Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

ARTIGO

Impacto dos anticorpos monoclonais anti-CGRP na carga psiquiátrica de pacientes com enxaqueca crônica: uma revisão sistemática

Impact of anti-CGRP monoclonal antibodies on the psychiatric burden of patients with chronic migraine: a systematic review

Impacto de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en la carga psiquiátrica de pacientes con migraña crónica: una revisión sistemática

Isadora Vanessa Fernandes Vasconcelos[1] & Milena Nunes Alves de Sousa[2]

1- Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil
2- Doutora e Pós-Doutora em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro Universitário de Patos.

Autor Correspondente
Nome: Isadora Vanessa Fernandes Vasconcelos
E-mail: isadoravasconcelos@med.fiponline.edu.br

Resumo: A enxaqueca crônica é uma condição incapacitante, associada a comprometimento funcional, menor qualidade de vida e maior ocorrência de ansiedade e depressão. Esta revisão sistemática analisou o impacto dos anticorpos monoclonais anti-CGRP sobre a carga psiquiátrica de adultos com enxaqueca crônica, além de desfechos funcionais e de qualidade de vida. Seguiu-se o PRISMA 2020, com protocolo registrado no PROSPERO (CRD420261359950). Foram consultadas MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library (2016–2026), incluindo estudos com erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe ou eptinezumabe e desfechos relacionados à carga psiquiátrica. Seis estudos foram incluídos. Os anticorpos anti-CGRP reduziram a carga da enxaqueca, com melhora funcional, emocional e da qualidade de vida, inclusive em pacientes com comorbidades psiquiátricas, e boa tolerabilidade. Pelo GRADE, a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos, em razão do predomínio de estudos observacionais e da heterogeneidade metodológica. Os resultados são promissores, mas não permitem afirmar efeito antidepressivo ou ansiolítico direto; são necessários estudos mais rigorosos, com avaliação psiquiátrica padronizada.

Palavras-chave: Enxaqueca crônica. Anticorpos monoclonais. Ansiedade. Depressão. Saúde mental.

Abstract: Chronic migraine is a disabling condition associated with functional impairment, reduced quality of life, and a higher occurrence of anxiety and depression. This systematic review analyzed the impact of anti-CGRP monoclonal antibodies on the psychiatric burden of adults with chronic migraine, as well as functional outcomes and quality of life. PRISMA 2020 was followed, and the protocol was registered in PROSPERO (CRD420261359950). MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, and the Cochrane Library were searched (2016–2026) for studies on erenumab, fremanezumab, galcanezumab, or eptinezumab reporting outcomes related to psychiatric burden. Six studies were included. Anti-CGRP antibodies reduced migraine burden, with improvements in functional and emotional outcomes and quality of life, including in patients with psychiatric comorbidities, and good tolerability. According to GRADE, the certainty of evidence was low or very low for most outcomes, owing to the predominance of observational studies and methodological heterogeneity. The findings are promising but do not support a direct antidepressant or anxiolytic effect; more rigorous studies with standardized psychiatric assessment are needed.

Key words: Chronic migraine. Monoclonal antibodies. Anxiety. Depression. Mental health.

Resumen: La migraña crónica es una condición incapacitante, asociada a deterioro funcional, menor calidad de vida y mayor ocurrencia de ansiedad y depresión. Esta revisión sistemática analizó el impacto de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP sobre la carga psiquiátrica de adultos con migraña crónica, además de resultados funcionales y de calidad de vida. Se siguió PRISMA 2020, con protocolo registrado en PROSPERO (CRD420261359950). Se consultaron MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus y Cochrane Library (2016–2026), incluyendo estudios con erenumab,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab y resultados relacionados con la carga psiquiátrica. Se incluyeron seis estudios. Los anticuerpos anti-CGRP redujeron la carga de la migraña, con mejoría funcional, emocional y de la calidad de vida, incluso en pacientes con comorbilidades psiquiátricas, y buena tolerabilidad. Según GRADE, la certeza de la evidencia fue baja o muy baja para la mayoría de los resultados, por el predominio de estudios observacionales y la heterogeneidad metodológica. Los resultados son prometedores, pero no permiten afirmar un efecto antidepresivo o ansiolítico directo; se necesitan estudios más rigurosos, con evaluación psiquiátrica estandarizada.

Palabras clave: Migraña crónica. Anticuerpos monoclonales. Ansiedad. Depresión. Salud mental.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca constitui uma das condições neurológicas mais prevalentes e incapacitantes, caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia que podem estar acompanhados de náuseas, fotofobia, fonofobia e outros sintomas neurológicos. Embora possa apresentar diferentes manifestações clínicas, sua progressão para a forma crônica está associada a uma carga substancialmente maior de dor, incapacidade funcional e comprometimento da qualidade de vida (Silvestro *et al*., 2025).

A enxaqueca crônica é definida pela ocorrência de cefaleia em 15 ou mais dias por mês, por período superior a três meses, sendo pelo menos oito desses dias caracterizados por manifestações típicas de enxaqueca (International Headache Society, 2018). Nesse contexto, a doença ultrapassa a dimensão da dor física, repercutindo sobre atividades cotidianas, produtividade laboral, desempenho acadêmico, relações sociais e bem-estar geral (Andreou *et al*., 2025; Schwedt *et al*., 2023).

Entre os aspectos que ampliam a carga da enxaqueca crônica destaca-se sua frequente associação com transtornos psiquiátricos, especialmente ansiedade e depressão. Essa relação parece ocorrer de maneira bidirecional, uma vez que sintomas ansiosos e depressivos podem contribuir para a cronificação e pior evolução da doença, enquanto a recorrência, intensidade e imprevisibilidade das crises podem favorecer o surgimento ou agravamento do sofrimento psicológico (Lipton *et al*., 2021).

Além disso, mecanismos neurobiológicos compartilhados entre os processos de dor e regulação emocional podem participar dessa interação, estabelecendo uma relação complexa entre a manifestação neurológica e a saúde mental (Suzuki *et al*., 2024). A presença dessas comorbidades é particularmente relevante porque pode comprometer a funcionalidade, influenciar a adesão às estratégias terapêuticas e contribuir para a manutenção de elevada carga da doença (Condé *et al*., 2023).

O tratamento preventivo da enxaqueca crônica representa, portanto, um importante desafio clínico. Durante décadas, foram utilizados medicamentos originalmente desenvolvidos para outras

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

condições, como anticonvulsivantes, antidepressivos e betabloqueadores. Apesar de sua efetividade em parte dos pacientes, a resposta terapêutica limitada e a ocorrência de efeitos adversos podem comprometer a continuidade do tratamento, especialmente em indivíduos com doença crônica e histórico de múltiplas falhas terapêuticas (Russo *et al*., 2025).

Nesse cenário, avanços na compreensão da fisiopatologia da enxaqueca identificaram o sistema trigeminovascular e, particularmente, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide* - CGRP), como componentes centrais dos mecanismos envolvidos na transmissão nociceptiva, vasodilatação e sensibilização associadas às crises. A identificação do papel do CGRP possibilitou o desenvolvimento de uma nova classe de terapias preventivas: os anticorpos monoclonais direcionados à via desse neuropeptídeo (Barbanti *et al*., 2024).

Esses medicamentos podem atuar diretamente sobre o CGRP, como fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe, ou sobre seu receptor, como o erenumabe. Os estudos disponíveis demonstram eficácia na redução dos dias mensais de enxaqueca, além de perfil de segurança e tolerabilidade favorável, representando uma mudança relevante no paradigma da prevenção da doença (Mitsikostas *et al*., 2025; Russo *et al*., 2025).

Entretanto, a resposta terapêutica não deve ser compreendida exclusivamente pela redução quantitativa da frequência das crises, uma vez que a efetividade de uma intervenção pode também se expressar por mudanças na funcionalidade, qualidade de vida e estado emocional do paciente.

Nesse sentido, a avaliação de sintomas de ansiedade e depressão torna-se particularmente importante para compreender a magnitude do benefício proporcionado pelos anticorpos monoclonais anti-CGRP. Diante desse cenário, torna-se pertinente sistematizar criticamente as evidências acerca dos efeitos dos anticorpos monoclonais anti-CGRP sobre a saúde mental de indivíduos com enxaqueca crônica.

Assim, esta revisão sistemática é orientada pela seguinte pergunta de pesquisa, estruturada segundo a estratégia PICO: em pacientes adultos com enxaqueca crônica (P), o tratamento preventivo com anticorpos monoclonais anti-CGRP (I), quando comparado ao placebo, tratamento padrão ou à avaliação pré e pós-intervenção (C), promove redução dos sintomas de ansiedade e depressão (O), para além da redução dos dias mensais de enxaqueca? A resposta a essa questão poderá contribuir para uma compreensão mais abrangente dos efeitos terapêuticos dos anticorpos monoclonais anti-CGRP, incorporando desfechos psiquiátricos à avaliação da efetividade do tratamento e favorecendo uma abordagem mais integrada e centrada no paciente.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática conduzida segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page *et al*., 2021), com protocolo previamente registrado no PROSPERO (CRD420261359950). A população (P) foi composta por adultos com enxaqueca crônica; a intervenção (I), por anticorpos monoclonais anti-CGRP (erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe e eptinezumabe); o comparador (C), por placebo, tratamento padrão ou avaliação antes e depois da intervenção; e o desfecho (O), por sintomas de ansiedade e depressão mensurados por instrumentos validados.

A busca foi realizada nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase, Scopus e Cochrane Library, com descritores controlados e termos livres combinados pelos operadores *AND* e *OR* e adaptados a cada base (Quadro 1).

Quadro 1: Estratégias de busca por base de dados.

Base	Estratégia de busca
Cochrane Library	*("anti-CGRP" OR "anti-CGRP antibody" OR "CGRP monoclonal antibody") AND "chronic migraine" AND ("mental health" OR depress* OR anxi *OR "mental distress" OR "quality of life")*
Embase	*("calcitonin gene related peptide receptor antagonist" OR "anti-CGRP" OR "anti-CGRP antibody") AND "chronic migraine" AND ("mental health" OR depression OR anxiety OR "psychiatric symptom*" OR "quality of life")*
PubMed	*("Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists" OR anti-CGRP) AND "migraine disorders") AND ("mental health" OR "Psychological Distress" OR "quality of life")*
Scopus	*TITLE-ABS-KEY (anti-CGRP AND "chronic migraine" AND "mental health")*

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Foram considerados estudos publicados entre 2016 e 2026, em inglês, português ou espanhol, com adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com enxaqueca crônica segundo a ICHD-3 (International Headache Society, 2018) e que apresentassem ao menos um desfecho de carga psiquiátrica (ansiedade e/ou depressão) mensurado por instrumentos como HADS, PHQ-9 ou BDI. Elegeram-se ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Dois revisores independentes avaliaram títulos, resumos e textos completos, e as divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliador. Os dados (autor, ano, país, delineamento, amostra, anticorpo, dose, comparador, seguimento e desfechos psiquiátricos, de cefaleia e de qualidade de vida) foram extraídos em formulário padronizado.

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), conforme o Ministério da Saúde (Brasil, 2014). A certeza, classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa, parte do delineamento (alta para ensaios randomizados; baixa para estudos observacionais) e pode ser rebaixada por risco de viés,

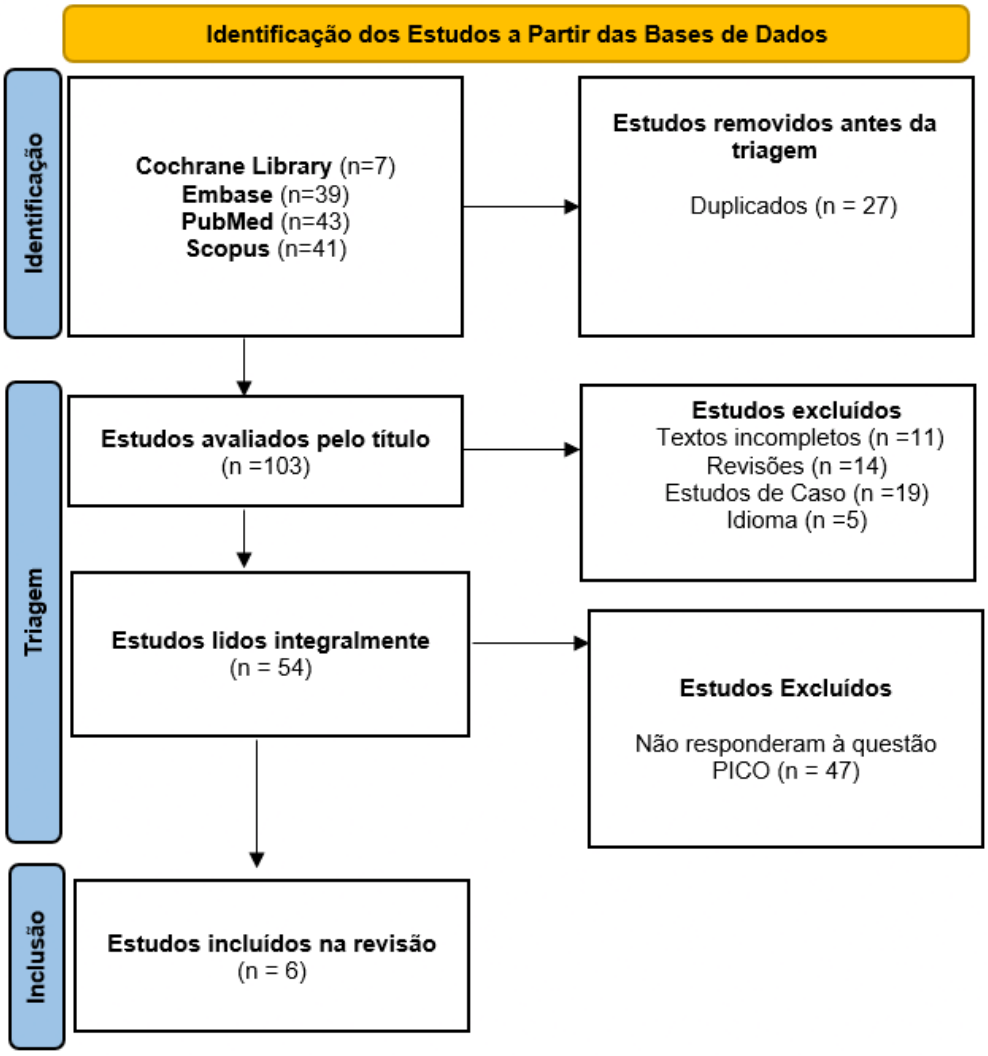
Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

inconsistência, evidência indireta, imprecisão ou viés de publicação, ou elevada por efeito de grande magnitude, gradiente dose-resposta ou fatores de confusão que reduziriam o efeito observado. O julgamento do desfecho central de cada estudo está no Quadro 4.

3 RESULTADOS

Foram identificados 130 registros nas bases pesquisadas e, após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de elegibilidade, seis estudos foram incluídos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 da identificação e inclusão dos estudos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Os estudos, publicados entre 2021 e 2026, somaram 3.064 participantes, 2.252 deles com enxaqueca crônica; a amostra variou de 94 a 1.130 (média de cerca de 511). Quatro eram coortes (66,6%), um ensaio clínico randomizado (16,7%) e um estudo transversal (16,7%), com seguimento médio de 7,6 meses (12 semanas a 12 meses). Os quatro anticorpos estiveram representados e os desfechos foram avaliados por instrumentos diversos, como PHQ-9, HADS, HIT-6, MIDAS e ASC-12, ou pelo relato de dias bons por mês (Quadro 2).

Quadro 2: Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (Ano)	Delineamento	Amostra	Intervenção	Seguimento	Instrumentos / desfechos
Argoff *et al.* (2025)	Transversal observacional	94 com EC e comorbidades psiquiátricas	Eptinezumabe (2 ciclos de infusão)	6 meses	Dias bons e ruins por mês, antes e após
Driessen *et al.* (2022)	Coorte retrospectiva	1.003 (587 EC; 416 EE)	Fremanezumabe	7 meses	Gravidade de depressão maior e de TAG registrada pelo médico
Ferrao-Malheiro *et al.* (2026)	Coorte prospectiva	302 (184 EC; 118 EE)	Eptinezumabe IV 100 mg	12 meses	HIT-6, HADS, MIBS-4, EQ-5D
Lipton *et al.* (2021)	ECR (*post hoc* de subgrupo)	1.130 EC	Fremanezumabe trimestral ou mensal, ou placebo	12 semanas	PHQ-9, PGIC, HIT-6
Montisano *et al.* (2024)	Coorte retrospectiva	126 EC	Anti-CGRP e toxina onabotulínica A	12 meses	ASC-12, HIT-6
Vikelis *et al.* (2026)	Coorte retrospectiva	409 (131 EC; 278 EE)	Fremanezumabe, erenumabe, galcanezumabe, eptinezumabe ou topiramato	6 meses	Dias de cefaleia, medicação de resgate, MIDAS, HIT-6, EQ-VAS, segurança

Legenda: EC = enxaqueca crônica; EE = enxaqueca episódica. Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Todos os estudos apontaram benefício dos anticorpos anti-CGRP em ao menos um desfecho (Quadro 3). Entre os que avaliaram aspectos emocionais, Ferrao-Malheiro *et al.* (2026) observaram, em 12 meses, melhora dos escores de ansiedade e depressão da HADS, do impacto funcional (HIT-6), da carga interictal (MIBS-4) e da qualidade de vida (EQ-5D). Nos estudos comparativos, os anticorpos foram superiores à toxina onabotulínica A (HIT-6 e ASC-12) (Montisano *et al.*, 2024) e ao topiramato quanto à incapacidade, à qualidade de vida e à tolerabilidade (Vikelis *et al.*, 2026). Dois estudos apresentaram dados de eventos adversos.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Quadro 3: Segurança e principais resultados dos estudos incluídos.

Autores (Ano)	Segurança	Principais resultados
Argoff *et al.* (2025)	Não descrita	Aumentos semelhantes de dias bons por mês com e sem névoa mental.
Driessen *et al.* (2022)	Não descrita	Eficácia em todo o espectro de pacientes, inclusive com comorbidades psiquiátricas; a gravidade da depressão maior melhorou em 45,5% e a do TAG em 45,8%.
Ferrao-Malheiro *et al.* (2026)	Reações alérgicas à infusão (broncoespasmo, erupção pruriginosa, urticária) em 6 pacientes	Melhora significativa em todos os momentos no impacto funcional (HIT-6), emocional (HADS-A e HADS-D), carga interictal (MIBS-4) e qualidade de vida (EQ-5D).
Lipton *et al.* (2021)	Não descrita	Em 19,5% com depressão moderada a grave, redução significativa dos dias de cefaleia de intensidade ao menos moderada versus placebo e menor impacto da cefaleia.
Montisano *et al.* (2024)	Não descrita	Superioridade sobre a toxina onabotulínica A em HIT-6 e ASC-12; reduções clinicamente relevantes nos dois grupos.
Vikelis *et al.* (2026)	Eventos adversos em 13% a 23,7% (anti-CGRP) e 58% (topiramato); suspensão por evento adverso: 5 (erenumabe) e 32 (topiramato)	Maiores reduções de incapacidade, melhor qualidade de vida e melhor tolerabilidade que o topiramato.

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

A avaliação pelo GRADE (Quadro 4) classificou a certeza da evidência como baixa ou muito baixa em cinco dos seis estudos; o ensaio randomizado, de ponto de partida alto, foi rebaixado por tratar-se de análise *post hoc* de subgrupo.

Quadro 4: Síntese da avaliação GRADE dos estudos incluídos.

Estudo	Desfecho central avaliado	Certeza inicial	Certeza final	Delineamento
Argoff *et al.* (2025)	Dias bons por mês em subgrupos	Baixa	Muito baixa	Transversal
Driessen *et al.* (2022)	Resposta ≥ 50% nos dias mensais de enxaqueca por subgrupo	Baixa	Muito baixa	Coorte retrospectiva
Ferrao-Malheiro *et al.* (2026)	Resposta ≥ 50% e desfechos relatados pelo paciente em 12 meses	Baixa	Baixa	Coorte prospectiva
Lipton *et al.* (2021)	Dias de cefaleia moderada/grave em depressão comórbida	Alta	Baixa	ECR (*post hoc*)
Montisano *et al.* (2024)	HIT-6 e ASC-12 versus toxina onabotulínica A	Baixa	Muito baixa a baixa	Coorte retrospectiva
Vikelis *et al.* (2026)	Dias mensais de cefaleia versus topiramato	Baixa	Baixa	Coorte retrospectiva

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

4 DISCUSSÃO

Conviver com a enxaqueca crônica raramente significa lidar apenas com a dor. Significa organizar o dia em torno da próxima crise, desmarcar compromissos, temer a imprevisibilidade e, muitas vezes, carregar um sofrimento emocional que nenhum diário de cefaleia consegue registrar por inteiro (Silvestro *et al*., 2025).

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Foi com esse olhar mais amplo que esta revisão procurou entender o que acontece com a saúde mental de pacientes tratados com anticorpos monoclonais anti-CGRP. O conjunto dos seis estudos indica que o tratamento reduziu a carga da enxaqueca e acompanhou-se de melhora funcional e emocional, inclusive em pessoas com comorbidades psiquiátricas, perfil frequentemente pouco representado nos estudos controlados (Anselmo *et al.*, 2026).

O achado mais direto vem dos estudos que mediram sintomas emocionais. Ferrao-Malheiro *et al.* (2026) observaram melhora simultânea dos escores de ansiedade e depressão, do impacto funcional e da qualidade de vida ao longo de 12 meses, e Driessen *et al.* (2022) relataram que cerca de 45% dos pacientes com depressão maior ou transtorno de ansiedade generalizada tiveram a gravidade desses quadros reduzida após o início do fremanezumabe. Lipton *et al.* (2021), por sua vez, mostraram que pacientes com depressão moderada a grave não ficaram à margem do benefício, visto que a redução dos dias de cefaleia foi significativa em relação ao placebo.

Em conjunto, esses resultados sugerem que a depressão e a ansiedade não impediram o benefício do tratamento, mas exigem uma leitura cuidadosa. Em Driessen *et al.* (2022), a gravidade foi estimada pelos médicos a partir dos prontuários e os diagnósticos não precisavam ter sido feitos por profissional de saúde mental, limitação reconhecida pelos próprios autores. A pergunta que a revisão deixa em aberto é se a melhora emocional é efeito direto do medicamento ou consequência de ter menos dias de dor. Os dados não permitem separar as duas coisas.

É plausível que passar menos dias incapacitado devolva ao paciente o trabalho, o convívio e a previsibilidade, e que isso alivie a ansiedade e o humor deprimido, em uma relação que, como lembram Lipton *et al.* (2021), é bidirecional. Também é possível que mecanismos compartilhados entre dor e emoção contribuam: regiões envolvidas na modulação da dor e no processamento afetivo, como a amígdala e o córtex cingulado anterior, mostram alterações na cefaleia por uso excessivo de medicamentos (Sošić *et al.*, 2026).

Hoje, porém, essa explicação é hipótese, não achado. O relato de caso de Anselmo *et al.* (2026) reporta que uma paciente com transtorno bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo teve a frequência das crises reduzida para uma ou duas por mês com galcanezumabe. Contudo, na avaliação psicológica realizada nessa fase, ainda apresentava escores muito elevados de depressão (BDI-II = 59) e de ansiedade (STAI-Y1 = 77 e STAI-Y2 = 80).

Os autores ainda ressaltam que essas medidas são transversais e que as escalas de validade do MMPI-3 exigem cautela, mas o caso ilustra que controlar a enxaqueca não equivale,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

automaticamente, a tratar a doença psiquiátrica. Há ainda o caminho inverso, na medida em que o estado emocional pode influenciar a resposta ao tratamento.

No estudo IMMUNO-CGRP, realizado na Espanha e no Reino Unido com 388 pacientes com enxaqueca, em sua maioria crônica, a presença de depressão associou-se de forma independente a menor chance de resposta de pelo menos 50% nos dias mensais de enxaqueca (razão de chances ajustada de 0,56; IC 95%: 0,40-0,80), e o uso excessivo de medicação também reduziu essa chance (0,69; IC 95%: 0,48-0,99) (García-Castillo *et al.*, 2026).

Os autores defendem a triagem regular de depressão e o apoio psicológico como parte do cuidado, embora reconheçam que não utilizaram escalas validadas para depressão. Esse achado contrasta, ao menos em parte, com o de Driessen *et al.* (2022) e Lipton *et al.* (2021), nos quais pacientes com depressão responderam bem. As diferenças de população (o estudo ibérico-britânico incluiu pacientes com doenças autoimunes e controles pareados), de definição de depressão e de desfecho podem explicar a divergência, e ela mostra por que a pergunta desta revisão ainda não tem resposta definitiva.

O uso excessivo de analgésicos aparece como outro companheiro frequente da enxaqueca crônica e, possivelmente, como mais um elo entre dor e sofrimento emocional. Na coorte grega de Vikelis *et al.* (2026), os pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicação tiveram taxa de resposta de pelo menos 50% menor do que os demais (53,1% contra 67,1%; p = 0,021), padrão semelhante ao do IMMUNO-CGRP.

Em contrapartida, em Driessen *et al.* (2022) a redução dos dias de enxaqueca foi expressiva nesse subgrupo. Sošić *et al.* (2026) propõem enxergar a cefaleia por uso excessivo de medicação como condição biologicamente mediada, em que sensibilização central e sinalização do CGRP se somam à exposição aos fármacos, e relatam, em uma série descritiva de 47 pacientes, que 85,1% alcançaram redução de pelo menos 50% dos dias de cefaleia em seis meses com anticorpos anti-CGRP associados à retirada do analgésico.

Silvestro *et al.* (2025), por outro lado, sugerem que a desintoxicação estruturada não trouxe benefício adicional. Nos estudos aqui analisados não foi identificada uma análise que separasse o efeito do uso excessivo de medicação sobre os desfechos psiquiátricos, uma lacuna que merece atenção em pesquisas futuras.

Na prática, a comorbidade psiquiátrica já orienta a escolha do tratamento preventivo. O consenso da Associação Colombiana de Neurologia para a enxaqueca episódica indica a amitriptilina quando há depressão e insônia, recomenda cautela com topiramato, flunarizina e propranolol em

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

pacientes com depressão e descreve o galcanezumabe como opção de perfil favorável na presença de depressão ou de má adesão (Valderrama *et al.*, 2026).

O mesmo documento recomenda acompanhar os pacientes com instrumentos como PHQ-9 e GAD-7 e posiciona os anticorpos anti-CGRP como segunda linha, em parte pela necessidade de uso escalonado dos recursos do sistema de saúde, ainda que reconheça nível de evidência superior ao dos fármacos de primeira linha. Embora trate de enxaqueca episódica, o texto ajuda a entender o cenário em que os resultados desta revisão serão aplicados: um cenário de acesso limitado, em que a tolerabilidade pesa muito.

Nesse ponto, Vikelis *et al.* (2026) lembram que o topiramato costuma ser interrompido por efeitos cognitivos e alterações de humor e, de fato, 58% dos seus usuários relataram eventos adversos, contra 13% a 23,7% dos tratados com anticorpos anti-CGRP. Para um paciente já emocionalmente fragilizado, conseguir tolerar o tratamento é parte do cuidado.

O relato de Anselmo *et al.* (2026) traz ainda uma lição sobre a continuidade do cuidado. Após a suspensão planejada do galcanezumabe, a paciente passou de cerca de quatro crises mensais para mais de sete, de maior intensidade, e voltou a ter uma a duas crises por mês depois da reintrodução. Os autores lembram que um único caso não permite inferir causalidade, pois flutuação natural, expectativa e mudanças em outros tratamentos podem contribuir.

Ainda assim, a avaliação de março de 2026 mostrou baixa adesão medicamentosa (MMAS-8 = 1,25) e baixo engajamento no cuidado, medidas obtidas em um único momento e que os autores tratam como descritivas, mas que lembram que a eficácia observada nos estudos depende de pessoas capazes de manter o tratamento e que, em quadros psiquiátricos complexos, essa manutenção exige apoio. A proposta de acompanhamento coordenado entre neurologia e psiquiatria, defendida por Anselmo *et al.* (2026), e a recomendação de triagem de depressão e apoio psicológico feita por García-Castillo *et al.* (2026) apontam na mesma direção.

Os desfechos funcionais merecem destaque e foram ressaltados por Anselmo *et al.* (2026), García-Castillo *et al.* (2026), Montisano *et al.* (2024) e Vikelis *et al.* (2026). Montisano *et al.* (2024) encontraram vantagem dos anticorpos anti-CGRP sobre a toxina onabotulínica A no HIT-6 e na escala de alodinia (ASC-12), e Vikelis *et al.* (2026) observaram maiores reduções de incapacidade e ganhos de qualidade de vida em relação ao topiramato. A alodinia, expressão clínica da sensibilização central, reaparece no relato de Anselmo *et al.* (2026), em que a paciente atingiu 100 pontos no Inventário de Sensibilização Central, e nas reflexões de García-Castillo *et al.* (2026) sobre processos imunes que agravam a sensibilização central e as síndromes dolorosas crônicas.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Se a sensibilização central é um elo entre a dor persistente e o sofrimento emocional, é razoável supor que tratamentos capazes de atenuá-las tragam benefícios além da contagem de dias de enxaqueca. Trata-se, porém, de uma inferência que ainda precisa ser testada.

A certeza da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa pelo GRADE, principalmente devido ao desenho observacional de cinco dos seis estudos incluídos, o que, por natureza, limita o controle absoluto de fatores de confusão. Um fator importante é o confundimento por indicação. Nos estudos que compararam os anticorpos com outras terapias, como o RAMO (onabotulinumtoxina A) e o GRASP (topiramato), os pacientes que receberam anticorpos tinham, em muitos casos, quadros mais difíceis de tratar e histórico de falha de tratamentos anteriores; no GRASP, por exemplo, os anticorpos foram reservados a quem havia falhado em ao menos três preventivos, enquanto o topiramato podia ser usado como primeira ou segunda linha (Vikelis *et al.*, 2026).

Assim, as diferenças entre os grupos podem refletir quem recebeu cada tratamento, e não apenas o tratamento. Por outro lado, alguns elementos fortalecem a confiança nos achados: a melhora progressiva ao longo de 12 meses no registro francês (Ferrao-Malheiro *et al.*, 2026) e os resultados consistentes, com diferenças clinicamente relevantes, nos estudos comparativos (Montisano *et al.*, 2024; Vikelis *et al.*, 2026). Convém lembrar, ainda, que dois dos estudos incluídos foram financiados pela indústria farmacêutica (Driessen *et al.*, 2022; Lipton *et al.*, 2021). Quanto à segurança, o padrão foi em geral favorável, e as reações alérgicas à infusão de eptinezumabe descritas por Ferrao-Malheiro *et al.* (2026) envolveram poucos pacientes.

Importante considerar, ainda, que esta revisão tem limitações. O número de estudos foi pequeno e heterogêneo quanto às populações (três incluíram também enxaqueca episódica, ainda que com análises separadas), aos anticorpos, ao tempo de seguimento (de 12 semanas a 12 meses) e aos instrumentos, o que impediu a realização de metanálise. Apenas parte dos estudos avaliou sintomas psiquiátricos de forma direta e padronizada, e em alguns o diagnóstico psiquiátrico foi autorrelatado ou extraído de prontuários. Além disso, a busca limitou-se a quatro bases de dados e a publicações em inglês, português ou espanhol.

Do ponto de vista clínico, os achados sugerem que vale perguntar sobre humor e ansiedade em toda consulta de enxaqueca crônica, com instrumentos simples como o PHQ-9 e o GAD-7, e olhar para o resultado do tratamento além da contagem de dias de dor: funcionalidade, sono, vida social e bem-estar. Do ponto de vista da pesquisa, são necessários ensaios clínicos randomizados que tenham desfechos psiquiátricos como objetivo primário, com avaliação padronizada e acompanhamento mais

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

longo, e que incluam, em vez de excluir, pessoas com transtornos psiquiátricos e uso de vários psicofármacos.

5 CONCLUSÃO

Com base em seis estudos, em sua maioria observacionais, a resposta à pergunta desta revisão é cautelosamente afirmativa: os anticorpos monoclonais anti-CGRP acompanharam-se de menor impacto da enxaqueca, melhor funcionalidade e qualidade de vida e, nos estudos que mediram, de melhora de sintomas de ansiedade e depressão, inclusive em pacientes com comorbidades psiquiátricas. Não é possível afirmar efeito antidepressivo ou ansiolítico direto, pois a melhora emocional ocorreu junto com a redução da carga da enxaqueca. Como a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa, os resultados devem ser aplicados com cautela e são necessários estudos randomizados, com seguimento mais longo e avaliação psiquiátrica padronizada. Enquanto isso, o cuidado deve incluir a investigação rotineira de ansiedade e depressão e o acompanhamento conjunto entre neurologia e saúde mental.

REFERÊNCIAS

ANDREOU, A. P. *et al.* A prospective real-world analysis of intravenous eptinezumab in migraine management: the first UK experience. **The Journal of Headache and Pain**, [S. l.], v. 26, n. 1, art. 235, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-025-02180-3. Acesso em: 5 out. 2026.

ANSELMO, A. *et al.* Response to galcanezumab in a patient with complex neuropsychiatric comorbidity: a case report. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 15, n. 17, art. 6540, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm15176540. Acesso em: 5 out. 2026.

ARGOFF, C. *et al.* Real-world effectiveness of eptinezumab in chronic migraine: increase in good days in three subgroups: psychiatric comorbidities, prior subcutaneous anti-calcitonin gene-related peptide therapy, and migraine-associated brain fog. **The Journal of Headache and Pain**, [S. l.], v. 26, art. 274, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-025-02165-2. Acesso em: 5 out. 2026.

BARBANTI, P. *et al.* Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 271, n. 5, p. 2434-2443, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-023-12103-4. Acesso em: 5 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: sistema GRADE -- manual de

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. 72 p. ISBN 978-85-334-2186-8. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acesso em: 20 jul. 2026.

CONDÉ, G. M. *et al.* O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, São José dos Pinhais, v. 6, n. 6, p. 33479-33491, 2023. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65958. Acesso em: 5 out. 2026.

DRIESSEN, M. T. *et al.* Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. **The Journal of Headache and Pain**, [S. l.], v. 23, art. 56, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x. Acesso em: 5 out. 2026.

FERRAO-MALHEIRO, S. *et al.* Twelve-months prospective real-world assessment of effectiveness and safety of eptinezumab in migraine patients difficult-to-treat and naïve to CGRP monoclonal antibodies: results of the French FHU INOVPAIN registry. **The Journal of Headache and Pain**, [S. l.], v. 27, art. 193, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-026-02428-6. Acesso em: 5 out. 2026.

GARCÍA-CASTILLO, M. C. *et al.* Evaluation of the effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine and autoimmune diseases: IMMUNO-CGRP study. **Headache**, Hoboken, v. 66, n. 6, p. 1330-1341, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1111/head.70086. Acesso em: 5 out. 2026.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, London, v. 38, n. 1, p. 1-211, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0333102417738202. Acesso em: 5 out. 2026.

LIPTON, R. B. *et al.* Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup analysis of the randomized HALO CM study. **Headache**, Hoboken, v. 61, n. 4, p. 662-672, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/head.14097. Acesso em: 5 out. 2026.

MITSIKOSTAS, D. D. *et al.* Number needed to treat and cost per responder analysis of anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention in adults for whom prior preventive treatments have failed. **Advances in Therapy**, [S. l.], v. 42, n. 11, p. 5742-5760, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12325-025-03348-8. Acesso em: 5 out. 2026.

MONTISANO, D. A. *et al.* Reducing the impact of headache and allodynia score in chronic migraine: an exploratory analysis from the Real-world Effectiveness of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies Compared to Onabotulinum Toxin A (RAMO) study. **Toxins**, Basel, v. 16, n. 4, art. 178, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins16040178. Acesso em: 5 out. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 5 out. 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 862-875, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

RUSSO, A. *et al.* Effectiveness and tolerability of atogepant as preventive treatment in resistant individuals with chronic migraine: six-month real-world evidence. **Cephalalgia**, London, v. 45, n. 8, p. 1-13, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1177/03331024251370608. Acesso em: 5 out. 2026.

SCHWEDT, T. J. *et al.* Real-world persistence and costs among patients with chronic migraine treated with onabotulinumtoxinA or calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, Alexandria, v. 29, n. 10, p. 1119-1128, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.10.1119. Acesso em: 5 out. 2026.

SILVESTRO, M. *et al.* No additional benefit with detoxification strategies: a real world experience in 200 patients with chronic migraine and either simple or complex MOH treated with CGRP monoclonal antibodies. **Cephalalgia**, London, v. 45, n. 6, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1177/03331024251329808. Acesso em: 5 out. 2026.

SOŠIĆ, M. *et al.* Deprescribing and anti-CGRP preventive therapy in medication-overuse headache associated with migraine: pathophysiological rationale and single-center real world evidence. **Frontiers in Drug Safety and Regulation**, Lausanne, v. 6, art. 1836444, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fdsfr.2026.1836444. Acesso em: 5 out. 2026.

SUZUKI, K. *et al.* Can calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies ameliorate writer's cramp and migraine? **Neuropsychopharmacology Reports**, Hoboken, v. 44, n. 2, p. 482-484, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1002/npr2.12444. Acesso em: 5 out. 2026.

VALDERRAMA, S. B. *et al.* Recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento preventivo de la migraña episódica. Asociación Colombiana de Neurología. **Acta Neurológica Colombiana**, Bogotá, v. 42, e2081, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.22379/anc.2081. Acesso em: 5 out. 2026.

VIKELIS, M. *et al.* Comparing the efficacy and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies versus topiramate for migraine prophylaxis: six-month, real-world, intention-to-treat retrospective evidence from the GRASP Study Group. **Neurology International**, Basel, v. 18, n. 4, art. 67, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.3390/neurolint18040067. Acesso em: 5 out. 2026.