2026

Revisão sistemática

GALCANEZUMABE PARA CEFALEIA EM SALVAS

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS · CNJ CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA · PROADI-SUS Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Revisão Sistemática

Título: Galcanezumabe para cefaleia em salvas

Local e data: São Paulo, 11 de junho de 2026.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.[1]

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICO, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.[2]

O relato da avaliação da certeza da evidência apresentada nas revisões seguiu as recomendações do *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* para a narrativa dos resultados. O GRADE desenvolveu previamente

um conjunto de frases informativas para interpretar os resultados de revisões sistemáticas e comunicá-las a pacientes, ao público e a profissionais de saúde, as quais foram traduzidas para o português (Parahiba et al. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2025; 187). Essas declarações narrativas são baseadas na estimativa pontual (*point estimate*) e no nível de certeza da evidência. Temos como exemplo:

- Alta certeza: *"a intervenção reduz/aumenta o desfecho";*
- Moderada certeza: *"a intervenção provavelmente reduz/aumenta o desfecho";*
- Baixa certeza: *"a intervenção pode (não) reduzir/aumentar o desfecho";*
- Muito baixa: *"a evidência sobre o efeito da intervenção no desfecho é muito incerta".*

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.[3]

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, de acessibilidade e de equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO **3**

LISTA DE FIGURAS **9**

LISTA DE QUADROS **10**

LISTA DE ANEXOS **11**

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL **12**

2. RESUMO EXECUTIVO **15**

3. OBJETIVO **18**

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO **18**

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde 18

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde 21

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA **23**

5.1 Descrição técnica 23

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar 24

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar) 25

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar) 25

6. MÉTODOS **26**

6.1 Pergunta estruturada 26

6.2 Critérios de elegibilidade 27

6.3 Desfechos de interesse 28

6.4 Busca por estudos 29

6.5 Seleção dos estudos 30

6.6 Extração de dados 30

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos 30

6.8 Unidade de análise 31

6.9 Apresentação dos estudos 31

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados 31

6.11 Investigação da heterogeneidade 31

6.12 Análises adicionais 31
6.13 Investigação de viés de publicação 32
6.14 Dados faltantes 32
6.15 Avaliação da certeza da evidência 32
7. RESULTADOS 32
7.1 Resultados da busca 32
7.2 Características dos estudos incluídos 33
7.3 Risco de viés dos estudos incluídos 36
7.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência 37
8. DISCUSSÃO 48
9. CONCLUSÕES 49
ANEXOS 59

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIAÇÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

ADA	Anticorpos anti-droga
AE	Adverse event
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Chi^2	Qui-quadrado
C-SSRS	Columbia - Suicide Severity Rating Scale
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HAS	Haute Autorité de Santé
I^2	I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência)
IC	Intervalo de Confiança
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IHS	International Headache Society
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTDA	Sociedade Empresarial Limitada
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	*Odds Ratio* - razão de chances

PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PsycNET	Plataforma da American Psychological Association (APA)
PF	Preço de Fábrica
PGI	Patient Global Impression
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RevMan	Review Manager (software)
RoB	*Risk of Bias*
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos **33**

Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane) **37**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição do registro do Emgality® na Anvisa**.** **24**

Quadro 2. Custo da tecnologia. **26**

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS. **27**

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos incluídos e com resultados disponíveis (n = 2). **34**

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: galcanezumabe versus placebo em pessoas com cefaleia em salvas episódica **40**

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: galcanezumabe versus placebo em pessoas com cefaleia em salvas crônica **45**

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas de avaliação dos desfechos contínuos **59**

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos **61**

Anexo III. Estudo excluído por leitura de texto completo e justificativa para exclusão (n = 1) **63**

Anexo IV. Risco de viés dos ECR incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane (n=2) **64**

Anexo V. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão (n=2) **73**

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) do medicamento galcanezumabe para tratar pessoas com cefaleia em salvas (ciclos)?

Em outras palavras, a pergunta quer saber se o galcanezumabe traz benefícios, como redução dos dias com dor, redução da intensidade da dor, melhora da qualidade de vida e funcionalidade, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os benefícios e riscos do galcanezumabe ainda não estão claros e ainda não se sabe se ele ajuda as pessoas com cefaleia em salvas ou se causa efeitos negativos.

O que é a cefaleia em salvas?

A cefaleia em salvas é uma dor de cabeça muito forte, geralmente localizada em apenas um lado da cabeça, perto da região do olho. Ela é conhecida como uma das piores dores que uma pessoa pode sentir e, além da dor, a pessoa pode apresentar vermelhidão dos olhos, nariz entupido, lacrimejamento, olho inchado e sudorese. É considerada uma doença rara e o risco é maior em homens.

Após o diagnóstico, a cefaleia em salvas é classificada como crônica ou episódica. A cefaleia em salvas crônica acontece durante um ou mais anos sem períodos de melhora ou com períodos de melhora menores que 3 meses. A cefaleia em salvas episódica tem duração de sete dias a 1 ano, com períodos sem dor de no mínimo 3 meses.

Como a cefaleia em salvas é tratada?

O tratamento da cefaleia em salvas geralmente envolve duas abordagens principais: o alívio das crises agudas e a prevenção de novas crises durante o período de "salvas". Durante as crises, os tratamentos mais utilizados incluem oxigênio em alto fluxo e medicamentos da classe dos triptanos, que ajudam a reduzir rapidamente a dor. Já na prevenção, o médico pode indicar medicamentos com o objetivo de diminuir a frequência, a intensidade e a duração das crises ao longo do período ativo da doença.

Qual o objetivo da revisão sistemática?

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como o galcanezumabe funciona no

tratamento da cefaleia em salvas, avaliando se este medicamento:

- pode aumentar a quantidade de pessoas que permanecem por mais tempo com menos da metade das crises semanais de dor;
- pode reduzir a frequência semanal das crises de dor;
- pode melhorar a qualidade de vida;
- pode causar efeitos colaterais leves ou graves (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um medicamento, faz um tratamento ou usa alguma substância).
- e qual é a percepção geral do paciente sobre os efeitos do medicamento.

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos do galcanezumabe, comparado ao placebo (substância que não contém ingredientes ativos, dada durante o estudo como se fosse um medicamento verdadeiro) ou outro tratamento ativo, em pessoas com cefaleia em salvas crônica ou episódica.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos, resumiram as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso do galcanezumabe.

O que foi identificado?

Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso do galcanezumabe em 343 pessoas com cefaleia em salvas. Um deles incluiu 106 pessoas com cefaleia em salvas episódica, acompanhadas por 8 semanas, e o outro incluiu 237 pessoas com cefaleia em salvas crônica, acompanhadas por 12 semanas.

Em cada estudo, os participantes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu galcanezumabe 300 mg e o outro recebeu placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas que, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira). Os grupos comparados nos estudos foram:

- galcanezumabe 300 mg *versus* placebo em pessoas com cefaleia em salvas

episódica;

- galcanezumabe 300 mg *versus* placebo em pessoas com cefaleia em salvas crônica.

Os resultados destes estudos mostraram que, em pessoas com cefaleia em salvas episódica, ainda há incertezas sobre os efeitos do galcanezumabe na frequência semanal das crises, na frequência dos participantes com redução ≥ 50% das crises, na impressão global do participante, no risco de comportamento ou ideação suicida e na ocorrência de efeitos adversos graves e não graves.

Em pessoas com cefaleia em salvas crônica, o galcanezumabe pode ter pouca ou nenhuma diferença na frequência dos participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% das crises, na frequência das crises e na frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises. Os efeitos do galcanezumabe em relação à impressão global do participante e ao risco de comportamento ou ideação suicida são incertos. Em relação à segurança, os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos e ele pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos.

Quais são as limitações das evidências?

Os estudos analisados apresentam algumas limitações que reduzem a confiança nos resultados encontrados. As principais limitações são:

- estudos com número pequeno de participantes;
- houve abandono de participantes durante o acompanhamento;
- os participantes foram acompanhados apenas por um curto período;
- os efeitos do galcanezumabe na qualidade de vida dos participantes não foram avaliados pelos estudos;
- o galcanezumabe não foi comparado com outros tratamentos disponíveis para cefaleia em salvas, apenas com placebo.

Mais estudos, com maior número de participantes e maior tempo de acompanhamento, são necessários para compreender melhor os benefícios e os riscos do galcanezumabe no tratamento da cefaleia em salvas.

Quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 18 de fevereiro de 2026.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança do galcanezumabe para o tratamento de pessoas com cefaleia em salvas?

Contextualização sobre a condição: a cefaleia em salvas pertence ao grupo das cefaleias trigêmino-autonômicas. É uma condição rara e caracterizada por dor de cabeça unilateral extremamente intensa, predominantemente na região orbital, descrita como um dos estados mais dolorosos conhecidos. É caracterizada por lacrimação, vermelhidão da esclera, rinorreia, congestão nasal, hiperidrose e edema palpebral. A doença pode se apresentar nas formas episódica e crônica e, diferentemente de outras cefaleias primárias, como a enxaqueca, as pessoas frequentemente apresentam agitação psicomotora durante as crises, não conseguindo permanecer em repouso.

Caracterização da tecnologia: o galcanezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4) que inibe a ação do gene da calcitonina (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP), impedindo sua ação biológica, porém sem atuar sobre o receptor dessa substância. Ele é disponibilizado em solução injetável na administração subcutânea, na concentração de 100 mg/mL. Para o tratamento da cefaleia em salvas, a posologia recomendada é de 300 mg (três injeções de 100 mg), uma vez ao mês no período de salvas (período ativo da doença).

Comparadores: o cuidado de pessoas com cefaleia em salvas pode ser realizado por uma combinação de tratamentos farmacológicos (triptanos, prednisona ou verapamil) e não farmacológicos (oxigênio de alto fluxo ou bloqueio do nervo occipital) a depender do impacto e da gravidade dos sinais e sintomas na vida da pessoa.

Avaliações prévias da tecnologia: o registro do galcanezumabe foi concedido pela Anvisa em 2 de outubro de 2023, porém, em maio de 2026, o medicamento teve sua comercialização descontinuada pela empresa responsável pela comercialização do medicamento no Brasil devido a questões comerciais. No Brasil, o medicamento registrado na Anvisa é o Emgality®. Na sua bula tem indicação para a profilaxia da enxaqueca em adultos que apresentam pelo

menos quatro dias de crise por mês e para a prevenção de crises durante o período de salvas em adultos com cefaleia em salvas episódica. Não há indicação regulatória descrita para a forma crônica. O galcanezumabe não se encontra disponível no SUS e não há recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre o seu uso para o tratamento da cefaleia em salvas. Adicionalmente, o galcanezumabe não se encontra incluído no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de cefaleia em salvas.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas em 18 de fevereiro de 2026 nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR, publicados em 2019 e 2020, com desenho paralelo e amostras de 106 e 237 participantes, respectivamente. Um estudo teve seguimento de oito semanas e o outro, de doze semanas. Um foi conduzido em adultos com cefaleia em salvas episódica e o outro, com cefaleia em salvas crônica.

Resultados

Cefaleia em salvas episódica

Os efeitos do galcanezumabe (300 mg, duas aplicações; seguimento de até 8 semanas) são incertos (certeza da evidência muito baixa) para todos os desfechos avaliados em comparação ao placebo:

- eventos adversos graves (RR não estimado; 1 ECR; n=106);
- frequência semanal de crises (DM 1,80; IC 95% -2,04 a 5,64; 1 ECR; n=106);
- frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises (RR 0,84; IC 95% 0,69 a 1,02; 1 ECR; n=106);
- impressão global do participante (RR 1,07; IC 95% 0,83 a 1,38; 1 ECR; n=106);
- risco de comportamento ou ideação suicida (RR não estimado; 1 ECR; n=106);
- quaisquer eventos adversos (RR 1,29; IC 95% 0,79 a 2,10; 1 ECR; n=106).

Cefaleia em salvas crônica

O galcanezumabe (300 mg, três aplicações; seguimento de até 12 semanas), quando comparado ao placebo, pode ter pouca ou nenhuma diferença (certeza da evidência baixa) para os seguintes desfechos:

- frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises (RR 0,93; IC 95% 0,53 a 1,63; 1 ECR; n=237);
- frequência semanal de crises (DM 0,60; IC 95% -2,01 a 3,21; 1 ECR; n=237);
- frequência dos participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises (RR 1,00; IC 95% 0,73 a 1,39; 1 ECR; n=237);

O galcanezumabe, quando comparado ao placebo, pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,15; IC 95% 0,96 a 1,37; 1 ECR; n=237; certeza da evidência baixa).

Ainda, os efeitos do galcanezumabe, quando comparado ao placebo, são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- eventos adversos graves (RR 0,68; IC 95% 0,12 a 4,02; 1 ECR; n=237);
- impressão global do participante (RR 0,85; IC 95% 0,57 a 1,25; 1 ECR; n=205; certeza da evidência muito baixa);
- risco de ideação suicida (RR 0,85; IC 95% 0,27 a 2,72; 1 ECR; n=237) e para risco de comportamento suicida (RR não estimado; 1 ECR; n = 237).

Conclusão: Os resultados sugerem que, em pessoas com **cefaleia em salvas episódica**, os efeitos do galcanezumabe comparado ao placebo são incertos para todos os desfechos avaliados, incluindo frequência semanal de crises, frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, impressão global dos participantes, risco de comportamento ou ideação suicida e desfechos de segurança, como quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza). Em participantes com **cefaleia em salvas crônica**, o galcanezumabe comparado ao placebo pode ter pouca ou nenhuma diferença na resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, na frequência semanal de crises e na frequência dos participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises (evidência de baixa certeza). Os efeitos são incertos para impressão global do participante e risco de comportamento ou ideação suicida (evidência de muito baixa certeza). Em relação à segurança em participantes com cefaleia em salvas crônica, os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos (evidência de muito baixa certeza) e ele pode aumentar o risco de qualquer evento adverso (evidência de baixa certeza). Ressalta-se que os achados são limitados pelo fato de haver apenas dois ensaios clínicos com curto tempo de seguimento e ausência de comparadores ativos. Ensaios clínicos randomizados futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre a indicação, regulamentação e comercialização do galcanezumabe para o tratamento de cefaleia em salvas.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do galcanezumabe para o tratamento de cefaleia em salvas.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A cefaleia em salvas pertence ao grupo das cefaleias trigêmino-autonômicas, um conjunto de distúrbios de cefaleia idiopáticos caracterizados por dor de cabeça unilateral acompanhada de sintomas autonômicos cranianos ipsilaterais. Caracteriza-se por uma dor de cabeça unilateral intensa, predominantemente na região orbital, acompanhada por sintomas autonômicos cranianos ipsilaterais, inquietação ou ambos.[4] Sintomas autonômicos, como lacrimação (lágrimas), injeção conjuntival (vermelhidão da esclera), rinorreia, congestão nasal, hiperidrose (sudorese excessiva) e edema palpebral, geralmente ocorrem no lado ipsilateral à dor.[5]

A fisiopatologia da cefaleia em salvas ainda não é totalmente compreendida, mas parece envolver o hipotálamo e áreas de processamento da dor dos sistemas nervosos central e periférico, incluindo a ativação do sistema trigeminovascular (ou seja, divisões do nervo trigêmeo que inervam os vasos sanguíneos cranianos) e do sistema nervoso parassimpático. Aparentemente, cada um desses sistemas seria a base da dor e das características autonômicas desse tipo de cefaleia, respectivamente.[5]

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A cefaleia em salvas é considerada uma doença rara e estima-se que afeta cerca de 1 a cada 1.000 adultos no mundo, sendo mais diagnosticada em homens com uma proporção de seis homens para cada mulher. A maior parte das pessoas desenvolve a cefaleia em salvas com 20 anos ou mais.[6]

No Brasil, a prevalência nacional da cefaleia em salvas foi estimada em 0,41 a cada 100.000 habitantes.[7] As comorbidades comuns entre os brasileiros são ansiedade, insônia, hipertensão, depressão e dislipidemia. O estresse e a falta de sono parecem estar associados a fatores desencadeantes e 10,34% dos brasileiros com cefaleia em salvas já pensaram em suicídio.[8]

4.1.3 Quadro clínico

Manifestações clínicas

Entre as particularidades clínicas da cefaleia em salvas, destacam-se uma cefaleia unilateral de intensidade grave, que ocorre em crises curtas (30-180 minutos), e sintomas autonômicos concomitantes (por exemplo, lacrimejamento [84-91%], ptose palpebral [57-74%], congestão nasal [48-72%] e/ou rinorreia [43-72%]). Além disso, as pessoas também apresentam sintomas associados como agitação.[7]

A dor sentida é classificada como forte, intensa e aguda; além disso, parece seguir um ciclo, com crises em horários parecidos ao longo dos dias, principalmente no período noturno, afetando a qualidade do sono.[9]

As crises tendem a ocorrer entre uma vez a cada dois dias e oito vezes por dia, geralmente com duração de 15 a 180 minutos. [10,11]

4.1.4 Fatores causais

A cefaleia em salvas é considerada uma doença multifatorial e genético-ambiental. O histórico familiar positivo varia de 0% a 22% e indivíduos com parentes de primeiro grau com esse tipo de cefaleia têm 5 a 18 vezes mais chances de desenvolvê-la do que a população geral.[10]

Apesar do perfil clínico parecido entre homens e mulheres, o risco da cefaleia em salvas é maior em homens. Também pode haver uma associação entre o desenvolvimento desse tipo de cefaleia e o uso de tabaco ou drogas ilícitas como heroína e anfetamina, devido a um fator comum entre o comportamento viciante e a cefaleia.[10]

4.1.5 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da cefaleia em salvas é realizado utilizando os critérios da terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias (International Classification of Headache Disorders).[11] Nele, ela é descrita como crises de dor intensa, estritamente unilateral, orbital, supraorbital, temporal ou em qualquer combinação destas localizações, com duração de 15 a 180 minutos e ocorrendo de uma vez a cada dois dias a oito vezes por dia, com dor associada a injeção conjuntival ipsilateral, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese na testa e no rosto, miose, ptose e/ou edema palpebral e/ou inquietação ou agitação.[11]

Os principais critérios diagnósticos são:[11]

A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D.

B. Dor orbital, supraorbital e/ou temporal unilateral intensa ou muito intensa com duração de 15 a 180 minutos quando não tratada. Durante parte, mas menos da metade do curso temporal da cefaleia em salvas, as crises podem ser menos intensas e/ou de duração mais curta ou mais longa.

C. Um ou ambos dos seguintes itens:

    1. pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais, ipsilaterais à dor de cabeça:

        - injeção conjuntival e/ou lacrimejamento
        - congestão nasal e/ou rinorreia
        - edema palpebral
        - sudorese na testa e no rosto
        - miose e/ou ptose

    2. sensação de inquietação ou agitação.

D. Frequência entre uma vez a cada dois dias e 8 vezes por dia. Durante parte do período ativo da cefaleia em salvas, mas por menos da metade da sua duração, as crises podem ocorrer com menor frequência.

E. Não pode ser melhor explicada por nenhum outro diagnóstico da ICHD-3[11].

Após a confirmação diagnóstica da cefaleia em salvas, ela pode ser classificada como episódica ou crônica:[11]

- Cefaleia em salvas episódica: crises de cefaleia em salvas que ocorrem em períodos com duração de sete dias a um ano, separados por períodos sem dor com duração mínima de três meses.
    - Critérios diagnósticos:

        A. crises que cumprem os critérios para cefaleia em salvas e que ocorrem em crises (períodos de salvas).

        B. pelo menos dois períodos de agravamento com duração de sete dias a um ano (quando não tratados) e separados por períodos de remissão sem dor ≥ 3 meses.

- Cefaleia em salvas crônica: crises de cefaleia em salvas que ocorrem durante um ano ou mais sem remissão, ou com períodos de remissão com duração inferior a 3 meses.
    - Critérios diagnósticos:
        A. crises que cumprem os critérios para a cefaleia em salvas e o critério B abaixo.
        B. ocorre sem período de remissão ou com remissões com duração inferior a 3 meses, durante pelo menos 1 ano.

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

Existem abordagens farmacológicas e não farmacológicas, que podem ser categorizadas em três estratégias principais: intervenções agudas (para alívio das crises), terapias de transição (preventivas de curta duração) e tratamentos preventivos de longa duração.[10]

O tratamento agudo tem como objetivo interromper crises individuais e inclui, como primeira linha, a administração de oxigênio a 100% em alto fluxo ou o uso de triptanos.[10]

As terapias de transição são utilizadas para controle rápido das crises no início do período ativo, enquanto os tratamentos preventivos de longo prazo ainda não atingiram efeito pleno. Nessa categoria, destacam-se os corticoides sistêmicos e o bloqueio do nervo occipital maior.[10,12]

O tratamento preventivo de longa duração constitui a base do manejo da doença, visando suprimir as crises durante todo o período de salvas. O tratamento inclui opções farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento.[10]

4.2.1 Tratamento farmacológico

De acordo com a European Academy of Neurology, durante crises, os triptanos podem ser utilizados, incluindo o sumatriptano 6 mg por via subcutânea, o sumatriptano 20 mg (intranasal) e o zolmitriptano 5 mg (spray nasal, dose sugerida 10 mg).[12]

O uso de prednisona por via oral também tem sido estudado, assim como o uso do verapamil e de anticorpos monoclonais, como o galcanezumabe.[10,12-14]

Até o momento, não foi identificado um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que contemple o uso de galcanezumabe para o tratamento da cefaleia em salvas. No Sistema Único de Saúde (SUS), o manejo da condição inclui principalmente terapias utilizadas no tratamento agudo das crises, como o oxigênio em alto fluxo, não tendo sido identificadas terapias profiláticas específicas incorporadas para a prevenção de longo prazo da cefaleia em salvas episódica ou crônica. Da mesma forma, no âmbito da saúde suplementar, não foram identificados tratamentos específicos previstos para o manejo profilático da doença.

Em relação às opções farmacológicas profiláticas, o verapamil é considerado uma alternativa de primeira linha na prática clínica e encontra-se disponível no SUS por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename),[15] no Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Contudo, seu uso para cefaleia em salvas ocorre fora das indicações aprovadas em bula.[16] A prednisona, por sua vez, está disponível nos Componentes Básico e Estratégico da Rename e pode ser utilizada como terapia de transição, especialmente no início do tratamento profilático.[15]

Como alternativas de segunda linha, o topiramato e o lítio também estão disponíveis no SUS. O topiramato é ofertado exclusivamente pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, com uso restrito ao tratamento da epilepsia, conforme previsto em PCDT específico.[17,18] Embora apresente indicação em bula para profilaxia da enxaqueca em adultos, seu uso para cefaleia em salvas não está formalmente previsto no SUS. O lítio, por sua vez, encontra-se disponível no Componente Básico da Rename e representa outra alternativa utilizada na prática clínica para casos selecionados, uma vez que não há alternativa terapêutica específica disponível no SUS.[15]

4.2.2 Tratamento não farmacológico

Para o tratamento agudo das crises, uma opção é o oxigênio de alto fluxo, que pode ser administrado na casa da pessoa ou na sala de emergência.[13] A dosagem recomendada é a inalação de pelo menos 12 L/min de oxigênio 100% (em alguns casos, até 15 L/min) por um período de 20 minutos, utilizando uma máscara facial, pois cânulas nasais comuns não são suficientes.[12,14] Outra alternativa utilizada como terapia de transição é o bloqueio do nervo occipital maior, que pode apresentar eficácia semelhante à corticoterapia, com perfil de tolerabilidade potencialmente mais favorável.[19,20]

Em relação às intervenções não farmacológicas, o oxigênio encontra-se disponível no SUS para o tratamento da crise aguda, podendo ser utilizado em serviços de saúde como Unidades Básicas de Saúde (UBS), Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e hospitais. Não há disponibilidade de oxigenoterapia domiciliar para cefaleia em salvas no âmbito do SUS.

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

O galcanezumabe, nome comercial Emgality®, é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4) que atua ligando-se diretamente ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP), inibindo sua atividade biológica sem bloquear o receptor correspondente.[19,21] Níveis elevados de CGRP estão associados à enxaqueca.[19,21]

O registro do galcanezumabe foi concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2 de outubro de 2023, porém sua comercialização foi descontinuada. A decisão foi comunicada à Anvisa, em maio de 2026, pela empresa responsável pela comercialização do medicamento no Brasil. Segundo a empresa, a interrupção ocorreu em decorrência de uma atualização do portfólio corporativo, sem detalhamento adicional sobre os motivos da decisão (https://www.libbs.com.br/programa-de-pacientes/)

Este fármaco possui registro para a prevenção da enxaqueca em adultos que apresentam pelo menos quatro dias de enxaqueca por mês e para a prevenção de crises de cefaleia durante o período de salvas em adultos com cefaleia em salvas episódica.[19,21] Não há indicação regulatória descrita para a forma crônica. No contexto desta revisão, para prevenção de crises durante o período de salvas, galcanezumabe é disponibilizado como uma solução injetável na concentração de 100 mg de galcanezumabe em 1 mL (100 mg/mL), administrada por via subcutânea, com posologia de 300 mg: três injeções subcutâneas autoinjetáveis (abdômen, nádegas, coxas ou parte posterior dos braços, não sendo indicado que as três aplicações sejam no mesmo local) consecutivas de 100 mg cada, uma vez ao mês no período de crises.

No **Quadro 1** é apresentado o registro do Emgality®, aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em busca realizada no *website* da agência em 27 de março de 2026.

Quadro 1. Descrição do registro do Emgality® na Anvisa.

Nome do medicamento	Princípio ativo	Número do registro / processo	Data do registro/ vencimento	Detentor do registro
Emgality®	Galcanezumabe	100330224 25351.482870/2023-31	Registro: 02/10/2023 Vencimento: 07/2029	Libbs Farmacêutica Ltda

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; LTDA: Sociedade Empresarial Limitada
**informações obtidas em 27 de março de 2026 no sítio eletrônico Consultas Anvisa (https://consultas.anvisa.gov.br/#/)*

Disponibilidade no SUS

O galcanezumabe não se encontra disponível no SUS para o tratamento de cefaleia em salvas.

Disponibilidade na saúde suplementar

O galcanezumabe não está incluído no rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de cefaleia em salvas.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos frequentemente observados nos registros do galcanezumabe na Anvisa são eventos adversos em geral, de intensidade leve a moderada, que não levaram à descontinuação do uso do galcanezumabe para pessoas com cefaleia em salvas: dor no local da injeção, eritema, prurido, hematoma, edema e rigidez. Entre os eventos adversos de maior relevância clínica, destacam-se a anafilaxia e o angioedema que, apesar de reações raras, exigem monitoramento, pois podem ocorrer dias após a administração do medicamento e se prolongar se o uso não for interrompido. A bula do medicamento na Anvisa apresenta como contraindicação a hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.[18,21]

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

Atualmente, não há PCDT disponível no SUS para o tratamento da cefaleia em salvas e não foi localizada nenhuma tecnologia em avaliação pela Conitec para o tratamento dessa condição clínica. Para a saúde suplementar, também não há procedimento/medicamento específico previsto para essa indicação.

Em relação às intervenções não farmacológicas, o oxigênio encontra-se disponível no SUS para o tratamento da crise aguda, podendo ser utilizado em serviços de saúde como Unidades Básicas de Saúde (UBS), Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e hospitais. Não há disponibilidade de oxigenoterapia domiciliar para cefaleia em salvas no âmbito do SUS.

Quanto ao tratamento farmacológico profilático, como tratamento de primeira linha, o verapamil encontra-se disponível na Rename no Componente Básico do Financiamento da Assistência Farmacêutica.[16] Contudo, não possui indicação em bula para cefaleia em salvas. Como alternativa temporária, a prednisona está disponível na Rename nos Componentes Básico e Estratégico.

Em segunda linha, o topiramato é disponibilizado no SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, indicado para o tratamento de epilepsia, conforme o PCDT de Epilepsia.[17,18] Embora em bula o topiramato seja indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos, não há previsão de seu uso para cefaleia em salvas no SUS.[18] O lítio, por sua vez, está disponível no Componente Básico da Rename.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

No contexto da cefaleia em salvas, embora existam alternativas terapêuticas utilizadas na prática clínica, observa-se ausência de tecnologias farmacológicas incorporadas com indicação específica para essa condição no SUS e na saúde suplementar. O galcanezumabe, por sua vez, constitui uma tecnologia farmacológica direcionada ao CGRP, figurando entre as alternativas atualmente disponíveis para o manejo da cefaleia em salvas.[21]

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

De acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço de fábrica e o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço da caixa com solução injetável via subcutânea com 3 seringas preenchidas contendo 100 mg/mL de galcanezumabe, dos laboratórios Libbs Farmacêutica Ltda. e Eli Lilly Brasil Ltda., é de R$ 7.013,73 (consulta realizada em 4 de maio de 2026).[22]

As informações referentes aos custos do tratamento mensal e anual estão disponíveis no **Quadro 2**. Não há comparadores farmacológicos profiláticos incorporados ao SUS com indicação específica para cefaleia em salvas

Quadro 2. Custo da tecnologia.

Nome do medicamento	Apresentação / dosagem	Preço da apresentação (1 caixa, 3 seringas) (R$)	Custo do tratamento mensal (1 mês) (R$)	Custo do tratamento anual (12 meses) (R$)
Emgality®	Galcanezumabe 100 mg/mL 1 embalagem contém 3 seringas de 100 mg/mL para aplicação subcutânea e consecutiva. Dose: 300 mg uma vez ao mês.	R$ 7.013,73 PF	R$ 7.013,73 PF	R$ 84.164,76 PF

mg/mL: miligramas por mililitro; PF: preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta realizada em 04 de maio de 2026.

6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,* e as recomendações de relato de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).[23, 24] O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (disponível em https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261307716).

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do galcanezumabe para o tratamento de pessoas com cefaleia em salvas?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, "*outcomes*" (desfechos) e "*study design*" (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3.**

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Adultos (maiores de 18 anos) com histórico de cefaleia em salvas.
I (intervenção)	Galcanezumabe
C (comparador(es))	• Placebo • Cuidados usuais • Qualquer tratamento farmacológico ativo ou não farmacológico
O (desfechos – *outcomes*)	**Desfechos primários** • Frequência de participantes com resposta sustentada ≥ 50% na redução da frequência semanal de crises • Eventos adversos graves **Desfechos secundários** • Frequência das crises semanais • Frequência dos participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises • Impressão global do participante • Qualidade de vida • Risco de comportamento ou ideação suicida • Qualquer evento adverso
S (tipo de estudo – *study design*)	Ensaios clínicos randomizados (ECR).

PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo).

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes**: adultos (maiores de 18 anos) com histórico de cefaleia em salvas, incluindo crônica ou episódica, de acordo com os critérios adotados pelos autores dos estudos primários incluídos.
- **Intervenção:** galcanezumabe em qualquer dose, esquema de administração ou período de acompanhamento.
- **Comparador(es):** placebo, cuidados usuais, tratamento farmacológico ativo ou não farmacológico. A combinação seria considerada somente nos casos em que a mesma co-intervenção estivesse igualmente administrada ao grupo de intervenção.

- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos *crossover,* apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises, definida como redução observada nas primeiras avaliações, e mantida consistentemente em todas as avaliações subsequentes.

2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)[25,26], eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o indivíduo, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.

Desfechos secundários

1. Frequência semanal de crises, relatada diretamente pelo participante, cuidador ou qualquer familiar. A frequência foi avaliada considerando a mudança em relação à linha de base.

2. Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, em qualquer intervalo avaliado, sem exigência de manutenção.

3. Impressão global do participante, avaliada por ferramentas válidas como, mas não se limitando a Patient Global Impression (PGI).[27]

4. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos, como, mas não se limitando ao *Short-Form Health Survey de 36 itens* (SF-36).[28]

5. Risco de comportamento ou ideação suicida, avaliado por ferramentas válidas como, mas não se limitando a Columbia - Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).[29]

6. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos planejados estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL, via Wiley);
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- PsycNET (via American Psychological Association).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia 18 de fevereiro de 2026 e elaboradas considerando o vocabulário controlado da base, seus sinônimos e termos contidos na árvore hierárquica, além de termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentados no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.[31] A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. O estudo foi excluído após a segunda fase e a razão para a exclusão foi apresentada no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

a) Informações gerais: autor, ano de publicação, delineamento do ECR, fonte de financiamento, conflitos de interesses.

b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.

c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos de intervenção e controle e tempo de seguimento.

d) Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas respectivas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento) de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original) foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta RS.[30] Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.[30]

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, como por exemplo número de participantes, braços de tratamento dos estudos, desfechos avaliados, e tempo de duração. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR, se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito; para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.[30]

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste Chi^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).[30]

6.12 Análises adicionais

Não foram planejadas análises de subgrupo.

Para os desfechos primários, mediante disponibilidade de dados, foi planejada análise de sensibilidade excluindo-se das análises estudos com pelo menos um domínio classificado como risco alto ou incerto de viés.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação seria realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.[30]

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes, inconsistentes ou incertos, se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).[2] As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings table*), seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (https://www.gradepro.org/).

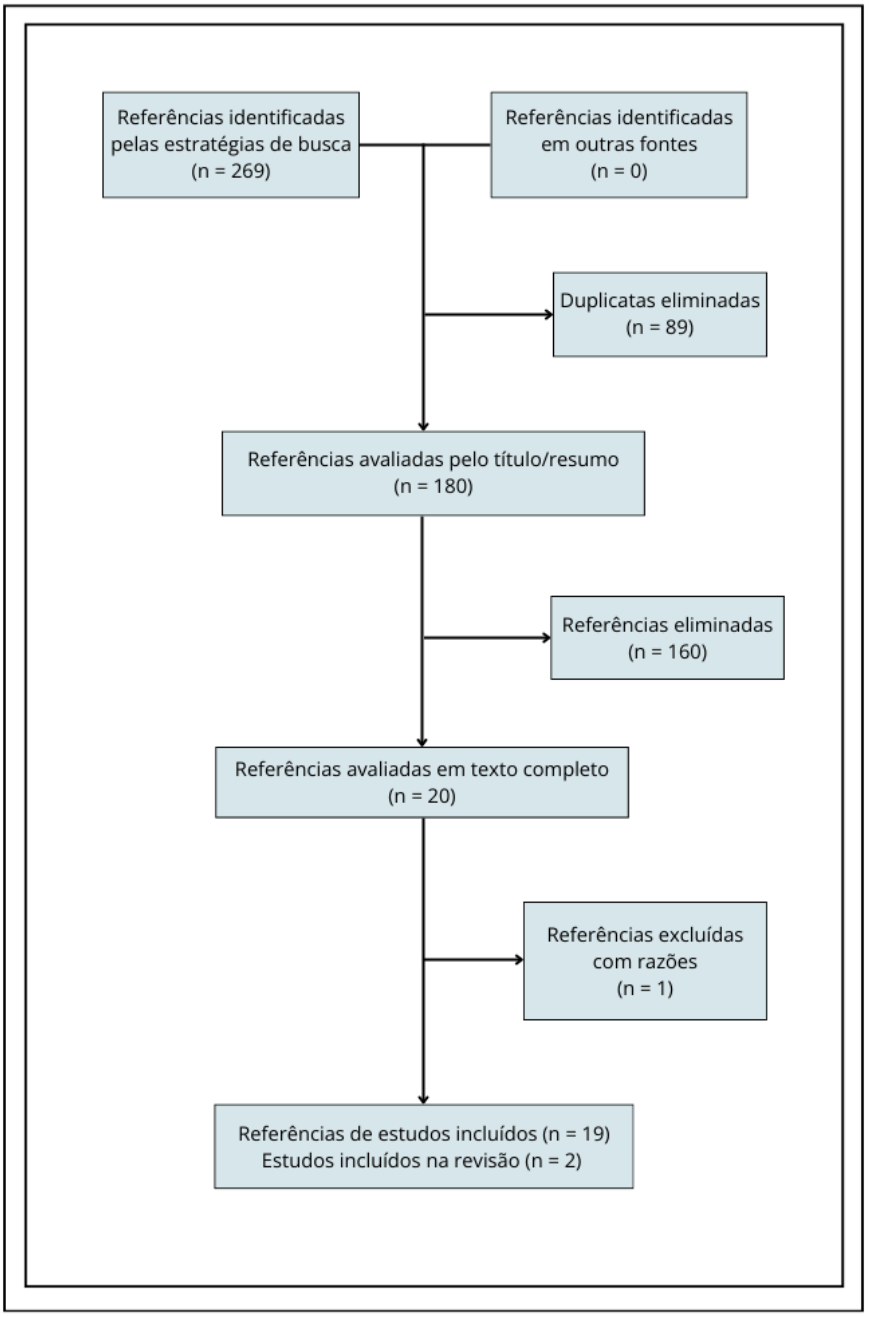
7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 269 referências, das quais 89 duplicatas foram identificadas e, portanto, 180 referências foram selecionadas para leitura de títulos e resumos. Destas, 160 referências foram excluídas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 20 referências foram consideradas potencialmente elegíveis para leitura de texto completo.

Após a leitura dos textos completos, uma referência foi excluída. Ao final, referências relatando dois ECR foram incluídas nesta revisão sistemática. [32-51] O estudo excluído e a justificativa para exclusão encontram-se no **Anexo III.** A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



7.2 Características dos estudos incluídos

Os dois ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos eram de desenho paralelo, duplo-cegos e controlados por placebo. Um dos ensaios avaliou o uso de galcanezumabe para prevenção de episódios de cefaleia em salvas episódica (n = 106),[32-41] enquanto o outro incluiu participantes com cefaleia em salvas crônica (n = 237).[42-51]

Em conjunto, os estudos envolveram 343 participantes. A amostra foi predominantemente composta por homens, correspondendo a aproximadamente 83% no estudo de cefaleia em salvas episódica e 73% dos participantes no estudo de cefaleia em salvas crônica. A idade média dos participantes variou entre 45 e 47 anos. A frequência média de crises no início do estudo foi semelhante entre os estudos, entre 17 e 19 episódios por semana.

Ambos os ensaios investigaram a eficácia do galcanezumabe 300 mg, administrado por via subcutânea, em comparação ao placebo. As principais características dos ECR incluídos estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos incluídos e com resultados disponíveis (n = 2).

Estudo (Autor, ano)	**Goadsby, 2019** [32]	**Dodick, 2020** [42]
Delineamento do estudo	ECR, paralelo, fase III	ECR, paralelo, fase III
Registro	NCT02397473	NCT02438826
Local / período	Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Espanha, Reino Unido Maio de 2015 a junho de 2018	Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Espanha, Reino Unido Julho de 2015 a março de 2018
Tipo de cefaleia em salvas	Episódica	Crônica
Participantes	Adultos entre 18 e 65 anos de idade; com diagnóstico de cefaleia em salvas de acordo com o IHS ou o ICHD-3, com histórico de cefaleia em salvas **episódica** com pelo menos dois períodos de crises com duração de 7 dias a 1 ano (quando não tratados) e separados por períodos de remissão sem dor maior ou igual a 1 mês. O participante deve conseguir distinguir entre períodos de cefaleia em salvas de outras dores. Durante os 7 dias prévios à randomização, os participantes deveriam apresentar ≥1 crise em dias alternados, ≥4 crises no total e ≤8 crises por dia.	Adultos entre 18 e 65 anos de idade; com histórico de cefaleia em salvas **crônica** sem período de remissão, ou com remissão menor que 1 ano, por pelo menos 1 ano. O participante deve conseguir distinguir entre períodos de cefaleia em salvas de outras dores. Durante o período de 2 semanas prévio à randomização, os participantes deveriam apresentar ≥8 crises no total, pelo menos 1 crise em dias alternados e no máximo 8 crises ao dia. (n=237)

	Necessário estar em período ativo com duração mínima de 6 semanas. (n=106)	
Tecnologia	300 mg por aplicação mensal (três injeções subcutâneas de 100 mg), totalizando 2 aplicações **Frequência**: administração no início do estudo e após 1 mês (30 dias) por dois meses. Total: 2 aplicações. (n=49)	Galcanezumabe 300 mg subcutâneo (três injeções subcutâneas de 100 mg), totalizando 3 aplicações **Frequência**: administração no início do estudo e após uma aplicação ao mês por três meses. Total: 3 aplicações. (n=117)
Comparador	Placebo Uma injeção subcutânea de placebo a cada 30 dias por oito semanas **Frequência**: administração no início do estudo e após 1 mês (30 dias) por dois meses. Total: 2 aplicações. (n=57)	Placebo Três injeções subcutâneas de solução de cloreto de sódio 0,9% por visita uma vez ao mês por três meses **Frequência**: administração no início do estudo e após uma aplicação ao mês por três meses. Total: 3 aplicações. (n=120)
Principais desfechos e *time point* (momento) de avaliação	*Primário* ● Diferença média da linha de base a semana 3 no número semanal de crises de cefaleia em salvas após a primeira dose vs. basal. *Secundários* ● Frequência de participantes com redução de pelo menos 50% no número semanal de crises de cefaleia em salvas na 3ª semana em relação ao início do estudo ● Diferença média da linha de base da frequência semanal de crises de cefaleia em salvas avaliada semana a semana até a semana 8 em 8 semanas ● Frequência de participantes relatando escore de 1 ou 2 no PGI-I ● Frequência de participantes com redução de pelo menos 30% no número semanal de crises de cefaleia em salvas	*Primário* ● Diferença média da linha de base da frequência semanal de crises de cefaleia em salvas *Secundários* ● Frequência de participantes com redução de pelo menos 50% no número semanal de crises de cefaleia em salvas em relação ao início do estudo ● Frequência de participantes com resposta sustentada de redução de pelo menos 50% no número semanal de crises de cefaleia em salvas em relação ao início do estudo ● Frequência de participantes com redução de 30% no número semanal de crises de cefaleia em salvas ● Frequência de participantes relatando escore de 1 ou 2 no PGI-I

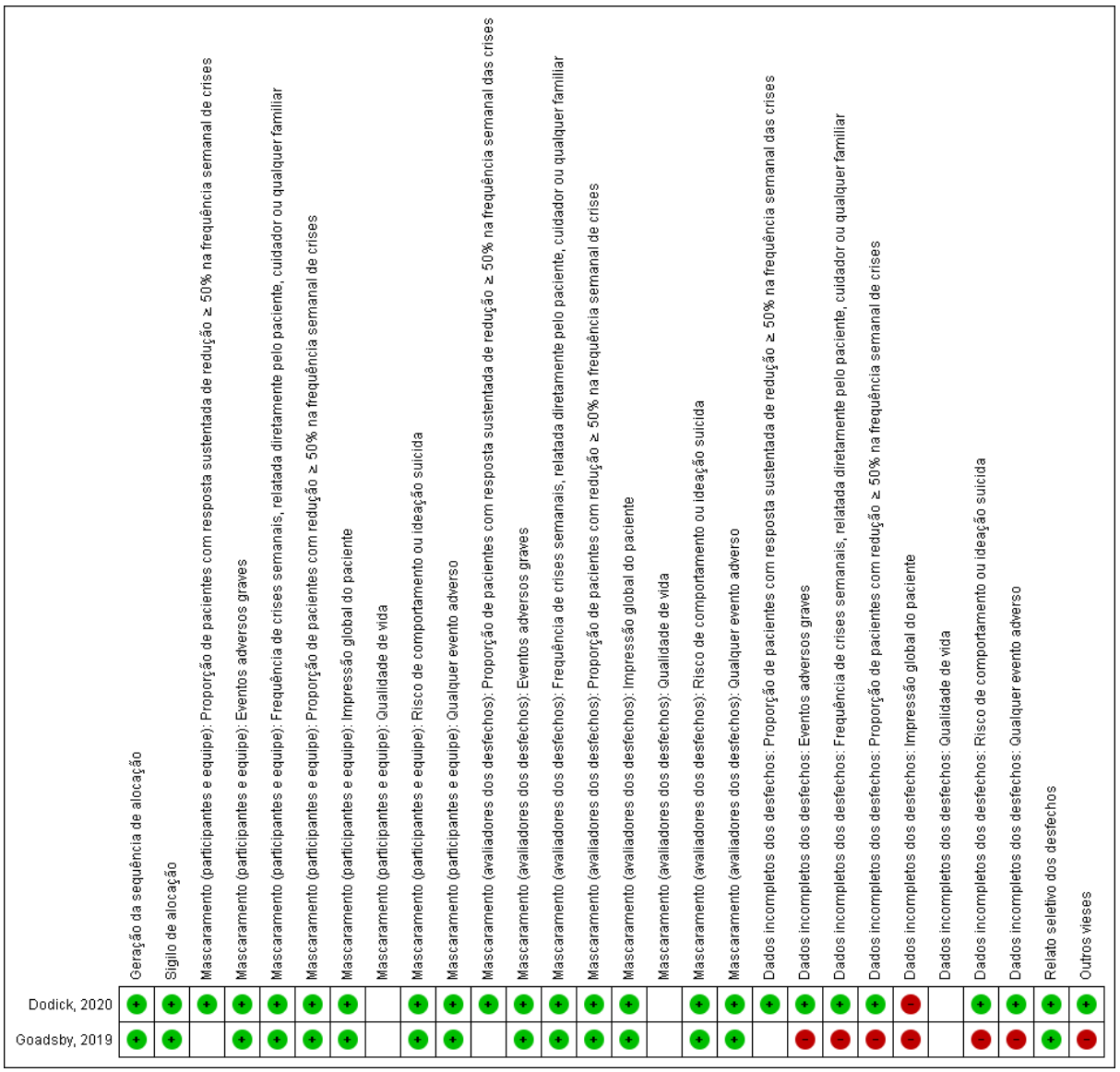
	● Farmacocinética: concentração sérica de galcanezumabe ● Frequência de participantes que desenvolveram anticorpos ao galcanezumabe (ADA) ● Frequência de participantes com ideação suicida de acordo com o C-SSRS ● Frequência de participantes com comportamento suicida de acordo com o C-SSRS ● Eventos adversos relacionados ao tratamento *Momento de avaliação: linha de base, 3, 4, 8 e 24 semanas*	● Frequência de participantes com ideação suicida de acordo com o C-SSRS ● Frequência de participantes com comportamento suicida de acordo com o C-SSRS ● Frequência de participantes que desenvolveram anticorpos ao galcanezumabe (ADA) ● Farmacocinética: concentração sérica de galcanezumabe ● Eventos adversos relacionados ao tratamento *Momento de avaliação: linha de base, 2, 4, 6, 8 e 12 semanas*
Conflitos de interesse	Todos os autores relataram honorários pessoais da Eli Lilly and Company, fora do trabalho apresentado. Diversos autores relataram relações financeiras com a indústria farmacêutica. Alguns autores eram funcionários da Eli Lilly no momento do estudo.	Todos os autores declararam pelo menos 1 conflito de interesse financeiro. Diversos autores relataram consultorias, honorários, financiamento de pesquisa ou vínculo empregatício com empresas farmacêuticas, incluindo Eli Lilly. Vários autores são empregados e acionistas minoritários da Eli Lilly and Company
Fontes de financiamento	Eli Lilly and Company	Eli Lilly and Company

ADA: Anticorpos anti-droga; C-SSRS: Columbia - Suicide Severity Rating Scale; ECR: ensaio clínico randomizado; IHS: International Headache Society; ICHD-3: Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição (versão beta); n: número de participantes; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement.

7.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos, analisados por desfechos, está representado na **Figura 2** e detalhado no **Anexo IV**.

Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane)



cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado pelo ensaio clínico.

7.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência

Os ECR incluídos e com resultados disponíveis avaliaram os seguintes desfechos de interesse desta revisão: frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% da frequência semanal de crises, frequência semanal de crises, frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, impressão global do participante,

comportamento ou ideação suicida e segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos).

No estudo de cefaleia em salvas episódica, o galcanezumabe foi administrado em duas aplicações, totalizando 300 mg por aplicação, ao longo de oito semanas. No estudo de cefaleia em salvas crônica, o galcanezumabe foi administrado em três aplicações, totalizando 300 mg por aplicação, ao longo de 12 semanas.

Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no **Anexo V**.

7.4.1 Galcanezumabe 300 mg *versus* placebo para cefaleia em salvas episódica

Frequência dos participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.

Eventos adversos graves

Os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves em pessoas com cefaleia em salvas episódica são incertos após oito semanas de acompanhamento (RR não estimado; 1 ECR, n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). Não foram observados eventos adversos graves ou mortes em nenhum dos grupos avaliados. A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[32]

Frequência das crises semanais

Os efeitos do galcanezumabe na frequência semanal de crises em pessoas com cefaleia em salvas episódica são incertos após 8 semanas de acompanhamento (diferença média em relação à linha de base [DM] 1,80; IC 95% -2,04 a 5,64; 1 ECR; n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[32]

Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises

Os efeitos do galcanezumabe na frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises são incertos em pessoas com cefaleia em salvas episódica após 8 semanas de acompanhamento (RR 0,84; IC 95% 0,69 a 1,02; 1 ECR, n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5).** A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[32]

Impressão global do participante

A impressão global do participante foi avaliada por meio da Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), considerando uma escala de sete pontos que varia de "Muito melhor" a "Muito pior". Não há diferença clinicamente relevante estabelecida para essa ferramenta, e o estudo avaliou o percentual de participantes com pontuação 1 (muito melhor) ou 2 (melhor) na escala.[27]

Os efeitos do galcanezumabe na impressão global do participante são incertos em pessoas com cefaleia em salvas episódica após 8 semanas de acompanhamento (RR 1,07; IC 95% 0,83 a 1,38; 1 ECR, n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5).** A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[32]

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.

Risco de comportamento ou ideação suicida

O risco de comportamento ou ideação suicida foi avaliado por meio da Columbia–Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Essa ferramenta captura a ocorrência, gravidade e frequência de pensamentos e comportamentos relacionados ao suicídio durante o período de avaliação. A ideação suicida foi definida como uma resposta "sim" a qualquer uma das cinco perguntas sobre ideação suicida, e o comportamento suicida como uma resposta "sim" a qualquer uma das cinco perguntas sobre comportamento suicida. Não há diferença clinicamente relevante estabelecida para essa ferramenta.[29]

Os efeitos do galcanezumabe no risco de comportamento ou ideação suicida são incertos em pessoas com cefaleia em salvas episódica após 8 semanas de acompanhamento (RR não estimado; 1 ECR; n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5**). Não foram identificados episódios de comportamento ou ideação suicida em nenhum dos grupos avaliados. A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[32]

Qualquer evento adverso

Os efeitos do galcanezumabe no risco de qualquer evento adverso em pessoas com cefaleia em salvas episódica são incertos após oito semanas de acompanhamento (RR 1,29; IC 95% 0,79 a 2,10; 1 ECR, n= 106; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5).**[32]

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: galcanezumabe *versus* placebo em pessoas com cefaleia em salvas episódica

População: pessoas diagnosticadas com cefaleia em salvas episódica
Contexto: ambulatorial
Intervenção: galcanezumabe 300 mg (3 injeções de 1mL subcutâneas de galcanezumabe 100 mg por visita, uma ao início do estudo e uma após 1 mês), totalizando 2 aplicações
Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Galcanezumabe	Diferença				
Desfechos primários							
Frequência de participantes com resposta sustentada de ≥ 50% de redução na frequência semanal de crises *8 semanas*	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Eventos adversos graves *8 semanas*	-	-	-	**Não estimado**	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b]	Os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos. Não ocorreram mortes ou eventos adversos graves ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.
Desfechos secundários							
Frequência das crises semanais Diferença média da linha de base *8 semanas*	-	-	-	**DM 1,80[#] (-2,04 a 5,64)**	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do galcanezumabe na frequência semanal de crises são incertos.

Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises	877 a cada 1.000	**737 a cada 1.000** (de 605 a 895)	**140 menos a cada 1.000** (de 272 menos a 18 mais)	**RR 0,84** (0,69 a 1,02)	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do galcanezumabe na frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises são incertos.
Impressão global do participante PGI (0 a 7 pontos; quanto maior o escore, pior; desfecho avaliado pela frequência de participante com pontuação 1 ou 2. *8 semanas*	667 a cada 1.000	**713 a cada 1.000** (de 553 a 920)	**47 mais a cada 1.000** (de 113 menos a 253 mais)	**RR 1,07** (0,83 a 1,38)	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do galcanezumabe nampressão global do participante são incertos.
Qualidade de vida	-	**-**	**-**	**-**	-	-	Desfecho não avaliado.
Risco de ideação suicida C-SSRS (ideação; comportamento e letalidade; desfecho avaliado pela frequência de participante com ideação suicida) *8 semanas*	-	**-**	**-**	**Não estimado**	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,d]	Os efeitos do galcanezumabe no risco de ideação suicida são incertos. Não houve identificação de ideação suicida ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.
Risco de comportamento suicida C-SSRS (ideação; comportamento e letalidade; desfecho avaliado pela frequência de participante com comportamento suicida) *8 semanas*	-	**-**	**-**	**Não estimado**	106 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,d]	Os efeitos do galcanezumabe norisco de comportamento suicida são incertos. Não houve identificação de comportamento suicida ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.

Qualquer evento adverso *8 semanas*	333 a cada 1.000	**430 a cada 1.000** (de 263 a 700)	**97 mais a cada 1.000** (de 70 menos a 367 mais)	**RR 1,29** (0,79 a 2,10)	106 (1 ECR)	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do galcanezumabe sobre a incidência de qualquer evento adverso são incertos.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). # Valores extraídos da tabela 3 do artigo de Goadsby et al 2019 e desvio padrão calculado através da imputação dos seus valores basais.

C-SSRS: Columbia–Suicide Severity Rating Scale ; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; PGI, Patient Global Impression; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: Há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Risco de viés: alto risco de viés para o domínio dados incompletos dos desfechos (redução em um nível).
b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e ausência ou baixo número de eventos, impossibilitando a estimativa adequada do efeito e de seu intervalo de confiança (redução em dois níveis).
c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo, incluindo ausência de efeito e benefício ou dano clinicamente importante (redução em dois níveis).
d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e ausência ou baixo número de eventos, impossibilitando a estimativa adequada do risco de comportamento ou ideação suicida e de seu intervalo de confiança (redução em dois níveis).

7.4.2 Galcanezumabe 300 mg *versus* placebo para cefaleia em salvas crônica

Frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises

O galcanezumabe pode ter pouco ou nenhum efeito na frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR 0,93; IC 95% 0,53 a 1,63; 1 ECR, n= 237; certeza da evidência baixa; **Quadro 6)**. A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.[42]

Eventos adversos graves

Os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR 0,68; IC 95% 0,12 a 4,02; 1 ECR, n= 237; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.[42]

Frequência das crises semanais

O galcanezumabe pode ter pouca ou nenhuma diferença na frequência semanal de crises em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (DM 0,60; IC 95% -2,01 a 3,21; 1 ECR; n= 237; certeza da evidência baixa; **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.[42]

Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises

O galcanezumabe pode ter pouco ou nenhum efeito na frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR 1,00; IC 95% 0,73 a 1,39; 1 ECR, n= 237; certeza da evidência baixa; **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.[42]

Impressão global do participante

A impressão global do participante foi avaliada por meio da Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), considerando uma escala de sete pontos que varia de "Muito melhor" a "Muito pior". Não há diferença clinicamente relevante estabelecida para essa ferramenta, e o

estudo avaliou o percentual de participantes com pontuação 1 (muito melhor) ou 2 (melhor) na escala.[27]

Os efeitos do galcanezumabe na impressão global do participante são incertos em pessoas com cefaleia em salvas crônica[45] após 12 semanas de acompanhamento (RR 0,85; IC 95% 0,57 a 1,25; 1 ECR, 205 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 6).** A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão e risco de viés.[42]

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.

Risco de comportamento ou ideação suicida

Essa ferramenta captura a ocorrência, gravidade e frequência de pensamentos e comportamentos relacionados ao suicídio durante o período de avaliação. A ideação suicida foi definida como uma resposta "sim" a qualquer uma das cinco perguntas sobre ideação suicida, e o comportamento suicida como uma resposta "sim" a qualquer uma das cinco perguntas sobre comportamento suicida. Não há diferença clinicamente relevante estabelecida para essa ferramenta.[29]

Os efeitos do galcanezumabe em relação ao risco de ideação suicida são incertos em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR 0,85; IC 95% 0,27 a 2,72; 1 ECR; n = 237; certeza da evidência muito baixa ; **Quadro 6**). [42] Quanto ao risco de comportamento suicida, os efeitos do galcanezumabe são incertos em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR não estimado; 1 ECR; n = 237; certeza da evidência muito baixa, reduzida por imprecisão; **Quadro 6**). Não houve identificação de comportamento suicida em nenhum dos grupos avaliados. A certeza da evidência para risco de ideação e comportamento suicida foi reduzida por imprecisão.

Qualquer evento adverso

Os efeitos do galcanezumabe podem aumentar o risco de qualquer evento adverso em pessoas com cefaleia em salvas crônica após 12 semanas de acompanhamento (RR 1,15; IC 95% 0,96 a 1,37; 1 ECR, n= 237; certeza da evidência baixa; **Quadro 6).** A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.[42]

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: galcanezumabe versus placebo em pessoas com cefaleia em salvas crônica

População: pessoas diagnosticadas com cefaleia em salvas crônica
Contexto: ambulatorial
Intervenção: galcanezumabe 300 mg (3 injeções de 1mL subcutâneas de galcanezumabe 100 mg por visita uma vez ao mês por três meses), totalizando 3 aplicações
Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Galcanezumabe	Diferença				
Desfechos primários							
Frequência de participantes com resposta sustentada de ≥ 50% de redução na frequência semanal de crises *12 semanas*	175 a cada 1.000	**163 a cada 1.000** (de 93 a 285)	**12 menos a cada 1.000** (de 82 menos a 110 mais)	**RR 0,93** (0,53 a 1,63)	237 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa[a]	O galcanezumabe pode ter pouco ou nenhum efeito na frequência de participantes com resposta sustentada de ≥ 50% de redução na frequência semanal de crises.
Eventos adversos graves *12 semanas*	25 a cada 1.000	**17 a cada 1.000** (de 3 a 100)	**8 menos a cada 1.000** (de 22 menos a 76 mais)	**RR 0,68** (0,12 a 4,02)	237 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[b]	Os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Frequência semanal de crises Diferença média da linha de base *12 semanas*	-	-		**DM 0,60[#]** **(-**2,01 a 3,21)	237 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa[a]	O galcanezumabe pode ter pouco ou nenhuma diferença na frequência semanal de crises.

Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises *12 semanas*	383 a cada 1.000	**383 a cada 1.000** (de 280 a 532)	**0 menos a cada 1.000** (de 104 menos a 149 mais)	**RR 1,00** (0,73 a 1,39)	237 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa[a]	O galcanezumabe pode ter pouco ou nenhum efeito na frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises.
Impressão global do participante PGI (0 a 7 pontos; quanto maior o escore, pior; desfecho avaliado pela frequência de participantes com pontuação 1 ou 2. *12 semanas*	359 a cada 1.000	**305 a cada 1.000** (de 205 a 449)	**54 menos a cada 1.000** (de 154 menos a 90 mais)	**RR 0,85** (0,57 a 1,25)	205 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do galcanezumabe na impressão global do participante são incertos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Risco de ideação suicida C-SSRS (ideação; comportamento e letalidade; desfecho avaliado pela frequência de participantes com ideação suicida) *12 semanas*	50 a cada 1.000	**43 a cada 1.000** (de 14 a 136)	**8 menos a cada 1.000** (de 37 menos a 86 mais)	**RR 0,85** (0,27 a 2,72)	237 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[b]	Os efeitos do galcanezumabe no risco de ideação suicida são incertos.

Risco de comportamento suicida C-SSRS (ideação; comportamento e letalidade; desfecho avaliado pela frequência de participantes com comportamento suicida) *12 semanas*	-	-	-	**Não estimado**	237 (1 ECR)	⨁◯◯◯ Muito baixa[d]	Os efeitos do galcanezumabe no risco de comportamento ou ideação suicida são incertos. Não houve identificação de comportamento suicida ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.
Qualquer evento adverso *12 semanas*	625 a cada 1.000	**719 a cada 1.000** (de 600 a 856)	**94 mais a cada 1.000** (de 25 menos a 231 mais)	**RR 1,15** (0,96 a 1,37)	237 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa[a]	O galcanezumabe pode aumentar o risco de qualquer evento adverso.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). # Valores extraídos da figura 3 e tabela 2 do artigo de Dodick et al 2020 e desvio padrão calculado através da imputação dos seus valores basais.
C-SSRS: Columbia–Suicide Severity Rating Scale ; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; PGI, Patient Global Impression; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto ausência de efeito quanto benefício ou dano clinicamente importante (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto ausência de efeito quanto benefício ou dano clinicamente importante (redução em três níveis).

c. Risco de viés: alto risco de viés para o domínio de dados incompletos dos desfechos (redução em um nível).

d. Imprecisão:pequeno tamanho amostral e ausência ou baixo número de eventos, impossibilitando a estimativa adequada do risco de comportamento e de seu intervalo de confiança (redução em três níveis).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos do galcanezumabe em pessoas com cefaleia em salvas foram avaliados por dois ECR, totalizando 106 participantes com a forma episódica (8 semanas de seguimento) e 237 com a forma crônica (12 semanas de seguimento).

Os resultados sugerem que, em pessoas com **cefaleia em salvas episódica**, os efeitos do galcanezumabe comparado ao placebo são incertos (evidência de muito baixa certeza) para todos os desfechos avaliados, incluindo frequência semanal de crises, frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, impressão global do participantes, risco de comportamento ou ideação suicida e desfechos de segurança, como quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves.

Em participantes com **cefaleia em salvas crônica**, o galcanezumabe comparado ao placebo pode ter pouca ou nenhum efeito na resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, na frequência semanal de crises e na frequência dos participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises (evidência de baixa certeza). O medicamento pode aumentar quaisquer eventos adversos (evidência de baixa certeza). Os efeitos são incertos para impressão global do participante, risco de comportamento ou ideação suicida e eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza).

O desfecho da qualidade de vida não foi avaliado por nenhum dos dois estudos incluídos.

Entre as limitações metodológicas dos ECR finalizados estão a perda de seguimento dos participantes (viés de atrito) e a interrupção do recrutamento com apenas 65% da amostra planejada (outros vieses). A certeza da evidência foi adicionalmente reduzida por imprecisão nas estimativas de efeito. Além disso, os dois ECR incluídos apresentaram tempo de seguimento de curto prazo (entre oito e 12 semanas), o que limita a extrapolação dos resultados para acompanhamentos mais longos.

Em relação à sua autorização comercial, o galcanezumabe não foi avaliado para cefaleia em salvas pela European Medicines Agency (EMA)[52]. O galcanezumabe é aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)[25] para o tratamento de cefaleia em salvas episódica em adultos, não havendo indicação para a forma crônica. O galcanezumabe obteve registro na Anvisa em 2 de outubro de 2023 para a prevenção de crises durante o período de salvas em

adultos com cefaleia em salvas episódica, não havendo, contudo, indicação descrita para a forma crônica.[34] No Brasil, o galcanezumabe (Emgality®) teve sua comercialização descontinuada. A decisão foi comunicada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em maio de 2026 pela Libbs, empresa responsável pela comercialização do medicamento no país em parceria com a Eli Lilly and Company, fabricante da tecnologia. Segundo a empresa, a interrupção das apresentações de 120 mg/mL e 100 mg/mL ocorreu em decorrência de uma atualização do portfólio corporativo, sem detalhamento adicional sobre os motivos da decisão (https://www.libbs.com.br/programa-de-pacientes/).

Em consulta realizada em 13 de fevereiro de 2026, verificou-se que, no que tange à incorporação do medicamento em sistemas de saúde, a Haute Autorité de Santé (HAS, França)[53] e a Scottish Medicines Consortium (SMC, Escócia)[54] não avaliaram o galcanezumabe para o tratamento de cefaleia em salvas. A agência canadense (Canada's Drug Agency, CDA)[55] não pôde fazer uma recomendação de reembolso do galcanezumabe para cefaleia em salvas, pois o fabricante não apresentou solicitação para avaliação, e o National Institute for Health Care Excellence (NICE, Inglaterra)[56] suspendeu sua avaliação do medicamento por falta de informações. O galcanezumabe não está disponível no SUS nem na saúde suplementar.

Até o momento não foram identificados novos ECR em andamento.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática identificou, avaliou e sumarizou as melhores evidências disponíveis sobre o uso do galcanezumabe, comparado ao placebo, no tratamento de adultos com cefaleia em salvas episódica ou crônica.

Com base nos ECR incluídos, observou-se incerteza quanto aos efeitos do galcanezumabe em pessoas com cefaleia em salvas episódica, sobre a frequência semanal de crises, a frequência de participantes com redução maior ou igual a 50% na frequência semanal de crises, a impressão global do participante, o risco de comportamento ou ideação suicida, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves.

Em participantes com cefaleia em salvas crônica, o galcanezumabe comparado ao placebo pode ter pouca ou nenhuma diferença na resposta sustentada com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises, frequência semanal de crises e na frequência dos participantes

com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises. Os efeitos são incertos para impressão global do participante e risco de comportamento ou ideação suicida (evidência de muito baixa certeza). Em relação à segurança, os efeitos do galcanezumabe no risco de eventos adversos graves são incertos (evidência de muito baixa certeza) e ele pode aumentar o risco de qualquer evento adverso (evidência de baixa certeza).

O desfecho da qualidade de vida não foi avaliado por nenhum dos dois estudos incluídos.

Ensaios clínicos randomizados futuros, com maior número de participantes e seguimento mais longo, poderão aprimorar a compreensão sobre a eficácia e a segurança do galcanezumabe e subsidiar futuras avaliações regulatórias e de ATS.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook. Acessado em 31 de outubro de 2025.

2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al;* GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.

3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: https://htaglossary.net/health+technology. Acessado em 20 de março de 2026.

4. Petersen AS, Lund N, Goadsby PJ, Belin AC, Wang SJ, Fronczek R, Burish M, Cho SJ, Peres MFP, Jensen RH. Recent advances in diagnosing, managing, and understanding the pathophysiology of cluster headache. Lancet Neurol. 2024;23(7):712-724.

5. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18006.

6. World Health Organization - WHO. Migraine and other headache disorders. 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

7. Jurno ME, Pereira BSR, Fonseca FAS, Teixeira GA, Maffia LQ, Barros MRA, Camilo VF, Bordini CA. Epidemiologic study of cluster headache prevalence in a medium-size city in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(7):467-472.

8. Karnieg T, Vincent M, Martinez J, Whitton W, Hargreaves L, Papadimitropoulos E. Clinical Characteristics and Patient Burden of Cluster Headache in Brazil: A Real-World Study. Adv Ther. 2025.

9. Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. Ann Indian Acad Neurol. 2018;21(Suppl 1):S3-S8.

10. San-Juan D, Velez-Jimenez K, Hoffmann J, Martínez-Mayorga AP, Melo-Carrillo A, Rodríguez-Leyva I, García S, Collado-Ortiz MÁ, Chiquete E, Gudiño-Castelazo M, Juárez-Jimenez H, Martínez-Gurrola M, Marfil A, Nader-Kawachi JA, Uribe-Jaimes PD, Darío-Vargas R, Villareal-Careaga J. Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Front Pain Res. 2024;5:1373528.

11. International Classification of Headache Disorders - ICHD-3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. Disponível em: https://ichd-3.org/ Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

12. May A, Evers S, Goadsby PJ, Leone M, Manzoni GC, Pascual J, Carvalho V, Romoli M, Aleksovska K, Pozo-Rosich P, Jensen RH; European Academy of Neurology Task Force. European Academy of Neurology. Guidelines on the treatment of cluster headache. Eur J Neurol. 2023;30(10):2955-2979.

13. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Network meta-analysis of therapies for cluster headache: Effects of acute therapies for episodic and chronic cluster. Headache. 2022;62(4):482-511.

14. Sociedade Portuguesa de Neurologia - SPN. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021 / Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society – 2021. Sinapse. 2021;21:Sup 1. Disponível em: https://sinapse.pt/index.php/journal/issue/view/62. Acessado em 24 de março de 2026.

15. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2024. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponiível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

16. Verapamil (cloridrato de verapamil). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERAPAMIL Acessado em 06 de maio de 2026.

17. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20241011_pcdt_epilepsia.pdf Acessado em 06 de maio de 2026.

18. Topiramato. Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TOPIRAMATO Acessado em 06 de maio de 2026

19. Krymchantowski A, Jevoux C, Piovesan ÉJ, Valença MM, Kowacs F, Kowacs PA, Dach F, Monzillo PH, Bordini CA, Silva-Néto RP. Cluster headache and galcanezumab: the first real-world Brazilian study and an expert consensus on its use among other treatments. J Headache Pain. 2024;25(1):211.

20. Brandt RB, Mulleners WM, Couturier E, Carpay JA, Gerlach OHH, Niesters M, Haan J, van Zwet EW, Ferrari MD, Fronczek R. Greater occipital nerve injection with methylprednisolone as transitional therapy in episodic cluster headache: Results from an RCT. Cephalalgia. 2025;45(9):3331024251370324

21. Galcanezumabe (Emgality®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=EMGALITY Acessado em 06 de maio de 2026.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Galcanezumabe. Listas de preços de medicamentos. 2026. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos. Acessado em 20 de março de 2026.

23. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/archive/v5.1.0. Acessado em 20 de março de 2026.

24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.

25. U.S. Food & Drug Administration - FDA. Emgality. Estados Unidos. 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual para notificação de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (susars) e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/manual_de_seguranca_24-02-25.pdf. Acessado em 25 de março de 2026.

27. Yalinay Dikmen P, Ozge A, Martelletti P. The use of clinical scales and PROMs in headache disorders and migraine, summarizing their dissemination and operationalization. Heliyon. 2023 May 13;9(5):e16187.

28. Short Form-36 Health Survey. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.

29. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-77.

30. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.

Estudo incluído: Goadsby, 2019 (n = 10 referências)

32. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. N Engl J Med. 2019;381(2):132-141.

33. Bardos JN, Goadsby PJ, Dodick D, Leone M, Oakes TM, Martinez JM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Yang JY, Conley R. A placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase. Neurology. 2019;92(15).

34. EUCTR2014-005429-11-GB. A Study in Patients with Chronic Cluster Headache. 2015. Eli Lilly. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005429-11/results. Acessado em 13 de março de 2026.

35. Martinez JM, Bardos JN, Oakes TMM, Zhou C. Baseline demographics and disease characteristics of patients with episodic cluster headache: Results from a phase 3 clinical trial. J Headache Pain. 2018;19.

36. Martinez JM, Goadsby PJ, Dodick D, Bardos JN, Oakes TMM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Yang JY, Conley RR. Study CGAL: A placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase. J Headache Pain. 2018;19.

37. Martinez JM, Goadsby P, Dodick D, Bardos JN, Oakes TMM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Conley RR, Yang JY. Study CGAL: A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase. Headache. 2018;58(8):1289-1290.

38. Martinez JM, Goadsby PJ, Dodick DW, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Yang JY, Conley RR, Daniele MI. Study CGAL: A placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase. Postgrad Med. 2018;130:24-25.

39. Martinez JM, Goadsby PJ, Dodick DW, Bardos JN, Myers Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora S, Yang JY, Conley RR. Study CGAL: A placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase. Cephalalgia. 2018;38:148-149.

40. NCT02397473. A Study Of Galcanezumab In Participants With Episodic Cluster Headache. 2015. Eli Lilly. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02397473. Acessado em 13 de março de 2026.

41. NL-OMON45305. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Cluster Headache. 2017. Eli Lilly. Disponível em: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/45305. Acessado em 13 de março de 2026.

Estudo incluído: Dodick, 2020 (n = 9 referências)

42. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, Zhou C, Aurora SK, Yang JY, Conley RR, Oakes T. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. Cephalalgia. 2020;40(9):935-948.

43. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez J, Zhou C, Aurora SK, Yang JY, Conley R, Oakes TM. Phase 3 randomized trial of galcanezumab in chronic cluster headache: Double-blind treatment. Cephalalgia. 2019;39(1):46-47.

44. EUCTR2015-000149-22-DE. A study in Patients with Episodic Cluster Headache. 2015. Eli Lilly. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000149-22/results. Acessado em 13 de março de 2026.

45. Láinez MJA, Schoenen J, Stroud C, Bardos J, Bangs M, Kemmer P, Wenzel R, Kuruppu DK, Martinez JM, Oakes TM. Tolerability and safety of galcanezumab in patients with chronic cluster headache with up to 15 months of galcanezumab treatment. Headache. 2022;62(1):65‐77.

46. Lanteri-Minet M, Kalidas K, Oakes T, Bardos J, Zhou C, Wenzel R, Yang JY, Aurora S. Acute and preventive treatment use in a phase 3 randomized trial of galcanezumab in chronic cluster headache. J Neurol Sci. 2019;405:62-63.

47. Lanteri-Minet M, Kalidas K, Oakes TM, Bardos J, Zhou C, Wenzel R, Yang JY. Acute and preventive treatment use in a phase 3 randomized trial of galcanezumab in chronic cluster headache. Neurology. 2020;94(15).

48. NCT02438826. A Study of Galcanezumab in Participants With Chronic Cluster Headache. 2015. Eli Lilly. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02438826. Acessado em 13 de março de 2026.

49. NL-OMON46914. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 with a Long-Term Open-Label Extension in Patients with Chronic Cluster Headache. 2019. Eli Lilly. Disponível em: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/46914. Acessado em 13 de março de 2026.

50. Oakes TM, Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos J, Martinez J, Zhou C, Aurora SK, Yang J, Conley R. Phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. Headache. 2019;59:19-20.

51. Barbosa da Silva M, Baroni Coelho de Oliveira Ferreira D, Mendieta CD, Pereira da Silva H, Aguiar Nogueira-Rosa L, Moraes-Figueiredo N. Efficacy and safety of galcanezumab for cluster headache preventive treatment: a systematic review and meta-analysis. Neurol Res. 2025;47(1):63-76. Erratum in: Neurol Res. 2025;47(2):154.

52. European Union. European Medicines Agency - EMA. Emgality. Europa. 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

53. French National Authority for Health [Haute Autorité de santé] - HAS. Emgality. França. 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191590/en/emgality. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

54. Healthcare Improvement Scotland. Scottish Medicines Consortium - SMC. Galcanezumab (Emgality). Escócia. 2021. Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=galcanezumab+%28Emgality%29+-+SMC2313&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=2000&current-page-0=1&max-page-0=100&total-results-1=53&current-page-1=1&max-page-1=3. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canada`s Drug Agency [L`Agence des Médicaments du Canada] - CDA. Galcanezumab. Canadá. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/galcanezumab-0. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

56. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Galcanezumab for preventing cluster headache [ID1212]. Reino Unido. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10425. Acessado em 13 de fevereiro de 2026.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas de avaliação dos desfechos contínuos

Ferramenta de avaliação	Descrição	Escala/mensuração	Referência
Desfecho: Impressão global do participante			
Patient Global Impression (PGI)	Ferramenta adaptada para a impressão global do estado do participante. Escala do tipo Likert com duas versões principais: PGI-S: avalia a gravidade da condição comparada à semana anterior, sendo - 1 = sem dor - 2 = leve - 3 = moderada - 4 = grave - 5 = muito grave PGI-C: avalia a mudança do status geral desde o início do estudo, sendo - 1 = melhorou muito - 2 = melhorou - 3 = melhorou pouco - 4 = nenhuma mudança - 5 = pequena piora - 6 = piora - 7 = muita piora PGI-I: avalia o quanto o participante considera que teve de melhora no seu status geral desde o início do estudo, sendo - 1 = muito melhor - 2 = melhor - 3 = pouco melhor - 4 = o mesmo - 5 = pouco pior - 6 = pior	Pontuação total: 0 a 7; quanto maior a pontuação, pior a impressão do participante. Diferença clinicamente relevante proposta: não há um ponto de corte universal ou diferença mínima clinicamente relevante definida.	Yalinay Dikmen P, Ozge A, Martelletti P. The use of clinical scales and PROMs in headache disorders and migraine, summarizing their dissemination and operationalization. Heliyon. 2023 May 13;9(5):e16187.

	- 7 = muito pior		
Desfecho: Ideação ou comportamento suicida			
Columbia - Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)	Escala estruturada utilizada para avaliar duas dimensões: ideação suicida e comportamentos relacionados ao suicídio. É composta por quatro construtos principais: ● Gravidade da ideação: escala de 5 pontos, variando de "desejo de morrer" (nível 1) até "intenção suicida com plano" (nível 5). A pontuação é o maior nível positivo (1 a 5). Se nenhum item for positivo, a pontuação é 0. ● Intensidade da ideação: avalia dimensões como frequência, duração, controle sobre os pensamentos, fatores dissuasivos e motivos da ideação. ● Comportamento suicida: inclui tentativas reais, abortadas ou interrompidas, além de comportamento preparatório e autolesão não suicida. São ações efetivas (sim/não) e, quando presentes, podem ser mensuradas quanto ao número de tentativas, letalidade e dano real. ● Letalidade: avalia a gravidade real (dano físico) ou potencial (risco do método) das tentativas de suicídio.	A escala não gera um escore total único, mas sim categorias de risco, Os resultados são classificados conforme a presença, frequência e gravidade da ideação suicida e dos comportamentos suicidas, permitindo categorizar o nível de risco. Diferença clinicamente relevante proposta: não há um ponto de corte universal ou diferença mínima clinicamente relevante definida; a interpretação baseia-se na classificação da gravidade da ideação (níveis 1–5) e na ocorrência de comportamento suicida, que indicam maior risco clínico.	Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-77. https://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/about-the-scale/

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos

Bases de dados (N estudos)	**Estratégias de busca**
Cochrane Library 44	#1 MeSH descriptor: [Cluster Headache] explode all trees #2 (Cluster Headaches) OR (Headaches, Cluster) OR (Horton's Syndrome) OR (Hortons Syndrome) OR (Syndrome, Horton's) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Chronic) OR (Cluster Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Cluster) OR (Headaches, Chronic Cluster) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome, Cluster) OR (Headache Syndromes, Cluster) OR (Syndrome, Cluster Headache) OR (Syndromes, Cluster Headache) OR (Headache, Cluster) OR (Horton Syndrome) OR (Syndrome, Horton) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Atypical) OR (Cluster Headaches, Atypical) OR (Headache, Atypical Cluster) OR (Headaches, Atypical Cluster) OR (Episodic Cluster Headache) OR (Cluster Headache, Episodic) OR (Cluster Headaches, Episodic) OR (Episodic Cluster Headaches) OR (Headache, Episodic Cluster) OR (Headaches, Episodic Cluster) #3 #1 OR #2 #4 "galcanezumab" OR "emgality" OR "galcanezumab gnlm" OR "galcanezumab-gnlm" OR "ly 2951742" OR "ly2951742" #5 #3 AND #4 In Cochrane CENTRAL
Embase 113	#1 'cluster headache'/exp OR 'bing horton syndrome' OR 'ciliary neuralgia' OR 'cluster headaches' OR 'headache, cluster' OR 'headache, histamine' OR 'headache, horton' OR 'histamine cephalalgia' OR 'histamine headache' OR 'horton headache' OR 'horton syndrome (cluster headache)' OR 'horton`s disease (cluster headache)' OR 'horton`s syndrome (cluster headache)' OR 'vasomotor headache' OR 'vasomotoric headache' OR 'cluster headache' #2 'galcanezumab'/exp OR 'emgality' OR 'galcanezumab gnlm' OR 'galcanezumab-gnlm' OR 'ly 2951742' OR 'ly2951742' OR 'galcanezumab' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
BVS 11	#1 MH:"Cefaleia Histamínica" OR MH:"Cefalalgia Histamínica" OR MH:"Cluster Headache" OR (Cefalalgia Histamínica) OR (Cefaleia em Cacho) OR (Cefalgia Histamínica) OR (Nevralgia Ciliar) OR (Síndrome de Horton) OR (Cluster Headaches) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Ciliary Neuralgia) OR (Ciliary Neuralgias) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Hortons Syndrome) OR (Horton's Syndrome) OR (Horton Syndrome) OR (Histamine Cephalgias) OR (Histamine Cephalgia) OR (Episodic Cluster Headache) OR (Episodic Cluster Headaches) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Cefalalgia en Racimos) OR (Cefalea Histamínica) OR (Neuralgia Ciliar) OR (Síndrome de Horton) OR MH:C10.228.140.546.399.937.500$ #2 "galcanezumab" OR "emgality" OR "galcanezumab gnlm" OR "galcanezumab-gnlm" OR "ly 2951742" OR "ly2951742"
Medline 69	#1 "Cluster Headache"[Mesh] OR (Cluster Headaches) OR (Headaches, Cluster) OR (Horton's Syndrome) OR (Hortons Syndrome) OR (Syndrome, Horton's) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Chronic) OR (Cluster Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Cluster) OR (Headaches, Chronic Cluster) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome, Cluster) OR (Headache Syndromes, Cluster) OR (Syndrome, Cluster Headache) OR (Syndromes, Cluster Headache) OR (Headache, Cluster) OR (Horton Syndrome) OR (Syndrome, Horton) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Atypical) OR (Cluster Headaches, Atypical) OR (Headache, Atypical Cluster) OR (Headaches, Atypical Cluster) OR (Episodic Cluster

	Headache) OR (Cluster Headache, Episodic) OR (Cluster Headaches, Episodic) OR (Episodic Cluster Headaches) OR (Headache, Episodic Cluster) OR (Headaches, Episodic Cluster) #2 "galcanezumab" OR "emgality" OR "galcanezumab gnlm" OR "galcanezumab-gnlm" OR "ly 2951742" OR "ly2951742" #3 #1 AND #2
PsycNET 0	Any Field: "galcanezumab" OR Any Field: "emgality" OR Any Field: "galcanezumab gnlm" OR Any Field: "galcanezumab-gnlm" OR Any Field: "ly 2951742" OR Any Field: "ly2951742"
WHO-ICTRP 8	Condition: (Cluster Headache) OR (Cluster Headaches) OR (Horton's Syndrome) OR (Hortons Syndrome) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Horton Syndrome) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Episodic Cluster Headache) OR (Episodic Cluster Headaches) Intervention: "galcanezumab" OR "emgality" OR "galcanezumab gnlm" OR "galcanezumab-gnlm" OR "ly 2951742" OR "ly2951742"
Clinicaltrials 3	Condition: (Cluster Headache) OR (Cluster Headaches) OR (Horton's Syndrome) OR (Hortons Syndrome) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Horton Syndrome) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Episodic Cluster Headache) OR (Episodic Cluster Headaches) Intervention: "galcanezumab" OR "emgality" OR "galcanezumab gnlm" OR "galcanezumab-gnlm" OR "ly 2951742" OR "ly2951742"
DANS 21	Citation metadata - Keyword: (Cluster Headaches) OR (Headaches, Cluster) OR (Horton's Syndrome) OR (Hortons Syndrome) OR (Syndrome, Horton's) OR (Chronic Cluster Headache) OR (Chronic Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Chronic) OR (Cluster Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Cluster) OR (Headaches, Chronic Cluster) OR (Cluster Headache Syndrome) OR (Cluster Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome, Cluster) OR (Headache Syndromes, Cluster) OR (Syndrome, Cluster Headache) OR (Syndromes, Cluster Headache) OR (Headache, Cluster) OR (Horton Syndrome) OR (Syndrome, Horton) OR (Atypical Cluster Headache) OR (Atypical Cluster Headaches) OR (Cluster Headache, Atypical) OR (Cluster Headaches, Atypical) OR (Headache, Atypical Cluster) OR (Headaches, Atypical Cluster) OR (Episodic Cluster Headache) OR (Cluster Headache, Episodic) OR (Cluster Headaches, Episodic) OR (Episodic Cluster Headaches) OR (Headache, Episodic Cluster) OR (Headaches, Episodic Cluster)

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization.

Anexo III. Estudo excluído por leitura de texto completo e justificativa para exclusão (n = 1)

Tipo de estudo: revisão narrativa (n = 1)
Plato BM, Andrews J, Rettiganti M, Tockhorn-Heidenreich A, Bardos J, Wenzel R, Kuruppu D, Ambrosini A. Headaches and a History of Preventive Treatment Failure. Headache. 2020;60(S1):53-54.

Anexo IV. Risco de viés dos ECR incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane (n=2)

Estudo / domínio	**Goadsby, 2019**	**Dodick, 2020**
Geração da sequência de alocação	**BAIXO RISCO** Citação: *"Patients who met all the eligibility criteria were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive galcanezumab or placebo in a doubleblind man ner. Randomization was performed by means of a computergenerated random sequence and an interactive Webresponse system."* Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.	**BAIXO RISCO** Citação: *"Treatment was assigned using a computer-generated random sequence generated by an interactive web response system, programmed using the dynamic allocation method (23) to balance treatment arms for gender, average daily attack frequency (4 attacks per day/ > 4 attacks per day), verapamil use (yes/no), and investigative site."* Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação	**BAIXO RISCO** Citação: *"Assignment to treatment groups will be determined by a computer-generated random sequence using an IWRS. The IWRS will be used to assign double-blind investigational product to each patient. The Unblinded Site Personnel should confirm the assigned packages in IWRS prior to preparation and administration."* Comentário: o método utilizado para garantir o sigilo de alocação parece adequado.	**BAIXO RISCO** Citação: *"Patients meeting entry criteria were then randomized (1:1) to 12 weeks of double-blind treatment with monthly subcutaneous injections of placebo or galcanezumab 300 mg. Treatment was assigned using a computer-generated random sequence generated by an interactive web response system, programmed using the dynamic allocation method (23) to balance treatment arms for gender, average daily attack frequency (≤ 4 attacks per day/ > 4 attacks per day), verapamil use (yes/no), and investigative site.* *Investigational product was administered by blinded trained staff. Galcanezumab was supplied as a lyophilized formulation in glass vials, and placebo was administered as 0.9% sodium chloride for injection. Galcanezumab and placebo were administered by blinded personnel using single dose, disposable syringes that were visibly indistinguishable from each other, with blinded labels containing subject number and study name. Patients in both groups received three injections at each dosing visit. Syringe preparation was completed by designated unblinded site personnel, not involved in clinical aspects of the study, including*

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
			investigational product administration, clinical evaluations, and adverse event assessments." Comentário: o método utilizado para garantir o sigilo de alocação aparentemente foi descrito em conjunto com o método de randomização.
Mascaramento (participantes e equipe)	Frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises	Não avaliado.	**BAIXO RISCO** Citação: *"Investigational product was administered by blinded trained staff. Galcanezumab was supplied as a lyophilized formulation in glass vials, and placebo was administered as 0.9% sodium chloride for injection. Galcanezumab and placebo were administered by blinded personnel using single dose, disposable syringes that were visibly indistinguishable from each other, with blinded labels containing subject number and study name. Patients in both groups received three injections at each dosing visit. Syringe preparation was completed by designated unblinded site personnel, not involved in clinical aspects of the study, including investigational product administration, clinical evaluations, and adverse event assessments."* Comentário: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: *"The designated unblinded site personnel is responsible for preparing LY2951742 and placebo injections according to the CGAL Pharmacy Binder Dosing Instructions for LY2951742, 75 mg, and each dose will be identified as study drug without identification of the drug or dose. Individuals involved with study drug preparation will not be involved in any clinical aspects of the study, including study drug administration, clinical evaluations, and AE assessments. Following dose preparation, the unblinded site personnel should complete*	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Frequência dos participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
		the overlay label and apply onto the prepared syringes prior to providing the syringes to the blinded site personnel." Comentário: a equipe responsável pelo preparo do galcanezumabe e do placebo identificou as seringas utilizadas como "medicamento do estudo" sem identificação específica do medicamento ou dose contida, entregando-a à equipe responsável pela aplicação.	
	Frequência semanal de crises, relatada diretamente pelo participante, cuidador ou qualquer familiar	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Impressão global dos participantes	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Qualidade de vida	Não avaliado.	Não avaliado.
	Risco de comportamento ou ideação suicida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises	Não avaliado.	**BAIXO RISCO** Citação: *"Patients recorded attack-related information in an ePRO diary daily during the prospective baseline period, double-blind treatment period, and the first month of the open-label period. Patients recorded the number of attacks, average attack duration, average attack pain severity, and acute medication use for cCH."* Comentário: os desfechos foram coletados pelos próprios participantes em formulário eletrônico padronizado mascarados para qual intervenção estavam recebendo.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: *"Patients will be asked to record the number of cluster headache attacks in their daily ePRO diary during SP II and SP III."* *"Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) requests patients to: Mark the box that best describes your cluster headache condition since you started taking this medicine."* *"After the informed consent form (ICF) is signed, site personnel will record any change in the condition(s) and the occurrence and nature of any AEs. All AEs related to protocol procedures are reported to Lilly or designee via eCRF into the Lilly designated electronic data capture system (EDC)."*	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
		Comentário: os desfechos foram coletados em formulário eletrônico padronizado pelos próprios participantes mascarados para qual intervenção estavam recebendo. Os desfechos de segurança foram identificados e registrados pela equipe do local que não foi responsável pela preparação do medicamento ou placebo e aparentemente também estava mascarada para a alocação dos participantes.	
	Frequência semanal de crises, relatada diretamente pelo participante, cuidador ou qualquer familiar	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Impressão global dos participantes	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Qualidade de vida	Não avaliado.	Não avaliado.
	Risco de comportamento ou ideação suicida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
Dados incompletos dos desfechos	Frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises	Não avaliado.	**BAIXO RISCO** Citação: *"Of 240 patients who were randomized to double-blind treat- ment, three patients in the placebo group did not receive treatment; thus, 237 patients (120 placebo; 117 galcanezumab) were included in the intent-to-treat population (Figure 2). Overall, 230 (97%) patients completed double-blind treatment. Three patients discontinued from placebo treatment (AE [n 1/4 1]; lack of efficacy [n 1/4 1]; subject withdrawal [n 1/4 1]) and four patients discontinued from galcanezumab treatment (AE [n 1/4 1]; protocol deviation [n 1/4 2]; subject withdrawal [n 1/4 1])."* Comentário: dos 240 participantes randomizados no início do estudo, 10 foram perdidos no total (10/240), representando 4,16%. Três desses participantes foram perdidos entre a randomização e o início da administração. Dos 237 participantes randomizados e tratados, 7 saíram do estudo (4/117 no grupo intervenção e 3/120 no grupo controle). No total, 2,95% dos participantes saíram do estudo.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Citação: *"The doubleblind phase of the trial was completed by 92% of the patients assigned to receive galcanezumab and by 79% of those as signed to receive placebo (P=0.10 for the between group difference in the percentage of patients completing the trial) (Fig. 1). In the placebo group, 14% of the patients discontinued the trial during the doubleblind phase owing to lack of efficacy, as compared with 2% in the galcanezumab group."*	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
		Comentário: dos 106 participantes randomizados, finalizaram o estudo 45/49 no grupo galcanezumabe e 45/57 no grupo placebo. Houve perda de 15% da amostra ao longo do estudo.	
	Frequência semanal de crises relatada diretamente pelo participantes, cuidador ou qualquer familiar	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
	Impressão global dos participantes	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**ALTO RISCO** Justificativa: De acordo com a tabela 2 da publicação principal, 102/117 participantes do grupo galcanezumabe e 103/120 do grupo placebo contribuíram com dados, ou seja, para este desfecho houve perda de mais 13,5% da amostra, totalizando 16,5% de perda.
	Qualidade de vida	Não avaliado.	Não avaliado. Idem acima.
	Risco de comportamento ou ideação suicida	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.

Estudo / domínio		Goadsby, 2019	Dodick, 2020
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho frequência de participantes com resposta sustentada de redução ≥ 50% na frequência semanal das crises.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02397473) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02438826) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
Outros vieses		**ALTO RISCO** Citação: *"We planned for the trial to include a minimum of 162 participants and allowed for the opportunity to increase the maximum sample size to 222 at an interim analysis on the basis of a pre specified samplesize reestimation process to mitigate the uncertainty with the expected effect size."* *"Enrollment was halted by the sponsor before the trial reached the planned sample size owing to a lower than anticipated number of patients entering into an active cluster headache period during the screening period."* Justificativa: o recrutamento foi interrompido pelo patrocinador antes que o estudo atingisse o tamanho da amostra planejado, devido a um número menor do que o previsto de participantes que entraram em período ativo de cefaleia em salvas durante a triagem do estudo. Do total de participantes planejados para inclusão (162) apenas 106 foram incluídos e randomizados. Apenas 65% da amostra planejada foi alcançada.	**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo V. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão (n=2)

Autor, ano	Goadsby, 2019 (Episódica)	Dodick, 2020 (Crônica)
Desfechos primários		
Frequência de participantes com resposta sustentada de ≥ 50% de redução na frequência semanal de crises	Não avaliado.	**Porcentagem de participantes com resposta sustentada de ≥ 50% de redução na frequência semanal de crises** Porcentagem de participantes Grupo galcanezumabe = 16,24% [19/117] Grupo placebo = 17,5% [21/120] RR 0,93; IC 95% 0,53 a 1,63
Eventos adversos graves	O estudo relata que não ocorreram mortes ou eventos adversos graves ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.	Participantes que relataram eventos adversos graves Grupo galcanezumabe = 2/117 Grupo placebo = 3/120 RR 0,68; IC 95% 0,12 a 4,02
Desfechos secundários		
Frequência das crises semanais	**Diferença da semana 8 em relação ao início do estudo na frequência semanal de crises de cefaleia em salvas** Variação média em relação ao valor basal Grupo galcanezumabe: -13,1 Grupo placebo: -14,4	**Diferença da semana 11/12 em relação ao início do estudo na frequência semanal de crises de cefaleia em salvas** Variação média em relação ao valor basal (erro-padrão); Grupo galcanezumabe: basal= 18,5; 11/12= -6,3; LS mean change -4,6 Grupo placebo: basal= 19,2; 11/12= -6,2; LS mean change -5,4

	Diferença entre os grupos na mudança média em relação à linha de base na frequência semanal de crises na semana 8 = 1,3; IC 95% -1,2 a 3,8 *Média e desvio-padrão final não foram relatados	Dados extraídos de Figura 3 e Tabela 2
Frequência de participantes com redução ≥ 50% na frequência semanal de crises	**Porcentagem estimada na semana 8** Porcentagem estimada Grupo galcanezumabe = 74% [36/49] Grupo placebo = 88% [50/57] RR 0,84; IC 95% 0,69 a 1,02	**Porcentagem estimada na semana 11/12** Porcentagem estimada Grupo galcanezumabe = 38,6% [45/117] Grupo placebo = 38,3% [46/120] RR 1,00; IC 95% 0,73 a 1,39
Impressão global dos participantes	**PGI-I, porcentagem de participantes com condição 'muito melhor' ou 'bem melhor' na semana 8** Porcentagem Grupo galcanezumabe = 72% [35/49] Grupo placebo = 66% [38/57] RR 1,07; IC 95% 0,83 a 1,38	**PGI-I, porcentagem de participantes com escore 1 ou 2** Porcentagem Grupo galcanezumabe = 30,4% [31/102] Grupo placebo = 35,6% [37/103] RR 0,85; IC 95% 0,57 a 1,25
Qualidade de vida	Não avaliado.	Não avaliado.

Risco de comportamento ou ideação suicida	O estudo relata que não houve identificação de ideação ou comportamento suicida ao longo do estudo em nenhum dos grupos avaliados.	**Participantes que relataram ideação suicida** Frequência de participantes pela ferramenta C-SSRS Grupo galcanezumabe = 5/117 Grupo placebo = 6/120 RR 0,85; IC 95% 0,27 a 2,72 **Participantes que relataram comportamento suicida** Nenhum participante relatou comportamento suicida
Qualquer evento adverso	**Participantes que relataram eventos adversos** Frequência (porcentagem) Grupo galcanezumabe = 21/49 (43%) Grupo placebo = 19/57 (33%) RR 1,29; IC 95% 0,79 a 2,10	**Participantes que relataram eventos adversos** Porcentagem Grupo galcanezumabe = 71,8% [84/117] Grupo placebo = 62,5% [75/120] RR 1,15; IC 95% 0,96 a 1,37

C-SSRS: Columbia – Suicide Severity Rating Scale; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RR: Risco relativo.