.

Para o desenvolvimento do estudo foram incluídos todos os artigos completos indexados, escritos no idioma inglês, português e espanhol, que se relacionavam com o manejo da cefaleia em salva com anticorpos monoclonais, independentemente da idade ou gênero dos pacientes da amostra, que foram publicados nos últimos 10 anos. Os tipos de artigos selecionados foram: ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos e relatos de caso.

Após a filtragem por meio das ferramentas oferecidas nos próprios bancos de dados, foi feita a primeira seleção, de forma independente, dos artigos pela leitura dos títulos e resumos e, em seguida, os artigos selecionados nessa etapa foram lidos integralmente, sendo selecionados apenas aqueles que se enquadravam no tema. Os estudos em animais, que não foram encontrados na íntegra ou que não se enquadravam nos objetivos da revisão foram excluídos.

Os bancos de dados utilizados para a realização da busca dos artigos foram: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Todos os descritores foram selecionados com base na pergunta de pesquisa e na sintetização do tema pela estratégia PICO, em seguida, buscou-se os termos mais apropriados no banco de dados DeCS/MeSH. Por fim, esses descritores foram associados aos termos booleanos “AND” e “OR”, formando a seguinte estratégia de pesquisa: “(Cluster Headache OR Headache Disorders) AND Antibodies, Monoclonal”. A última busca foi realizada em outubro de 2021.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise dos artigos selecionados, foram expostas metodologias diferentes, mas com o mesmo objetivo de avaliar o uso de anticorpos monoclonais para tratar a cefaleia em salvas.

A ideia da pesquisa nasce da hipótese de que valores plasmáticos basais do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) estariam elevados em pacientes com cefaleia em salvas (CS) crônica, na fase ativa da doença, se comparados a pacientes em remissão (Soer et al., 2019). A pesquisa segue ainda a linha de que episódios de CS induzida pelo PRGC elevariam níveis plasmáticos de neuropeptídios.

Para confirmar essas informações foi realizado um estudo cruzado randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em que participaram 31 pessoas, 9 pacientes com CS na fase ativa, 9 pacientes em remissão episódica e 13 pacientes com CS crônica. Foi revelado que pacientes em remissão de CS apresentaram maiores níveis plasmáticos do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina quando comparados a pacientes com CS crônica. Concluindo assim, que a cefaleia em salvas (CS) ativa, está relacionada a alterações na expressão do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), o que indica a potencialidade desse peptídeo para auxílio no monitoramento da doença e no estudo e desenvolvimento de tratamentos preventivos utilizando inclusive terapias que utilizem anticorpos monoclonais anti-PRGC.

Em concordância com o potencial do anticorpo monoclonal anti-PRGC, Peter et al. (2019) realizou um ensaio duplo cego, randomizado e com placebo, onde 49 pacientes receberam doses de 300mg subcutânea de Galcanezumabe e 57 receberam placebos. O presente estudo mostrou então que existia melhora significativa (ao menos 50%) na CS frente ao grupo de placebos, nas primeiras 1 a 3 semanas. Mas, no entanto, a partir da 4ª semana não houve diferenças significativas, indicando que uma melhora espontânea pode ter ocorrido.

Outro autor que corrobora com os estudos do uso de anticorpos monoclonais para tratamento de cefaleias em salva é Silvestro et al. (2020), que descreve os casos de cinco pacientes com enxaqueca e CS com falhas anteriores de tratamentos preventivos. Todos os pacientes foram tratados com erenumabe mensal (70 ou 140 mg) e apresentaram bons resultados não apenas na enxaqueca, mas também na frequência e intensidade dos ataques de CS. Melhorias na frequência e intensidade dos ataques de CS ocorreram apenas após no mínimo 3 meses de tratamento com erenumabe 140 mg mensal, sugerindo que um tratamento mais longo e doses mais altas são necessários no CS em comparação com a enxaqueca.

Convém ressaltar também os resultados encontrados por Ruscheweyh et al. (2020), que realizou um estudo de coorte onde analisou diários sintomáticos de 22 pacientes adultos

diagnosticados com Cefaleia em Salvas (CS) que receberam pelo menos um tratamento com um anticorpo de Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (PRGC). Nesse estudo, observou-se que a frequência das crises de dor de pacientes com CCS foi significativamente reduzida no primeiro mês após a administração de anticorpo PRGC, com uma proporção de 55% de respondentes e tempo de 1 semana para início da resposta, demonstrando a eficácia do tratamento em um número importante de pacientes com resposta insuficiente a outras terapias. Esse resultado foi corroborado pela redução no uso semanal de medicamentos para manejo das crises. Além disso, o trabalho sugere que o tratamento com anticorpo PRGC atua preferencialmente na frequência de ataque, com menor efeito sobre a intensidade da dor.

Ainda houve também Yang et al. (2020) em concordância sobre o uso do anticorpo PRGC diminuindo as frequências das crises. A pesquisa foi feita conduzindo uma meta-análise, envolvendo ensaios clínicos randomizados com mais de 3880 pacientes diagnosticados com enxaqueca ou cefaleia em salvas tratados com galcanezumabe.

Por fim, em discordância com os demais estudos Dodick et al. (2020), que analisou um período de tratamento duplo-cego de 12 semanas, controlado por placebo, e um período de rótulo aberto de 52 semanas, em que os pacientes foram randomizados 1:1 para galcanezumabe subcutâneo mensal (300 mg) ou placebo. Com objetivo de avaliar eficácia e segurança do anticorpo para cefaleias em salva, obteve resultados em que o endpoint primário, assim como os principais endpoints secundários, não foram alcançados e a mudança média na frequência de ataque semanal foi de -4,6 placebo contra -5,4 galcanezumabe ( $p = 0,334$ )

Em concordância com resultados encontrados na revisão, estudos realizados para a migrânea descobriram que o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) está relacionado tanto na enxaqueca quanto na cefaleia em salvas. Foi evidenciado que os anticorpos monoclonais, entre os quais o galcanezumabe, se ligam ao PRGC ou ao seu receptor inibindo, conseqüentemente, a sua ativação. Devido a esse mecanismo fisiológico promovido pelos referidos anticorpos, eles foram aprovados nos Estados Unidos para o tratamento de cefaleia em salvas (OSSIPOV; RAFFA; PERGOLIZZI, 2020)

Segundo Giani et al. (2019), ao observar a fisiopatologia da cefaleia em salvas caracterizada por mecanismos que envolvem o reflexo trigêmio-parassimpático e perceber o aumento da concentração de PRGC em crises de dor, causando uma vasodilatação das artérias cerebrais, concluiu-se que há sim uma correlação promissora para a forma episódica, com o uso de terapia com anticorpo monoclonal indo ao encontro dos outros estudos e evidenciando uma diminuição dos episódios de dor dos pacientes.

Além disso e também indo ao encontro desse resultado promissor da terapia monoclonal, Leone, M et al (2017) evidenciou em seu estudo a observação de níveis plasmáticos aumentados de CGRP no sangue da veia jugular externa no lado da dor durante ataques espontâneos de CS, confirmando uma correlação na fisiopatologia e afirmando não só o tratamento episódico da cefaleia em salvas, mas também da crônica, ressaltando a eficácia devido à especificidade, as meias-vidas prolongadas e ao perfil de tolerabilidade.

#### **4 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos estudos analisados sobre o uso de anticorpo monoclonal para tratamento de cefaleia em salvas, podemos concluir que é uma terapia promissora que já apresenta bons resultados, principalmente no que diz respeito a diminuição da frequência das crises. Contudo, apesar da fisiopatologia da CS estar ligada com o aumento do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), os dados sobre a melhoria da CS por meio da inibição do peptídeo pelo anticorpo monoclonal, permanece ainda em discussão, sendo necessário mais estudos, principalmente a longos prazos e com maiores espaços amostrais, devido à natureza complexa e heterogênea da cefaleia em salvas

## REFERÊNCIAS

- Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 11;381(2):132–41.
- Snoer A, Vollesen ALH, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Fahrenkrug J, et al. Calcitonin gene-related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia*. 2019 Mar 9;39(5):575–84.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020 Feb 12;40(9):935–48.
- Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, Tedeschi G, Russo A. Erenumab Efficacy on Comorbid Cluster Headache in Patients With Migraine: A Real-World Case Series. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 May 2;60(6):1187–95.
- Ruscheweyh R, Broessner G, Goßrau G, Heinze-Kuhn K, Jürgens TP, Kaltseis K, Kamm K, Peikert A, Raffaelli B, Rimmel F, Evers S. Effect of calcitonin gene-related peptide (-receptor) antibodies in chronic cluster headache: Results from a retrospective case series support individual treatment attempts. *Cephalalgia*. 2020 Dec;40(14):1574-1584. doi: 10.1177/0333102420949866. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32806953; PMCID: PMC7691634.
- Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Galcanezumab for the prevention of cluster headache. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Oct;20(10):1133-1142. doi: 10.1080/14712598.2020.1800635. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32702245.
- Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2020 Feb 11;21(1):14. doi: 10.1186/s10194-020-1085-x. PMID: 32046655; PMCID: PMC7014619.
- Gouveia, Raquel Gil; PARREIRA, Elsa. Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada? Monoclonal Antibodies for Migraine prophylaxis. The long-awaited therapeutic revolution?. 2018.
- Ossipov MH, Raffa RB, Pergolizzi JV. Galcanezumab: a humanized monoclonal antibody for the prevention of migraine and cluster headache. *Drugs Today (Barc)*. 2020 Jan;56(1):5-19.
- Giani, L.; Proietti Cecchini, A.; Leone, M. Galcanezumab for the prevention of cluster headache. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2020**, *20*, 1133–1142.
- Goadsby, P.J.; Dodick, D.W.; Leone, M.; Bardos, J.N.; Oakes, T.M.; Millen, B.A.; Zhou, C.; Dowsett, S.A.; Aurora, S.K.; Ahn, A.H.; et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 132–141.
- Millen, B.A.; Ossipov, M.H.; Kim, B.K.; Yang, J.Y. 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*, 1442–1454.