

# RIMEGEPANT, TERAPIA PROMISSORA PARA O TRATAMENTO DA ENXAQUECA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/08/2024

**Bruno Jordão Pedrosa**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

**Danielle Abbud Backer**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

## RIMEGEPANT, PROMISING THERAPY FOR MIGRAINE MANAGEMENT: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Migraine is a chronic neurological disease that causes intense headaches, nausea, sensitivity to light, and sound, impacting patients' quality of life. Rimegepant is an innovative treatment that targets the CGRP receptor, being safe for patients with contraindications to other medications. It has demonstrated efficacy in acute treatment, reducing the frequency of migraine days and improving quality of life. Its combination with CGRP monoclonal antibodies may be beneficial, but further studies are needed. Although not more effective than triptans in acute treatment, it may bring long-term benefits. Economic evaluation suggests it is a viable option, with the potential to transform migraine treatment and improve patients' lives.

**KEYWORDS:** *Rimegepant; migraine; treatment,*

**RESUMO:** A enxaqueca é uma doença neurológica crônica que causa dores de cabeça intensas, náuseas, sensibilidade à luz e ao som, impactando a qualidade de vida dos pacientes. O rimegepant é um tratamento inovador que atua no receptor CGRP, sendo seguro para pacientes com contraindicações a outros medicamentos. Demonstrou eficácia no tratamento agudo, reduzindo a frequência de dias com enxaqueca e melhorando a qualidade de vida. Sua combinação com anticorpos monoclonais de CGRP pode ser benéfica, mas mais estudos são necessários. Apesar de não ser mais eficaz que triptanos no tratamento agudo, pode trazer benefícios a longo prazo. A avaliação econômica sugere ser uma opção viável, com potencial para transformar o tratamento da enxaqueca e melhorar a vida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Rimegepant; enxaqueca; tratamento*

## INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, caracterizada por ataques recorrentes de dor de cabeça intensa, geralmente acompanhados por sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Esses episódios podem causar um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, levando a uma redução na capacidade funcional, aumento do absenteísmo no trabalho e piora da saúde mental. O tratamento da enxaqueca envolve estratégias tanto agudas, para aliviar os sintomas durante os ataques, quanto preventivas, para reduzir a frequência e a gravidade das crises (BERMAN G, et al. 2024).

Nesse contexto, o rimegepant emerge como uma opção terapêutica inovadora e promissora para o manejo da enxaqueca. Como um antagonista do receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o rimegepant atua de forma seletiva e específica nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca, sem causar vasoconstrição, o que o torna uma opção segura para pacientes com contraindicações a outros medicamentos. Além disso, sua formulação oral e a capacidade de ser usado tanto para tratamento agudo quanto preventivo representam vantagens significativas em relação a outras terapias disponíveis (FULLERTON T, et al. 2024).

No tratamento agudo da enxaqueca, a eficácia do rimegepant foi demonstrada em estudos clínicos controlados, onde se observou uma redução significativa na dor e nos sintomas associados, como náuseas e fotofobia, em comparação com o placebo. Esses resultados foram corroborados por evidências de longo prazo, que mostraram uma melhora sustentada na qualidade de vida dos pacientes tratados com rimegepant. Por meio do questionário de qualidade de vida específico para enxaqueca versão 2.1 (MSQv2), foi possível quantificar e avaliar objetivamente a resposta dos pacientes ao tratamento com rimegepant, o que é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para a enxaqueca (BHARDWAJ R, et al. 2022).

No entanto, além do tratamento agudo, a enxaqueca muitas vezes requer abordagens preventivas para reduzir sua frequência e gravidade. Nesse contexto, os inibidores do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), como os anticorpos monoclonais e os bloqueadores de receptores de moléculas pequenas, surgem como uma nova classe terapêutica eficaz. Tanto os anticorpos monoclonais quanto os gepants, como o rimegepant, têm se mostrado eficazes na prevenção da enxaqueca em pacientes com quatro ou mais ataques por mês, reduzindo significativamente a frequência e a gravidade das crises (POWELL LC, et al. 2022).

Um dos desafios no tratamento da enxaqueca é a possibilidade de interações medicamentosas, especialmente em pacientes que necessitam de tratamento agudo e preventivo concomitantemente. Estudos de interação medicamentosa com o rimegepant demonstraram que sua combinação com outros medicamentos utilizados na enxaqueca,

como os inibidores do CYP3A4 e da gp-P, não resultou em interações clinicamente significativas, o que o torna uma opção segura para uso concomitante. Além disso, a capacidade do rimegepant de ser administrado por via oral facilita sua utilização em comparação com outros tratamentos injetáveis ou infundidos (BHARDWAJ R, et al. 2022).

A avaliação econômica do uso do rimegepant na enxaqueca também é um aspecto importante a ser considerado. Estudos de custo-utilidade e de impacto econômico demonstraram que, apesar de ser um tratamento relativamente novo, o rimegepant pode representar uma opção terapêutica economicamente viável, especialmente quando se considera a redução na utilização de recursos de saúde e os benefícios adicionais na qualidade de vida dos pacientes. A capacidade do rimegepant de melhorar a QVRS dos pacientes, medida por meio do EQ-5D, o torna uma opção atraente para pacientes e sistemas de saúde (JOHNSTON K, et al. 2022).

A segurança e a tolerabilidade do rimegepant em pacientes com enxaqueca foram avaliadas em estudos clínicos, incluindo aqueles que usaram o medicamento concomitantemente com outros tratamentos preventivos. Esses estudos demonstraram que o rimegepant é geralmente bem tolerado, com eventos adversos leves a moderados, como náuseas e fadiga, sendo os mais comuns. A capacidade do rimegepant de ser usado em conjunto com outros tratamentos preventivos, como os anticorpos monoclonais CGRP, sem comprometer sua segurança e eficácia, é um aspecto importante a ser considerado na escolha terapêutica para a enxaqueca (JOHNSTON KM, et al. 2021).

Em conclusão, a enxaqueca é uma condição neurológica crônica que pode ser debilitante para os pacientes. O rimegepant surge como uma opção terapêutica inovadora e eficaz para o tratamento agudo e preventivo da enxaqueca, com benefícios significativos na redução da frequência e gravidade das crises, melhora da qualidade de vida e segurança de uso concomitante com outros tratamentos preventivos. A avaliação econômica do uso do rimegepant também sugere que ele pode representar uma opção economicamente viável para pacientes e sistemas de saúde. Considerando esses aspectos, o rimegepant se destaca como uma opção terapêutica promissora para pacientes com enxaqueca, oferecendo uma abordagem abrangente e eficaz para o manejo dessa condição (BERMAN G, et al. 2020).

## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram “Rimegepant”, “migraine” e “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando

como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 154 trabalhos analisados, 154 foram selecionados da base de dados PubMed, 0 na base de dados LILACS. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 129 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 18 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 18 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 11 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 11 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

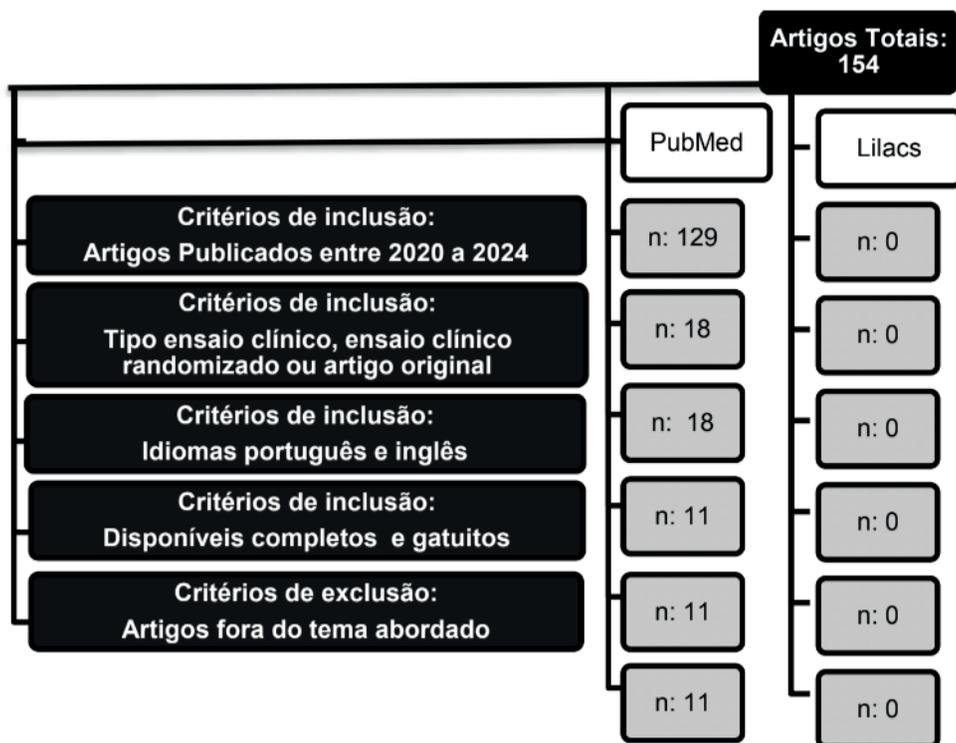


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A enxaqueca é uma condição neurológica complexa e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada por dores de cabeça intensas, náuseas, sensibilidade à luz e ao som, a enxaqueca pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da enxaqueca visa aliviar os sintomas agudos e, quando possível, prevenir a ocorrência de crises. No entanto, muitos pacientes enfrentam desafios no manejo da enxaqueca, com opções terapêuticas limitadas e potenciais efeitos colaterais adversos. É nesse contexto que surge o rimegepant, um antagonista do receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP-R), como uma nova opção terapêutica que mostra promessa no tratamento da enxaqueca (BERMAN G, et al. 2024).

Estudos como o BHV3000-201 e o Estudo 201 avaliaram a eficácia do rimegepant no tratamento agudo da enxaqueca. Resultados mostraram que o rimegepant foi capaz de reduzir significativamente a frequência de dias com enxaqueca (MMD) e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, conforme medido por questionários como o MSQv2 e o EQ-5D-3L. Além disso, o rimegepant demonstrou ser seguro e bem tolerado, com poucos eventos adversos relatados. Esses achados sugerem que o rimegepant pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento agudo da enxaqueca, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (FULLERTON T, et al. 2024).

A segurança e tolerabilidade do rimegepant também foram avaliadas em estudos que investigaram sua combinação com outros medicamentos utilizados na prevenção da enxaqueca, como os anticorpos monoclonais (mAbs) de CGRP. Esses estudos mostraram

que o rimegepant pode ser utilizado com segurança em combinação com os mAbs de CGRP, sem aumento significativo de eventos adversos. Além disso, não houve evidência de hepatotoxicidade associada ao uso concomitante desses medicamentos. A combinação de rimegepant com mAbs de CGRP pode oferecer benefícios adicionais, uma vez que não toda a sinalização de CGRP é bloqueada pelos mAbs, deixando espaço para que o rimegepant proporcione efeitos terapêuticos adicionais (CROOP R, et al. 2024).

No entanto, é importante considerar as limitações dos estudos existentes sobre o rimegepant. Alguns estudos foram abertos e sem grupo controle, o que pode introduzir vies nos resultados. Além disso, a generalização dos resultados pode ser limitada pelo tamanho pequeno da amostra em alguns estudos. São necessários estudos adicionais, incluindo ensaios clínicos controlados e de longo prazo, para confirmar a eficácia e a segurança do rimegepant em diferentes populações de pacientes com enxaqueca (YU S, et al. 2024).

A eficácia do rimegepant também pode ser influenciada pela dosagem e pela frequência de administração. Estudos como o BHV3000-201 mostraram que diferentes regimes de dosagem, como 75 mg para redução de MMD e aumento das pontuações do MSQv2, podem proporcionar resultados variados. Além disso, a resposta ao rimegepant pode ser influenciada por fatores como a gravidade e a frequência das crises de enxaqueca, bem como por comorbidades médicas e o uso de outros medicamentos. Portanto, é essencial individualizar o tratamento com rimegepant com base nas necessidades e características de cada paciente (CROOP R, et al. 2024).

A combinação de rimegepant com mAbs de CGRP pode representar uma abordagem inovadora e eficaz para o tratamento da enxaqueca. Estudos mostraram que essa combinação pode proporcionar benefícios adicionais, aproveitando os mecanismos complementares de ação desses medicamentos. A terapia combinada pode ser especialmente útil para pacientes que não respondem adequadamente a outros tratamentos ou que experimentam efeitos colaterais significativos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses resultados e determinar o papel exato do rimegepant no manejo da enxaqueca, especialmente em comparação com outras opções de tratamento disponíveis (BERTZ R, et al. 2023).

Em relação aos custos e à eficácia comparativa, o rimegepant parece oferecer uma alternativa viável aos tratamentos existentes para a enxaqueca. Embora não seja mais eficaz do que os triptanos no tratamento agudo, o rimegepant pode ter benefícios adicionais a longo prazo, como a redução da frequência de enxaquecas ao longo do tempo. Além disso, a combinação de rimegepant com mAbs de CGRP pode ser mais eficaz do que qualquer um desses tratamentos isoladamente, oferecendo uma abordagem abrangente para o manejo da enxaqueca. No entanto, são necessárias mais pesquisas econômicas para avaliar completamente o custo-benefício do rimegepant em comparação com outras opções de tratamento (POWELL LC, et al. 2023).

Em resumo, o rimegepant representa uma nova abordagem promissora para o tratamento da enxaqueca, com evidências sugerindo sua eficácia e segurança tanto para o tratamento agudo quanto para a prevenção. A combinação de rimegepant com mAbs de CGRP pode oferecer benefícios adicionais, aproveitando os mecanismos complementares de ação desses medicamentos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses resultados e determinar o papel exato do rimegepant no manejo da enxaqueca, especialmente em comparação com outras opções de tratamento disponíveis (BHARDWAJ R, et. al 2022).

A disponibilidade de opções terapêuticas mais eficazes e seguras para a enxaqueca é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto econômico dessa condição. O rimegepant, com sua eficácia demonstrada no tratamento agudo e potencialmente preventivo da enxaqueca, representa um avanço significativo no campo da neurologia. No entanto, são necessários mais estudos para explorar totalmente seu potencial terapêutico e determinar seu lugar no arsenal de tratamentos disponíveis para a enxaqueca. Com o aumento da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca e o desenvolvimento de novas terapias direcionadas, há esperança de que mais pacientes possam encontrar alívio e melhor qualidade de vida (JOHNSTON K, et al. 2022).

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a enxaqueca é uma doença neurológica crônica que afeta significativamente a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada por ataques recorrentes de dor de cabeça intensa, acompanhados por sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia, a enxaqueca pode ter um impacto profundo na capacidade funcional e no bem-estar emocional dos pacientes. O tratamento da enxaqueca visa aliviar os sintomas agudos durante os ataques e, quando possível, prevenir a ocorrência de crises, reduzindo assim a frequência e a gravidade dos episódios. O rimegepant surge como uma opção terapêutica inovadora e promissora para o manejo da enxaqueca. Como um antagonista seletivo do receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP-R), o rimegepant atua especificamente nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca, sem causar vasoconstrição, o que o torna uma opção segura para pacientes com contraindicações a outros medicamentos. Sua formulação oral e capacidade de ser usado tanto para tratamento agudo quanto preventivo representam vantagens significativas em relação a outras terapias disponíveis. Em estudos clínicos, o rimegepant demonstrou eficácia no tratamento agudo da enxaqueca, reduzindo a frequência de dias com enxaqueca e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, sua segurança e tolerabilidade foram confirmadas, mesmo quando utilizado em combinação com outros medicamentos preventivos. A avaliação econômica do uso do rimegepant também sugere que ele pode

ser uma opção terapêutica economicamente viável, considerando os benefícios na redução da utilização de recursos de saúde e os ganhos na qualidade de vida dos pacientes. A combinação de rimegepant com anticorpos monoclonais de CGRP representa uma abordagem inovadora para o tratamento da enxaqueca, aproveitando os mecanismos complementares de ação desses medicamentos. Esta combinação pode ser especialmente benéfica para pacientes que não respondem adequadamente a outros tratamentos ou que experimentam efeitos colaterais significativos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses resultados e determinar o papel exato do rimegepant no manejo da enxaqueca, especialmente em comparação com outras opções de tratamento disponíveis. Em última análise, o rimegepant representa uma esperança para pacientes com enxaqueca, oferecendo uma abordagem abrangente e eficaz para o manejo dessa condição debilitante. Com o aumento da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca e o desenvolvimento de novas terapias direcionadas, há uma expectativa positiva de que mais pacientes possam encontrar alívio e melhor qualidade de vida. O rimegepant, juntamente com outras terapias inovadoras em desenvolvimento, tem o potencial de transformar o tratamento da enxaqueca, proporcionando uma nova perspectiva para aqueles que sofrem com essa condição incapacitante.

## REFERÊNCIAS

1. Berman G, Thiry A, Croop R. **Safety of Rimegepant in Patients Using Preventive Migraine Medications: A Subgroup Analysis of a Long-Term, Open-Label Study Conducted in the United States.** *J Pain Res.* 2024 May 21;17:1805-1814.
2. Fullerton T, Pixton G. **Long-Term Use of Rimegepant 75 mg for the Acute Treatment of Migraine is Associated with a Reduction in the Utilization of Select Analgesics and Antiemetics.** *J Pain Res.* 2024 May 15;17:1751-1760.
3. Croop R, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry A, Lovegren M, L'Italien G, Lipton RB. **A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine.** *Cephalalgia.* 2024 Apr;44(4):3331024241232944
4. Yu S, Guo A, Wang Z, Liu J, Tan G, Yang Q, Zhang M, Yibulaiyin H, Chen H, Zhang Y, Croop R, Sun Y, Liu Y, Zhao Q, Lu Z. **Rimegepant orally disintegrating tablet 75 mg for acute treatment of migraine in adults from China: a subgroup analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial.** *J Headache Pain.* 2024 Apr 16;25(1):57.
5. Croop R, Bhardwaj R, Anderson MS, Matschke KT, Hould J, Bertz R, Liu J, Lipton RB. **Bioequivalence of rimegepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, administered as an oral tablet, a sublingual orally disintegrating tablet, and a supralingual orally disintegrating tablet: two phase 1 randomized studies in healthy adults.** *Cephalalgia.* 2024 Feb;44(2):3331024231219505.

6. Bertz R, Bhardwaj R, Morris BA, Ashbrenner E, Coric V, Croop R. **A placebo-controlled, randomized, single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of rimegepant in healthy participants.** *Cephalalgia*. 2023 Jun;43(6):3331024231179131.
7. Powell LC, L'Italien G, Popoff E, Johnston K, O'Sullivan F, Harris L, Croop R, Coric V, Lipton RB. **Health State Utility Mapping of Rimegepant for the Preventive Treatment of Migraine: Double-Blind Treatment Phase and Open Label Extension (BHV3000-305).** *Adv Ther*. 2023 Feb;40(2):585-600.
8. Bhardwaj R, Collins JL, Stringfellow J, Madonia J, Anderson MS, Finley JA, Stock DA, Coric V, Croop R, Bertz R. **P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Transporter Inhibition by Cyclosporine and Quinidine on the Pharmacokinetics of Oral Rimegepant in Healthy Subjects.** *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 Jul;11(7):889-897.
9. Johnston K, Harris L, Powell L, Popoff E, Coric V, L'Italien G, Schreiber CP. **Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201).** *J Headache Pain*. 2022 Jan 17;23(1):10.
10. Johnston KM, L'Italien G, Popoff E, Powell L, Croop R, Thiry A, Harris L, Coric V, Lipton RB. **Mapping Migraine-Specific Quality of Life to Health State Utilities in Patients Receiving Rimegepant.** *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5209-5220.
11. Berman G, Croop R, Kudrow D, Halverson P, Lovegren M, Thiry AC, Conway CM, Coric V, Lipton RB. **Safety of Rimegepant, an Oral CGRP Receptor Antagonist, Plus CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine. Headache.** 2020 Sep;60(8):1734-1742.