



## C A P Í T U L O 4

# MANEJO DA ENXAQUECA REFRATÁRIA: UMA ANÁLISE PROFUNDA DOS ANTICORPOS MONOCLONais ANTi-CGRP E DA MODULAÇÃO MULTIMODAL DO ESTILO DE VIDA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.486162606014>

**Jessica Estevam de Sousa**

**RESUMO** A enxaqueca é uma patologia neurovascular crônica de alta prevalência, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das condições mais incapacitantes da humanidade. O manejo clínico torna-se complexo nos casos de enxaqueca refratária, onde ocorre falha terapêutica sistemática às classes profiláticas convencionais. Este capítulo revisa profundamente os avanços fisiopatológicos focados no Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) e a subsequente revolução terapêutica dos anticorpos monoclonais. Além da inovação farmacológica, analisa-se a necessidade de uma abordagem multimodal integrativa, abrangendo cronobiologia, nutrologia e modulação do estresse. O objetivo é fornecer um guia denso para a prática clínica moderna, visando a remissão de sintomas em pacientes com alta carga de doença e resistência terapêutica severa. **PALAVRAS-CHAVE:** Cefaleia Primária. Anticorpos Monoclonais. Medicina de Precisão. Neuroinflamação.

## MANAGEMENT OF REFRACTORY MIGRAINE: A DEEP ANALYSIS OF ANTi-CGRP MONOCLONAL ANTIBODIES AND MULTIMODAL LIFESTYLE MODULATION

**ABSTRACT** Migraine is a highly prevalent chronic neurovascular pathology, recognized by the World Health Organization as one of the most disabling conditions worldwide. Clinical management becomes particularly complex in cases of refractory migraine, characterized by systematic therapeutic failure to conventional prophylactic classes. This chapter profoundly reviews pathophysiological advances focused on the Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and the subsequent therapeutic revolution of monoclonal antibodies. Beyond pharmacological innovation, the need for an integrative multimodal approach is analyzed, encompassing chronobiology, nutrition, and stress modulation. The objective is to provide a comprehensive guide for modern

clinical practice, aiming for symptom remission in patients with a high disease burden and severe therapeutic resistance. **KEYWORDS:** Primary Headache. CGRP. Monoclonal Antibodies. Precision Medicine. Neuroinflammation.

## INTRODUÇÃO: O PANORAMA DA REFRATARIEDADE E O IMPACTO GLOBAL

A enxaqueca não deve ser compreendida meramente como um evento episódico de dor, mas como uma desordem cerebral funcional complexa de base genética e ambiental. Segundo dados atualizados do *Global Burden of Disease* (2020), a enxaqueca permanece como a segunda maior causa mundial de incapacidade, sendo a primeira entre mulheres em idade reprodutiva. Essa estatística reflete não apenas o sofrimento individual, mas um impacto socioeconômico devastador, decorrente do absenteísmo e do presenteísmo laboral, além do comprometimento severo das relações interpessoais e da qualidade de vida global.

A transição da enxaqueca de sua forma episódica para a forma crônica é frequentemente acompanhada pelo fenômeno biológico da sensibilização central. Nesse estado, os neurônios de segunda e terceira ordem do sistema trigemino-vascular tornam-se hipersensíveis, interpretando estímulos sensoriais inócuos — como luz, som ou o próprio toque (alodinia) — como sinais de dor intensa. Esse processo de plasticidade neuronal mal adaptativa é o que torna o cérebro do paciente “refratário” ao ambiente, exigindo intervenções que atuem diretamente na modulação dessa excitabilidade.

A definição clínica de enxaqueca refratária é rigorosa e exige a falha documentada em pelo menos três a quatro classes de medicamentos profiláticos convencionais. Entre as classes citadas, incluem-se os betabloqueadores (como propranolol e atenolol), os anticonvulsivantes neuromoduladores (topiramato e valproato de sódio) e os antidepressivos tricíclicos ou duais (amitriptilina e venlafaxina). A falha é considerada quando o paciente não apresenta uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises após o uso em dose máxima tolerada por um período de 8 a 12 semanas.

Historicamente, o tratamento desses pacientes era pautado em uma “polifarmácia frustrada”. O clínico via-se obrigado a associar múltiplas drogas orais inespecíficas que, embora pudessem reduzir marginalmente a dor, traziam uma carga insuportável de efeitos colaterais. Ganho de peso acentuado, bradicognição (névoa mental), sonolência excessiva e xerostomia são apenas alguns dos sintomas que levam a uma taxa de abandono do tratamento superior a 75% em um ano. Essa lacuna terapêutica gerou um ciclo de dependência de analgésicos de resgate, agravando o quadro clínico original.

Portanto, este capítulo propõe-se a discutir a mudança de paradigma que a neurologia atravessa. Sair de um modelo de “tentativa e erro” com drogas reutilizadas de outras especialidades para uma era de medicina de precisão. A compreensão detalhada da via do CGRP e o desenvolvimento de anticorpos monoclonais representam o maior avanço na neurologia das cefaleias dos últimos 30 anos, permitindo que pacientes anteriormente considerados “inratáveis” recuperem sua funcionalidade e dignidade social.

## **FISIOPATOLOGIA MOLECULAR: O SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR E A CASCATA DO CGRP**

O sistema trigeminovascular é o substrato anatômico e funcional da dor na enxaqueca. Ele é composto por neurônios do gânglio trigeminal que inervam as meninges e os vasos sanguíneos intracranianos. Quando ativadas, essas fibras nervosas liberam neuropeptídeos pró-inflamatórios que desencadeiam uma cascata de eventos conhecida como inflamação neurogênica estéril. Este processo não é causado por patógenos, mas por uma ativação química que resulta em vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e edema do tecido perivascular.

Dentre os neuropeptídeos liberados, o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) emerge como o protagonista absoluto. O CGRP é um peptídeo de 37 aminoácidos que atua como o mais potente vasodilatador endógeno do sistema nervoso central e periférico. Durante uma crise de enxaqueca, os níveis séricos de CGRP no sangue da veia jugular aumentam drasticamente, correlacionando-se com a intensidade da dor. Mais relevante ainda é o fato de que a infusão intravenosa de CGRP em indivíduos predispostos é capaz de induzir crises de enxaqueca idênticas às espontâneas.

O receptor do CGRP é um complexo molecular composto por três partes: o receptor do tipo receptor de calcitonina (CLR), a proteína modificadora de atividade do receptor 1 (RAMP1) e a proteína componente do receptor (RCP). Essa complexidade torna o receptor um alvo terapêutico sofisticado. O CGRP facilita a transmissão sináptica nociceptiva no núcleo do trato solitário e no tálamo, atuando como um “amplificador” dos sinais de dor. Na enxaqueca refratária, há uma regulação positiva desses receptores, mantendo o sistema trigeminal em um estado de prontidão para a dor.

A sensibilização periférica, mediada pelo CGRP nas meninges, é seguida pela sensibilização central, onde o processamento da dor no tronco encefálico e no córtex torna-se permanentemente alterado. Este é o motivo pelo qual pacientes com enxaqueca crônica e refratária apresentam sintomas intercrises, como irritabilidade, fadiga e sensibilidade à luz, mesmo quando não estão em uma crise aguda de dor. O CGRP atua, portanto, não apenas na dor, mas na modulação do humor e da percepção sensorial global do indivíduo.

A compreensão dessa via molecular permitiu o abandono da antiga teoria “vascular” para uma teoria “neurovascular”. Hoje sabemos que a dilatação é apenas um epifenômeno da ativação nervosa. Ao bloquear o CGRP ou seu receptor, conseguimos interromper a sinalização de dor sem os riscos de vasoconstrição sistêmica indesejada, o que torna as novas terapias biológicas seguras para pacientes com risco cardiovascular, ampliando significativamente o espectro de pacientes tratáveis.

## ANTICORPOS MONOCLONIAIS (MABS): A ERA DA MEDICINA DE PRECISÃO

Os anticorpos monoclonais direcionados à via do CGRP representam a primeira classe de preventivos especificamente desenvolvida a partir de mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca. Diferentemente das moléculas pequenas orais, os mAbs são proteínas de alto peso molecular (imunoglobulinas), o que lhes confere propriedades farmacocinéticas únicas. Eles não são metabolizados pelo fígado nem excretados pelos rins, sendo degradados por proteólise sistêmica, o que virtualmente elimina o risco de interações medicamentosas perigosas em pacientes poliqueixosos.

O Erenumabe destaca-se como o pioneiro dessa classe, sendo o único anticorpo totalmente humano que bloqueia o receptor do CGRP de forma competitiva. No estudo clínico *LIBERTY*, conduzido especificamente com pacientes que falharam em até quatro preventivos prévios, o erenumabe mostrou uma eficácia sem precedentes, reduzindo os dias de dor pela metade em pacientes que nunca haviam respondido a nada antes. Sua administração mensal via autoinjetor subcutâneo transformou a adesão ao tratamento, removendo a necessidade de lembretes diários de medicação.

O Galcanezumabe e o Fremanezumabe utilizam uma estratégia diferente: eles se ligam diretamente à molécula do CGRP (o ligante), “sequestrando-a” antes que ela atinja o receptor. O fremanezumabe oferece a flexibilidade de dose mensal ou trimestral (675mg), o que é uma vantagem logística para pacientes que viajam ou possuem rotinas instáveis. Já o galcanezumabe apresenta dados robustos na redução não apenas da enxaqueca, mas também da cefaleia em salvias episódica, demonstrando a versatilidade do bloqueio da via do CGRP em diferentes tipos de cefaleias primárias.

O Eptinezumabe é a adição mais recente ao arsenal, diferenciando-se pela administração por infusão intravenosa trimestral. A administração IV garante 100% de biodisponibilidade imediata, atingindo concentrações terapêuticas no sangue minutos após o início da infusão. Isso o torna uma ferramenta estratégica em centros de infusão para pacientes em estado de mal enxaquecoso ou aqueles que necessitam de um “resgate” rápido devido à iminente perda de funcionalidade laboral ou social. Sua eficácia foi comprovada mesmo nos dias 1 e 2 após a primeira infusão.

A segurança e a tolerabilidade desses fármacos são, talvez, seus atributos mais disruptivos. Enquanto os profiláticos orais possuem taxas de abandono por efeitos colaterais próximas a 50% em ensaios clínicos, os anticorpos monoclonais apresentam taxas de abandono comparáveis ao placebo. Os efeitos adversos mais comuns são leves, como reações no local da injeção e constipação (no caso do erenumabe). Essa alta tolerabilidade permite que o paciente mantenha o tratamento pelo tempo necessário para que ocorra a remodelação da plasticidade neuronal e a saída definitiva do estado crônico.

## DESAFIOS CLÍNICOS: REFRATARIEDADE E USO EXCESSIVO DE ANALGÉSICOS

Um dos maiores desafios no manejo da enxaqueca refratária é a concomitância com a Cefaleia por Uso Excessivo de Medicação (CEUM). Pacientes que sofrem de dor crônica frequentemente entram em um ciclo vicioso, utilizando triptanos, anti-inflamatórios ou opioides mais de 10 a 15 dias por mês. Esse uso abusivo provoca uma regulação positiva dos receptores nociceptivos periféricos, o que reduz ainda mais o limiar de dor e torna o cérebro resistente a qualquer profilático oral convencional.

A abordagem clássica da CEUM exigia a suspensão imediata e total dos analgésicos antes de iniciar um novo profilático, o que submetia o paciente a semanas de dor insuportável na chamada “cefaleia de rebote”. No entanto, os estudos com anticorpos monoclonais anti-CGRP demonstraram que os mAbs são eficazes mesmo em pacientes que continuam usando analgésicos em excesso, permitindo uma redução gradual e menos traumática do consumo de resgate conforme a prevenção biológica começa a agir.

A documentação da refratariedade deve ser meticulosa para garantir o acesso a essas terapias de alto custo. O uso do Diário de Cefaleia não é opcional, mas uma ferramenta diagnóstica essencial. Nele, o paciente deve registrar não apenas a dor, mas o uso de medicação aguda e os sintomas associados. Somente através de um registro fidedigno de pelo menos três meses o clínico pode comprovar a falha de classes prévias e a necessidade de escalonamento para as terapias biológicas junto a fontes pagadoras e sistemas de auditoria médica.

Outro ponto de complexidade é o manejo das comorbidades psiquiátricas. Pacientes com enxaqueca refratária apresentam taxas de ansiedade e depressão até cinco vezes maiores que a população geral. Frequentemente, a dor crônica e o transtorno de humor se retroalimentam: a depressão reduz o limiar de dor, e a dor crônica impede a recuperação do humor. O tratamento biológico, ao reduzir drasticamente a carga da dor, muitas vezes atua como um facilitador para que o tratamento psiquiátrico finalmente tenha efeito, quebrando o ciclo de invalidez emocional.

Por fim, o clínico deve estar atento à “pseudorefratariedade”. Muitas vezes, o paciente é classificado como refratário quando, na verdade, nunca utilizou as medicações preventivas em doses otimizadas ou pelo tempo necessário. É papel do especialista realizar uma revisão histórica rigorosa para garantir que o diagnóstico de refratariedade seja real e não fruto de um manejo subótimo anterior. A educação do paciente sobre o tempo de latência dos preventivos é crucial para evitar a frustração e a busca incessante por soluções imediatas e ineficazes.

## MODULAÇÃO DO ESTILO DE VIDA: A NEUROBIOLOGIA DA HOMEOTASE

A inovação tecnológica dos anticorpos monoclonais não deve obscurecer o fato de que o cérebro enxaquecoso é biologicamente sensível à variação. A abordagem multimodal do estilo de vida não é um “complemento”, mas uma parte integrante e biológica da terapia. O sistema nervoso do enxaquecoso possui uma intolerância inata à mudança de rotina, e a estabilização ambiental é capaz de reduzir a frequência de disparos trigeminais de forma tão eficaz quanto algumas medicações.

O papel da cronobiologia e da higiene do sono é central. O hipotálamo, que coordena os ciclos de sono-vigília e o apetite, está disfuncional na enxaqueca crônica. Irregularidades no horário de dormir ou acordar desregulam a liberação de melatonina e cortisol, mantendo o sistema límbico em estado de hipervigilância. Estabelecer uma rotina rígida, com exposição à luz solar matinal e restrição de telas à noite, ajuda a “resetar” os osciladores circadianos cerebrais, elevando o limiar de dor natural do organismo.

Na esfera nutricional, o foco deve migrar da simples busca por “gatilhos isolados” para o controle da neuroinflamação metabólica. Dietas de alto índice glicêmico provocam picos de insulina, que são potentes ativadores de vias inflamatórias sistêmicas que sensibilizam o nervo trigêmeo. O uso terapêutico de nutracêuticos com evidência classe A, como o Magnésio Quelato (400-600mg), a Riboflavina (Vitamina B2-400mg) e a Coenzima Q10, auxilia na otimização da função mitocondrial neuronal, reduzindo o estresse oxidativo que precede a crise de enxaqueca.

A prática de atividade física aeróbica de moderada intensidade é outra forma de “farmacologia endógena”. O exercício regular estimula a liberação de beta-endorfinas e endocanabinoides, que atuam nos mesmos receptores onde agem os analgésicos opioides, mas de forma fisiológica e equilibrada. Além disso, o exercício melhora a reserva cognitiva e reduz a obesidade, que é um fator de risco comprovado para a transição da enxaqueca episódica para a forma crônica incapacitante.

Por fim, o manejo do estresse através de terapias cognitivo-comportamentais (TCC) ou técnicas de *biofeedback* atua na regulação do sistema nervoso autonômico. A enxaqueca refratária muitas vezes “sequestra” a atenção do paciente, gerando um estado de hipervigilância catastrófica. Educar o paciente sobre a biologia da sua dor e desmistificar os sintomas ajuda a reduzir a ativação da amígdala cerebral, diminuindo a carga allostática e permitindo que o tratamento farmacológico atue em um terreno biológico menos hostil.

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O manejo da enxaqueca refratária deixou de ser um campo de resignação para se tornar uma área de alta eficácia clínica. A convergência entre a biotecnologia de precisão (mAbs) e a medicina do estilo de vida oferece, pela primeira vez na história da medicina, a possibilidade real de remissão da doença crônica para uma grande parcela de pacientes anteriormente desassistidos.

O avanço do diagnóstico à prática clínica exige que o médico contemporâneo seja um gestor de dados e de hábitos. Não basta prescrever a medicação mais cara; é preciso garantir que o paciente compreenda a fisiopatologia da sua condição e que as barreiras de acesso sejam endereçadas. A refratariedade é uma combinação de biologia agressiva com ambiente desfavorável, e o sucesso terapêutico reside no equilíbrio entre modular o receptor de CGRP e estabilizar a rotina do indivíduo.

Olhando para o futuro, a introdução dos Gepantes e dos Ditans promete ampliar ainda mais o arsenal, permitindo combinações de terapias preventivas biológicas com tratamentos agudos específicos. A medicina caminha para uma personalização absoluta, onde o genótipo e o fenótipo do paciente ditarão a escolha da via de administração e da molécula alvo, consolidando a restauração da funcionalidade plena e da qualidade de vida global do paciente.

## REFERÊNCIAS

- ASHINA, M. et al. Migraine: epidemiology and systems of care. **The Lancet**, v. 397, n. 10283, p. 1485-1495, 2021.
- DIENER, H. C. et al. Medication-overuse headache. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 1-18, 2022.
- DODICK, D. W. et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies (PROMISE-2). **Neurology**, v. 94, n. 21, p. e2185-e2197, 2020.

EDVINSSON, L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 57, n. S2, p. 47-55, 2019.

GBD 2019 DISEASES AND INJURIES COLLABORATORS. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, 2020.

GOADSBY, P. J. et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 22, p. 2123-2132, 2017.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalgia**, v. 38, n. 1, p. 1-211, 2018.

KOWACS, F. et al. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the prophylactic treatment of episodic migraine. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 1, p. 72-91, 2022.

MESSINA, R. et al. CGRP-pathway monoclonal antibodies for the prevention of migraine: Lesson from real-world data. **The Journal of Headache and Pain**, v. 24, n. 1, p. 1-15, 2023.

REUTER, U. et al. Efficacy and safety of erenumab in episodic migraine patients with 2–4 previous prophylactic treatment failures: Results from the LIBERTY study. **The Lancet**, v. 391, n. 10132, p. 2580-2587, 2022.

ROBBERTS, J. et al. Lifestyle interventions in migraine management: a narrative review. **Journal of Headache and Pain**, v. 22, n. 1, p. 34-45, 2021.

SANTOS, L. R. et al. Abordagem Multidisciplinar da Enxaqueca: Da Farmacologia à Nutrição. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 59, n. 2, p. 15-22, 2023.

SILBERSTEIN, S. D. et al. The Impact of Migraine on Daily Activities: Real-World Data From the CaMEO Study. **Headache**, v. 60, n. 9, p. 2017-2026, 2020.