



FACULDADES NOVA ESPERANÇA
CURSO DE FARMÁCIA

CINTHYA JAMILLY GUEDES PEREIRA

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DA
DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA

2025

CINTHYA JAMILLY GUEDES PEREIRA

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO
DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Nova Esperança
como exigência para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e
Controle de Qualidade de Produtos
Farmacêuticos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA

2025

P49e

Pereira, Cinthya Jamilly Guedes

Estratégias e inovações tecnológicas para o tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática / Cinthya Jamilly Guedes Pereira. – João Pessoa, 2025.

29f.; il.

Orientadora: Prof.^a D.^a Elisana Afonso de Moura Pires.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Dor Crônica. 2. Anticorpos Monoclonais. 3. Liberação Modificada. 4. Algesia. 5. Tecnologia Farmacêutica. I. Título.

CDU: 615.1:616.8-009.7

CINTHYA JAMILLY GUEDES PEREIRA

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO
DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Cinthya Jamilly Guedes Pereira do curso de bacharelado em farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado(a) em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Elisana Afonso de Moura Pires
Orientadora (FACENE)

Prof^ª. Dr^ª Élide Batista Vieira Sousa Cavalcanti
Membro (FACENE)

Prof^ª. Dr^ª. Maria Denise Leite Ferreira
Membro (FACENE)

DEDICATÓRIA

À minha mãe, pai, irmã e aos meus amigos próximos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela presença constante em minha vida. Por me conceder força nos momentos em que pensei em desistir e por iluminar meu caminho mesmo nas horas de maior incerteza. Foi a fé que me sustentou e me guiou até aqui, mostrando que cada obstáculo enfrentado faz parte de um processo de amadurecimento e crescimento pessoal. Sem essa força espiritual, talvez eu não tivesse encontrado motivação suficiente para concluir esta jornada.

À minha mãe, Claudinete Guedes, minha maior inspiração, exemplo de amor, experiência, força e coragem. Mãe, não há palavras que possam traduzir a imensidão da minha gratidão por tudo o que você fez e faz por mim. Cada gesto de amor, cada palavra de incentivo e cada sacrifício que você fez para que eu pudesse estudar e seguir meus sonhos nunca serão esquecidos. Nos momentos de desânimo, foi a sua presença e a sua voz que me lembraram do motivo de continuar. Este trabalho é tão meu quanto seu, pois sem o seu apoio, eu não teria chegado até aqui.

Ao meu pai, Jânio de Marques, agradeço profundamente por todo o esforço, dedicação e amor que sempre demonstrou, mesmo que de forma silenciosa. Pai, sua confiança em mim e seu exemplo de responsabilidade e determinação foram essenciais para que eu aprendesse o valor do trabalho e da perseverança. Agradeço por acreditar no meu potencial, mesmo quando eu duvidava de mim mesma. Suas palavras de incentivo e seus conselhos sempre me ajudaram a enxergar as coisas com mais clareza e sabedoria. Hoje, graças aos seus ensinamentos, me vejo amadurecendo para caminhar com minhas próprias pernas sem arrependimentos e dificuldades.

À minha irmã, Camilly Joice, minha companheira de vida, confidente e amiga de todas as horas. Obrigada por estar sempre ao meu lado, por me ouvir com paciência e impaciência e por me arrancar sorrisos nos momentos em que o cansaço parecia tomar conta. A sua presença fez com que essa trajetória fosse mais leve e cheia de luz. Cada conquista que alcancei tem também um pedacinho seu, pois você esteve presente em cada passo, vibrando, sorrindo, chorando e torcendo por mim.

Aos meus amigos mais próximos, Thais Perez, Daniel Berg e outros que estiveram comigo nos momentos mais desafiadores dessa caminhada, meu sincero agradecimento. Obrigada por compreenderem minhas ausências, por me ouvirem nas horas de desabafo e, principalmente, por me incentivarem a seguir em frente quando tudo parecia difícil. As conversas, os risos e os momentos compartilhados tornaram o percurso mais leve e me lembraram de que a amizade é um dos maiores presentes da vida.

Não poderia deixar de mencionar as professoras Maria Denise e Élide Batista e orientadora Elisana Moura, que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. Suas orientações, paciência e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Cada ensinamento recebido foi uma peça importante na construção do meu conhecimento, amadurecimento profissional e paixão pela profissão. Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória, seja com palavras de apoio, com um gesto de carinho ou simplesmente com a presença. Cada um de vocês contribuiu para que este sonho se tornasse realidade.

Concluir este trabalho representa mais do que um objetivo acadêmico, é o resultado de uma caminhada repleta de desafios, aprendizados, superações e amor. A todos que acreditaram em mim e estiveram comigo nesta jornada, deixo aqui o meu mais profundo e sincero muito obrigada.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Fluxograma correspondente as publicações selecionadas.....	15
Gráfico 1 - Quantitativo de publicações que foram inclusas entre os anos de 2020 e 2025....	16
Gráfico 2 - Fármacos comumente utilizados para o tratamento da dor crônica.....	17

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	18
-----------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DC – Dor Crônica

IASP – *International Association for the Study of Pain*

CID-11 – Classificação Internacional de Doenças 11

HM – Hidromorfona

PLGA – Ácido Poli-Láctico-Co-Glicólico

TAP – Tecnologia Analítica de Processo

END – Escala Numérica da Dor

EEJOAJ – Escores da Escala Japonesa de Osteoartrite do Joelho

FCN – Fator de Crescimento Neural

OAJ – Osteoartrite do Joelho

DLC – Dor Lombar Crônica

OXN-LP – Oxidona/Naloxona de Liberação Prolongada

EC – Enxaqueca Crônica

CUEM – Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos

CGRP - Anticorpo Monoclonal seletivo no peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)

CSC – Cefaleia em Salvas Crônica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 METODOLOGIA.....	14
2.1 Busca e seleção de dados	14
2.2 Análise de dados.....	14
3 RESULTADOS	15
4 DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

STRATEGIES AND TECHNOLOGICAL INNOVATIONS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW

Cinthy Jamilly Guedes Pereira¹, Elisana Afonso de Moura Pires².

RESUMO

A dor crônica é uma condição multifatorial e persistente que compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes e representa um desafio crescente para a saúde pública. Classificada em nociceptiva, neuropática e nociplástica, sua complexidade demanda abordagens terapêuticas inovadoras que superem as limitações dos tratamentos convencionais. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as principais estratégias e inovações tecnológicas aplicadas ao tratamento farmacológico da dor crônica entre os anos de 2020 e 2025. As buscas foram realizadas nas bases PubMed®, Scopus® e Embase®, utilizando descritores relacionados a “chronic pain” e “drug” através da utilização do operador booleano “E” (“And”), resultando na seleção final de quinze artigos (n=15) que atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados demonstraram que os avanços relevantes identificados foram a introdução dos anticorpos monoclonais anti-CGRP, como eptinezumabe, galcanezumabe, erenumabe e fremanezumabe, os quais apresentaram resultados consistentes em ensaios clínicos *in vivo*, com redução expressiva na frequência e intensidade das crises de enxaqueca crônica e melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes. Paralelamente, tecnologias inovadoras voltadas à liberação controlada e ao direcionamento terapêutico também ganharam destaque devido à sua resposta em maior eficácia e segurança clínica. Dentre as inovações, destacam-se as formulações de liberação modificada, como microesferas de hidromorfona desenvolvidas por processos microfluídicos automatizados, capazes de garantir analgesia prolongada e menor frequência de administração, além de comprimidos bilaminares de tramadol e combinações de oxicodona/naloxona, que demonstraram controle sustentado da dor e redução dos efeitos adversos gastrointestinais. A análise geral dos estudos revelou que as inovações tecnológicas têm potencial para transformar o cenário terapêutico da dor crônica, tornando os tratamentos mais eficazes, seguros e individualizados. Conclui-se, que a integração entre biotecnologia e engenharia farmacêutica representa um marco no desenvolvimento de medicamentos de nova geração, capazes de otimizar o manejo clínico e reduzir o impacto social e econômico da dor crônica. Ademais, destaca-se o papel fundamental do farmacêutico na avaliação, seleção e acompanhamento das terapias inovadoras utilizadas, assegurando a eficácia e a segurança do tratamento.

Palavras-chave: Dor crônica. Anticorpos monoclonais. Liberação modificada. Algesia. Tecnologia farmacêutica.

ABSTRACT

Chronic pain is a multifactorial and persistent condition that significantly compromises patients' quality of life and represents a growing challenge for public health. Classified as nociceptive, neuropathic, and nociplastic, its complexity demands innovative therapeutic approaches that overcome the limitations of conventional treatments. In this context, the present study aimed to analyze, through a systematic literature review, the main strategies and technological innovations applied to the pharmacological treatment of chronic pain between 2020 and 2025. Searches were conducted in the PubMed®, Scopus®, and Embase® databases, using descriptors related to "chronic pain" and "drug" through the use of the Boolean operator "AND," resulting in the final selection of fifteen articles (n=15) that met the inclusion criteria. The results demonstrated that the relevant advances identified were the introduction of anti-CGRP monoclonal antibodies, such as eptinezumab, galcanezumab, erenumab, and fremanezumab, which showed consistent results in *in vivo* clinical trials, with a significant reduction in the frequency and intensity of chronic migraine attacks and a significant improvement in patients' quality of life. In parallel, innovative technologies focused on controlled release and therapeutic targeting also gained prominence due to their response in greater efficacy and clinical safety. Among the innovations, modified-release formulations stand out, such as hydromorphone microspheres developed by automated microfluidic processes, capable of ensuring prolonged analgesia and less frequent administration, as well as bilaminar tramadol tablets and oxycodone/naloxone combinations, which demonstrated sustained pain control and a reduction in gastrointestinal adverse effects. The overall analysis of the studies revealed that technological innovations have the potential to transform the therapeutic landscape of chronic pain, making treatments more effective, safe, and individualized. It is concluded that the integration of biotechnology and pharmaceutical engineering represents a milestone in the development of next-generation medications, capable of optimizing clinical management and reducing the social and economic impact of chronic pain. Furthermore, the pharmacist's fundamental role in evaluating, selecting, and monitoring innovative therapies is highlighted, ensuring the efficacy and safety of the treatment.

Keywords: Chronic pain. Monoclonal antibodies. Modified-release. Pain relief. Pharmaceutical technology.

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional complexa, que impacta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Segundo a definição da *International Association for the Study of Pain (IASP)*, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou semelhante àquela vinculada a uma lesão tecidual real ou potencial¹. Essa condição afeta a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo, como dor que persiste por mais de três meses. A dor crônica pode resultar de uma variedade de condições, incluindo artrite, fibromialgia, enxaqueca crônica e dor lombar².

A dor pode ser classificada em três tipos principais: nociceptiva, neuropática e nociplástica. A nociceptiva é a mais frequente e surge em resposta a lesões reais nos tecidos que resulta da ativação dos receptores de dor (nociceptores). Já a dor neuropática ocorre quando há comprometimento do sistema somatossensorial, sendo acompanhada por alterações sensoriais, descrita como sensação de queimação, formigamento ou choque elétrico. Ao contrário da nociceptiva, pode apresentar sinais neurológicos conforme o nervo envolvido. Por fim, a dor nociplástica está relacionada a um funcionamento anormal da dor, sem evidência clara de lesão tecidual, causada por uma amplificação dos sinais sensoriais e uma falha nos mecanismos de inibição da dor, como se "rompesse" o efeito dos analgésicos²¹.

O reconhecimento da dor crônica como uma doença em si, presente na Classificação Internacional de Doenças - 11ª revisão (CID-11), evidencia sua relevância no cenário da saúde pública mundial e, particularmente, no Brasil³. A CID-11 subdivide a dor crônica em primária, quando não há uma causa subjacente clara, e secundária, quando é associada a uma condição clínica específica. A alta prevalência dessa condição na população brasileira levanta preocupações sobre seu impacto social, econômico e funcional⁴.

O manejo da dor crônica exige uma abordagem multimodal, que combina intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Contudo, o tratamento farmacológico, embora essencial, apresenta limitações importantes quanto à eficácia e aos efeitos adversos, especialmente quando se faz uso isolado de analgésicos, anti-inflamatórios, opioides e adjuvantes⁵. A utilização racional desses medicamentos, bem como a adoção de terapias combinadas, e a utilização de novas tecnologias, surgem como estratégias promissoras para melhorar os resultados clínicos, minimizando os riscos associados e garantindo a segurança do tratamento^{2,6}.

Diante desse panorama, fica evidente que a integração de tecnologias inovadoras,

está impulsionando a indústria farmacêutica, especialmente no campo dos medicamentos personalizados e de liberação controlada, contribuindo não apenas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras, como também fortalece a competitividade do setor e a capacidade de resposta às demandas crescentes por tratamentos inovadores para patologias de tratamentos desafiadores^{7,15}. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo avaliar as estratégias e inovações tecnológicas para o tratamento da dor crônica por meio de uma revisão sistemática da literatura, respondendo à seguinte pergunta norteadora: “Quais são as estratégias e inovações tecnológicas utilizadas na fabricação de medicamentos para o tratamento da dor crônica?”.

2 METODOLOGIA

2.1 Busca e seleção dos dados

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão sistemática da literatura e a busca por artigos foi realizada utilizando como fonte de pesquisa as bases de dados: *Excerpta Medica Database by Elsevier* (EMBASE), *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), como também na base de dados multidisciplinar SciVerse Scopus (Scopus). Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA statement), sendo utilizados os seguintes descritores: Dor crônica (chronic pain) e Medicamento (drug), aplicando o operador booleano E “AND” a fim de favorecer as buscas, com publicações entre os anos de 2020 a 2025.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados na língua inglesa; artigos na íntegra que retratassem qualquer tecnologia utilizada em medicamentos para o tratamento da dor crônica e ativos de origem natural ou sintética. Os critérios de exclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos de revisão, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas e relatos de casos.

Diante disso, o processo de organização e seleção dos artigos originais para compor esta revisão está esquematizado no fluxograma a seguir (Figura 1). A estruturação do trabalho foi baseada nas seguintes etapas: 1- identificação (artigos encontrados após a busca pelos descritores); 2- triagem; 3- seleção (artigos avaliados após a leitura do título e resumo); 4- elegibilidade (artigos avaliados na íntegra); 5- inclusão (artigos inclusos na revisão sistemática).

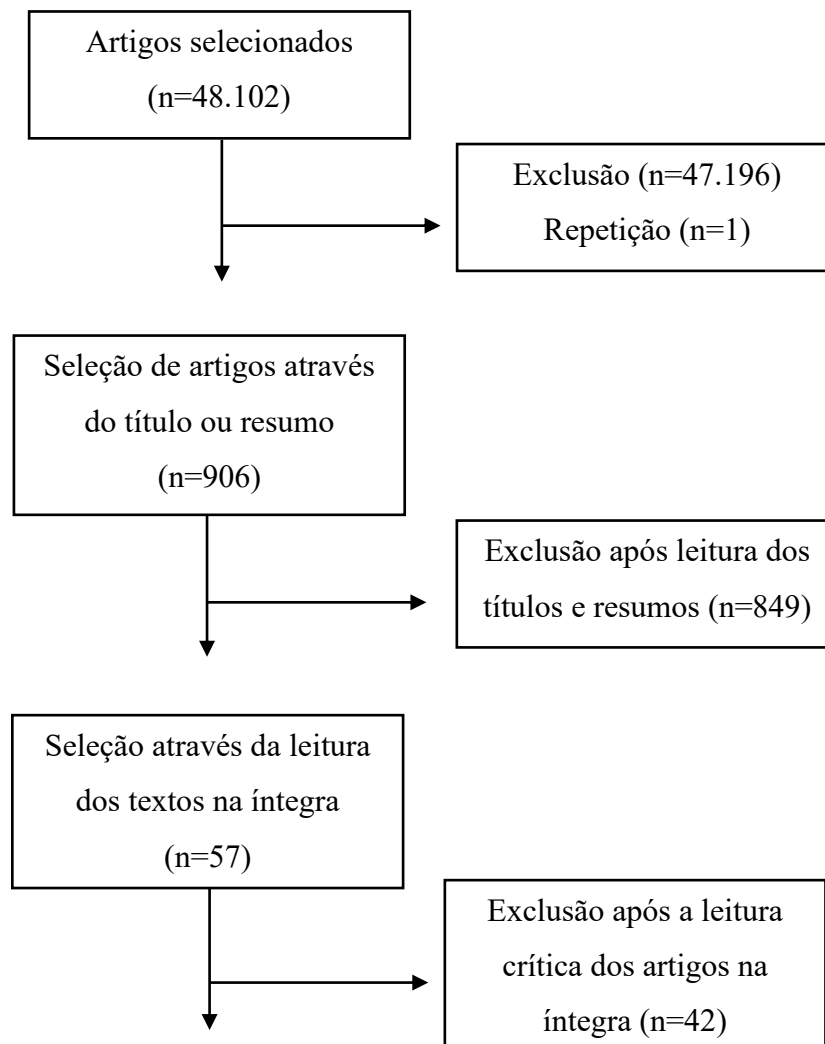
2.2 Análise de dados

Os dados obtidos foram tabelados com os seguintes pontos de interesse: referência (autor/ano), título, forma farmacêutica, tecnologia farmacêutica e sua aplicação para o tratamento da dor crônica (Quadro 1).

3 RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, um total de 48.102 artigos foi identificado a partir dos descritores utilizados. Entretanto, após a triagem de títulos e resumos mais relevantes, além da inclusão dos critérios avaliativos, um total de 57 artigos foi submetido à revisão completa do texto. Em consequente, foram selecionadas 15 produções para apresentação das principais tecnologias aplicadas a medicamentos para o tratamento da dor crônica, sendo 14 artigos da plataforma PubMed e 1 artigo do Scopus (Quadro 1).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.

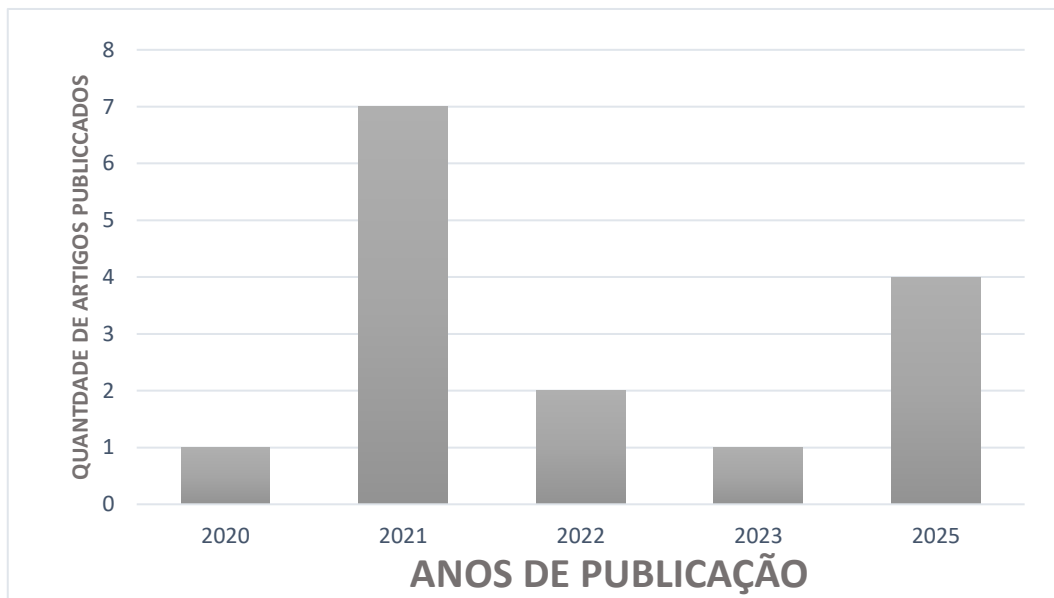


Selecionados para a
inclusão no estudo (n=15)

Fonte: dados do autor, 2025.

O gráfico 1 mostra a relação da quantidade de artigos *versus* o ano de publicação. É possível observar que houve um maior quantitativo nos anos de 2021 e 2025, uma vez que, estes apresentaram estudos relevantes e que se adequaram com a temática proposta. Dos 15 estudos finais selecionados, os medicamentos foram, em sua maioria, produzidos por diferentes tecnologias de preparo, sendo Liberação modificada do ativo (20%), Microesferas de liberação modificada (6%), Anticorpo monoclonal (DNA recombinante) (74%) as mais utilizadas (Quadro 1).

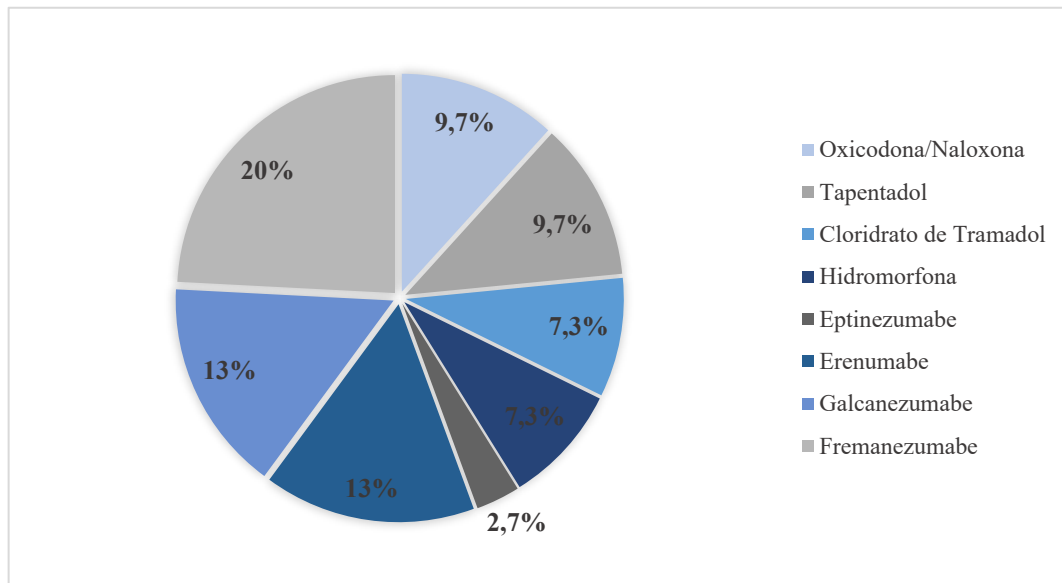
Gráfico 1. Quantitativo de publicações que foram inclusas entre os anos de 2020 e 2025



Fonte: dados do autor, 2025.

Foram encontrados um quantitativo de 8 fármacos que presumivelmente apresentam resultados para o tratamento da dor crônica e requerem uso de estratégias tecnológicas para melhoria na terapêutica. Neste sentido, o gráfico 2 apresenta o percentual dos fármacos comumente utilizados, que foram incluídos nesse estudo, conforme a avaliação dos artigos, onde há uma maior incidência de fármacos como o Fremanezumabe (20%), Eptinezumabe (27%), Erenumabe (13%), Galcanezumabe (13%), Oxycodona/Naloxona (9,7%), Tapentadol (9,7%), Cloridrato de Tramadol (7,31%) e Hidromorfona (7,31%).

Gráfico 2. Fármacos comumente utilizados para o tratamento da dor crônica.



Fonte: dados do autor, 2025.

O Quadro 1 apresenta uma síntese estruturada dos quinze artigos selecionados para compor esta revisão sistemática, reunindo informações essenciais referentes aos autores, ano de publicação, título dos estudos, formas farmacêuticas avaliadas, princípios ativos empregados, tecnologias farmacêuticas incorporadas e respectivas aplicações terapêuticas. A partir dessa organização, verifica-se a diversidade de abordagens tecnológicas voltadas ao tratamento da dor crônica, abrangendo desde sistemas de liberação modificada, como microesferas injetáveis e comprimidos de liberação prolongada, até terapias biológicas avançadas baseadas em anticorpos monoclonais anti-CGRP. A síntese apresentada permite observar, de maneira clara e comparativa, o predomínio de formulações injetáveis e comprimidos de liberação modificada com aplicações relevantes no manejo clínico, especialmente na prevenção da enxaqueca crônica e no aprimoramento da eficácia e segurança analgésica de opioides.

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Referências (Autor/Ano)	Título	Forma Farmacêutica	Ativo	Tecnologia	Aplicação
Liu <i>et al.</i> (2025) ⁷	Preparação contínua de microesferas de hidromorfona de liberação prolongada em PLGA usando um sistema de processo microfluídico automático e escalável	Injetável	Hidromorfona 2mg	Microesferas de liberação modificada (sustentada)	Formulação prolongada de opioide hidromorfona.
Kawai <i>et al.</i> (2022) ⁸	Eficácia e Segurança dos Comprimidos de Liberação Sustentada em Duas Camadas de Cloridrato de Tramadol, administrados duas vezes ao dia, com um Componente de Liberação Imediata para Dor Crônica Associada à Osteoartrite de Joelho: Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, com Suspensão de Tratamento.	Comprimido	Cloridrato de Tramadol 100 a 300mg	Liberação modificada (Prolongada)	Examinar a eficácia e a segurança desta formulação em pacientes com dor crônica causada por osteoartrite de joelho
Mateos <i>et al.</i> (2021) ⁹	Eficácia e Tolerabilidade a Longo Prazo do Tratamento da Dor com Tapentadol de Liberação Prolongada.	Comprimido	Tapentadol 139,5 a 140,1 mg	Liberação modificada (Prolongada)	Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança a longo prazo do tapentadol PR em pacientes com dor grave devido à osteoartrite (OA) no joelho ou dor lombar que responderam ao tapentadol em um dos 4 ensaios clínicos de fase 3b de 12 semanas anteriores.
He <i>et al.</i> (2025) ¹⁰	Farmacocinética e segurança de comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona em pacientes chineses com dor crônica.	Comprimido	Oxicodona 40 mg e Naloxona 20 mg	Liberação modificada (Prolongada)	Avaliar a farmacocinética e a segurança de duas formulações de comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona na população chinesa.

Tepper <i>et al.</i> (2021) ¹¹	Tempo e durabilidade da resposta ao erenumabe em pacientes com enxaqueca crônica.	Injetável	Erenumabe 70 e 140 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar o início e a sustentabilidade da resposta ao erenumabe em pacientes com enxaqueca crônica (EC), a fim de melhor informar a tomada de decisão clínica.
Ament <i>et al.</i> (2021) ¹³	Efeito do galcanezumabe na gravidade e nos sintomas da enxaqueca em ensaios de fase 3 em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica.	Injetável	Galcanezumabe 120 e 240 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Analisar dados de 3 ensaios clínicos randomizados (2 ensaios episódicos [EVOLVE-1, EVOLVE-2] e 1 ensaio crônico [REGAIN]), para examinar se o galcanezumabe também alivia a gravidade e os sintomas da enxaqueca.
Marmura <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	O tratamento preventivo da enxaqueca com eptinezumabe reduziu o uso de medicamentos para dor de cabeça aguda e a frequência das cefaleias para níveis abaixo dos critérios diagnósticos em pacientes com enxaqueca crônica e cefaleia por uso excessivo de medicamentos.	Injetável	Eptinezumabe 100 e 300 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar a redução no uso de medicação aguda para cefaleia e mudanças sustentadas no status diagnóstico de EC e CUEM após o tratamento com eptinezumabe no estudo PROMISE-2.
Diener <i>et al.</i> (2025) ¹⁴	Mudança da frequência da enxaqueca crônica para episódica em um estudo de fase 3 de longo prazo com galcanezumabe.	Injetável	Galcanezumabe 120 ou 240 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar se o galcanezumabe 120 mg ou 240 mg era superior ao placebo na mudança média global em relação à linha de base no número de dias com enxaqueca durante o período de tratamento duplo-cego de 3 meses.
Mcallister <i>et al.</i> (2022) ¹⁶	Redução da carga associada à enxaqueca após o tratamento com eptinezumabe em pacientes com enxaqueca crônica.	Injetável	Eptinezumabe 100 e 300 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Examinar alterações na ocorrência, gravidade e sintomas de episódios de dor de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica após o tratamento com eptinezumabe.
Lipton <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	Efeitos do fremanezumabe em pacientes com enxaqueca crônica e depressão comórbida: Análise de	Injetável	Fremanezumabe 225 e 675 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar a eficácia do fremanezumabe em pacientes com

	subgrupo do estudo randomizado HALO CM.				enxaqueca crônica (EC) e depressão de moderada a grave.
Nahas <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Eficácia e segurança do fremanezumabe em participantes de ensaios clínicos com 60 anos com enxaqueca episódica ou crônica: resultados combinados de 3 estudos fase 3 randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.	Injetável	Fremanezumabe 225 e 675 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do fremanezumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que atua seletivamente no peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), em participantes de estudos clínicos com idade ≥60 anos com enxaqueca episódica (EE) ou enxaqueca crônica (EC).
Ashina <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Eficácia e segurança do fremanezumabe em pacientes com enxaqueca episódica e crônica com resposta inadequada documentada a 2 a 4 classes de medicamentos preventivos para enxaqueca ao longo de 6 meses de tratamento no estudo de fase 3b FOCUS.	Injetável	Fremanezumabe 225 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar mais detalhadamente a eficácia, segurança e tolerabilidade a longo prazo do fremanezumabe mensal e trimestral.
Mecklenburg <i>et al.</i> (2025) ¹²	Erenumabe para Cefaleia em Salvas Crônica: Um Ensaio Clínico Randomizado.	Injetável	Erenumabe 140 e 280 mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar a superioridade da erenumabe em comparação com o placebo na profilaxia de cefaleia em salvas crônica (CSC)
Silberstein <i>et al.</i> (2020) ¹⁷	Eptinezumabe para a prevenção da enxaqueca crônica: eficácia e segurança ao longo de 24 semanas de tratamento no estudo de fase 3 PROMISE-2 (Prevenção da enxaqueca via ALD403 intravenoso - segurança e eficácia-2).	Injetável	Eptinezumabe 100 e 300mg	Biologia molecular (anticorpo monoclonal)	Avaliar os efeitos do tratamento com eptinezumabe 100 mg e 300 mg para a prevenção da enxaqueca crônica ao longo de todo o período de 24 semanas de tratamento do ensaio PROMISE-2.

Fonte: dados do autor, 2025.

4 DISCUSSÃO

A busca por estratégias mais eficazes e seguras para o manejo da dor crônica tem impulsionado o desenvolvimento de formulações farmacêuticas inovadoras e terapias biológicas direcionadas. No campo das tecnologias de liberação modificada, Liu *et al.* (2025) apresentaram resultados promissores no desenvolvimento de microesferas injetáveis do fármaco hidromorfona (2 mg). O estudo, de caráter *in vitro* (suspensas em solução de NaCl) e *in vivo*, em formulação de microesferas de ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA), obtidas por tecnologia microfluídica automatizada, permitiu controle preciso do tamanho e uniformidade das partículas. O sistema integra um novo micromisturador, dispositivos de dosagem contínua, um espectrômetro Raman de processo como ferramenta de tecnologia analítica de processo (TAP) e um sistema de controle automático programável, permitindo a produção controlada e contínua das microesferas de HM-PLGA.

As microesferas apresentaram teor de fármaco de 7,71%, peso após a incorporação das microesferas de 10 mg e eficiência de encapsulação de 69,40%, garantindo liberação sustentada do medicamento. Em testes realizados em camundongos e cães Beagle, a formulação proporcionou liberação prolongada por até 11 dias, com níveis plasmáticos estáveis e menor pico de concentração inicial em comparação à injeção de cloridrato de hidromorfona convencional (2 mg/mL). Os resultados demonstraram melhora significativa na duração da analgesia, redução da frequência de administração e menor risco de efeitos adversos, evidenciando o potencial das microesferas de liberação modificada para aplicações clínicas no controle eficaz e seguro da dor crônica⁷.

Em continuidade, outras abordagens farmacêuticas têm focado na otimização da administração oral de opioides. O estudo *in vivo* de Kawai *et al.*, (2022) avaliou o uso dessa formulação em pacientes com dor crônica associada à osteoartrite de joelho, utilizando um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com suspensão de tratamento. O medicamento testado foi o cloridrato de tramadol, em doses de 100 a 300 mg, administrado duas vezes ao dia, na forma de comprimidos bilaminares com 65% de liberação sustentada e 35% de liberação imediata, desenvolvidos pela Nippon Zoki Pharmaceutical Co. A pesquisa envolveu 249 pacientes, dos quais 160 foram randomizados (79 no grupo tramadol e 81 no placebo). Os resultados mostraram que o

tramadol proporcionou melhor manutenção do alívio da dor com ($p = 0,042$) e maior taxa de retenção do tratamento (83,7% *versus* 69%) em comparação ao placebo. Houve redução média de 3,1 pontos na END e melhora significativa nos escores de qualidade de vida, refletindo na diminuição da dor e melhora da mobilidade. Este estudo mostrou uma certa frequência de efeitos adversos, onde os mais comuns foram náusea, constipação, sonolência, tontura e vômito, condizentes com o perfil esperado de opioides e que podem ser bem tolerados com terapias profiláticas de suporte para reduzir a frequência de eventos adversos, promovendo alívio contínuo e maior adesão terapêutica⁸.

Mateos *et al.* (2021) realizaram um estudo *in vivo* observacional e de extensão, o qual, avaliou a eficácia e segurança dos comprimidos de tapentadol de liberação prolongada em pacientes com dor crônica intensa associada à osteoartrite do joelho e dor lombar crônica. Trata-se de uma pesquisa, conduzida por até 72 semanas em 83 pacientes (40 com OA e 43 com DLC), com idade média de 64 anos. O medicamento utilizado foi o tapentadol, administrado em doses médias de 139,5 a 140,1 mg/dia, ajustadas conforme a resposta clínica, combinando agonismo do receptor μ -opioide e inibição da recaptação de noradrenalina, uma tecnologia de liberação prolongada que garante analgesia contínua com menor risco de efeitos adversos típicos de opioides. Os resultados mostraram estabilidade da intensidade da dor (média de aumento de apenas 11 pontos na END ao longo de 72 semanas), alta satisfação dos pacientes (88,9%) e manutenção da qualidade de vida e do estado geral de saúde. Além disso, houve melhora leve nas funções físicas e na qualidade do sono. Os eventos adversos foram leves ou moderados, sendo a constipação (7,2%) o mais comum, e apenas 8,4% interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais. Dessa forma, o tapentadol de liberação modificada é uma tecnologia farmacêutica eficaz e bem tolerada para o manejo prolongado da dor crônica⁹.

Ainda no contexto do aprimoramento da tolerabilidade, He *et al.* (2025) avaliaram o perfil farmacocinético e a segurança da combinação oxycodona/naloxona de liberação prolongada em indivíduos com dor crônica de origem não oncológica. O estudo foi clínico, *in vivo*, randomizado, aberto e realizado com 36 pacientes chineses adultos entre idades de 18 e 55 anos a cada 7 dias. O medicamento testado foi o OXN-LP administrado na posologia de 40/20 mg, dose única, dividido em 2 períodos com monitoramento das concentrações plasmáticas e avaliação de eventos adversos. A tecnologia farmacêutica utilizada consiste em comprimidos de liberação prolongada que combinam um agonista

opioide (oxicodona) e um antagonista opioide periférico (naloxona), permitindo analgesia sustentada e redução de efeitos colaterais gastrointestinais, especialmente a constipação. Os resultados mostraram que a exposição sistêmica à oxicodona aumentou de forma proporcional à dose, sem acúmulo significativo no organismo, e que a naloxona apresentou biodisponibilidade limitada, conforme esperado, devido ao seu metabolismo de primeira passagem. O tratamento foi bem tolerado, com concentrações máximas entorno de 1 hora para oxicodona e 2:30 horas para a naloxona, efeitos adversos leves a moderados, como náusea e tontura, diminuição da pressão arterial, palpitações e sem eventos graves relatados¹⁰.

Paralelamente, o avanço no tratamento de cefaleias, em particular a enxaqueca crônica, tem sido marcado pela introdução de terapias biológicas que visam o sistema do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Nos estudos analisados, o fármaco erenumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), foi avaliado quanto à sua eficácia em distúrbios de cefaleia crônica. No artigo de Tepper *et al.* (2021), conduziu-se um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, de 12 semanas, com 667 participantes portadores de enxaqueca crônica (≥ 15 dias de cefaleia por mês). O medicamento foi administrado por via subcutânea nas doses de 70 mg ou 140 mg a cada 4 semanas, e a análise pós-hoc mostrou que 54% dos pacientes tratados com 140 mg e 57,4% com 70 mg obtiveram redução $\geq 50\%$ nos dias de enxaqueca mensal, sendo a resposta inicial observada já no primeiro mês em 28,3% dos pacientes, com manutenção em 69,8% deles. O estudo foi *in vivo* e demonstrou melhora sustentada com continuidade do tratamento, evidenciando a eficácia do erenumabe na prevenção da enxaqueca crônica¹¹.

Já no artigo realizado por Mecklenburg *et al.* (2025), o estudo CHERUB01, também duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, incluiu 81 participantes com cefaleia em salvas crônica, que receberam uma dose de ataque de 280 mg de erenumabe seguida de 140 mg quatro semanas depois. Apesar de uma redução média de 7,3 ataques semanais contra 5,9 no placebo, o resultado mostrou boa tolerabilidade. O estudo, igualmente *in vivo*, utilizou tecnologia de anticorpo monoclonal. Assim, enquanto o primeiro trabalho comprovou melhora significativa na enxaqueca crônica, o segundo indicou que o bloqueio do receptor CGRP com erenumabe não foi eficaz na cefaleia em salvas crônica¹².

Outros anticorpos monoclonais que se ligam diretamente ao ligante CGRP também confirmaram seu benefício. O galcanezumabe, demonstrou resultados clínicos significativos na prevenção da enxaqueca crônica. Em um artigo realizado por Ament *et al.* (2021), foram conduzidos três ensaios clínicos randomizados, *in vivo*, duplo-cego e controlado por placebo, com 2.289 pacientes de 18 a 65 anos, dos quais 1.176 apresentavam enxaqueca episódica e 1.113, crônica. O medicamento foi administrado por via subcutânea nas doses de 120 mg com dose de ataque de 240 mg ou 240 mg mensais. Os resultados mostraram redução média de 3,1 a 3,8 dias mensais e sintomas como náusea, fotofobia e fonofobia, e diminuição de 2,0 dias de crises moderadas a graves em relação ao placebo ($p < 0,001$), evidenciando melhora significativa tanto na frequência quanto na gravidade das crises¹³.

Em outra instância, no artigo realizado por Diener *et al.* (2025) o ensaio REGAIN, também duplo-cego, incluiu 1.037 pacientes com enxaqueca crônica tratados por 12 meses com galcanezumabe 120 mg (dose inicial de 240 mg) ou 240 mg mensais. Houve conversão de 65,1% dos pacientes de enxaqueca crônica para episódica, sendo 44,2% com baixa frequência (<8 dias/mês) e 21,5% com frequência muito baixa (<4 dias/mês), com melhora sustentada ao longo do período. Ambos os estudos utilizaram tecnologia de anticorpos monoclonais anti-CGRP e confirmaram eficácia significativa e segurança do galcanezumabe na redução da frequência e intensidade das crises, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Ambos os estudos com o galcanezumabe relataram efeitos adversos, como reações no local da injeção (dor, eritema e prurido), tontura, fadiga e nasofaringite, embora a maioria tenha sido leve a moderada e sem necessidade de descontinuação do tratamento. A incidência geral de efeitos adversos foi semelhante à observada no grupo placebo, variando entre 55% e 60% dos participantes, mas apenas 2% a 3% dos pacientes precisaram interromper o tratamento devido a esses eventos. Nenhum evento grave relacionado ao medicamento foi relatado¹⁴.

Em seguida, no ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo PROMISE-2, 1.072 pacientes adultos (média de idade $\approx 40,5$ anos e $\approx 88\%$ mulheres) com enxaqueca crônica receberam infusões intravenosas de eptinezumabe 100 mg ou 300 mg a cada 12 semanas, ambos os esquemas são genes da calcitonina que reduziram de forma sustentada os dias médios mensais de migrânea crônica ao longo de 24 semanas. Os dados estatísticos apresentaram uma média de dias em comparação ao placebo, sendo 7,9 dias

(100 mg) e 8,5 dias (300 mg) versus 5,9 dias no placebo, com diferença *versus* placebo de 2, respectivamente, além de taxas de resposta $\geq 50\%$ ao longo de 12-24 semanas, sendo 61% (100 mg) e 64% (300 mg) contra 44% no placebo. Os eventos adversos emergentes ocorreram em aproximadamente 47% dos pacientes, majoritariamente leves a moderados (nasofaringite, infecção respiratória superior, náusea, e episódios de migrânea), com hipersensibilidade registrada em 0,9% no braço nas doses 300 mg e incidência máxima de anticorpos anti-fármaco de aproximadamente 17% (sem impacto clínico observado)^{15,16,17}.

Em análise de subgrupo com diagnóstico concomitante de abuso de medicação (CUEM), n=431), o uso mensal de medicação aguda caiu 49% e 29% dos tratados com eptinezumabe *versus* 6,3% placebo não atingiram novamente critérios de diagnósticos para EC e CUEM durante as 24 semanas, sugerindo resolução clínica sustentável. Por fim, análise do impacto associado mostrou redução na carga e severidade das crises (diminuição dos episódios mensais e menor proporção de episódios classificados como migrânea crônica, sendo 11,2% para 100 mg e 12,4% para 300 mg *versus* 3,9% placebo), com melhora nos desfechos relatados pelos pacientes. Em conjunto, os três estudos (todos estudos clínicos, *in vivo*, multicêntricos, randomizados ou análises pós-hoc do mesmo ensaio PROMISE-2) indicam que eptinezumabe, intravenoso, 100 mg e 300 mg proporcionam redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na frequência e severidade da enxaqueca crônica, redução do consumo de medicação aguda em pacientes com CUEM e perfil de segurança aceitável em 24 semanas^{15,16,17}.

Por fim, a quarta intervenção com alvo no ligante a CGRPA submetida à revisão é o fremanezumabe, representado pelos três estudos, *in vivo* de fase 3 ou análises de subgrupos, também um anticorpo monoclonal humanizado que utiliza a tecnologia de alvo seletivo contra o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) mostrou-se eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica. A análise de subgrupo de Lipton *et al.* (2021), no estudo HALO EC avaliou pacientes com enxaqueca crônica e depressão comórbida (N=219 na subpopulação), e demonstrou que a dosagem mensal (675 mg/225 mg) resultou em uma redução média de 5.5 ± 0.72 dias de cefaleia por mês, *versus* 2.2 ± 0.81 no grupo placebo ($p < 0.001$), indicando uma melhora superior e clinicamente significativa no impacto da dor. Ashina *et al.* (2021), em uma extensão de 12 semanas do estudo FOCUS com 807 pacientes (enxaqueca episódica e crônica) com falha prévia a 2-

4 classes de preventivos, avaliou a administração mensal de 225 mg e concluiu que a eficácia foi sustentada por 6 meses, com 46% dos pacientes alcançando $\geq 50\%$ de redução nos dias de enxaqueca, e baixas taxas de eventos adversos (EA) levando à descontinuação. Por fim, a análise conjunta de Nahas *et al.* (2021) em 246 participantes idosos (≥ 60 anos), que receberam fremanezumabe (225 mg mensal ou 675 mg trimestral), observou uma redução de 4.6 ± 0.54 dias de enxaqueca por mês versus 2.3 ± 0.57 (placebo) ($p < 0.01$). Este perfil mostrou segurança favorável, pois os eventos adversos sérios (3%) que levaram à descontinuação foram comparáveis ao placebo (1-3%), consolidando o fremanezumabe como uma opção eficaz e bem tolerada, inclusive em populações comórbidas e desafiadoras^{18,19,20}.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu evidenciar que as inovações tecnológicas aplicadas ao tratamento da dor crônica representam um marco no avanço da terapêutica farmacêutica, destacando-se o uso de tecnologias de liberação modificada, microesferas e, sobretudo, os anticorpos monoclonais direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Essas estratégias proporcionaram resultados clínicos significativos, com redução da frequência, intensidade e duração dos episódios dolorosos, além de melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Observou-se que os medicamentos eptinezumabe, galcanezumabe, erenumabe e fremanezumabe, administrados em doses variando entre 70 e 300 mg, demonstraram eficácia e segurança comprovadas em estudos *in vivo*, com baixa incidência de efeitos adversos moderados a graves. Dessa forma, conclui-se que a incorporação dessas tecnologias ao desenvolvimento farmacêutico é essencial para o manejo eficaz da dor crônica, promovendo terapias mais seguras, individualizadas e com melhor adesão do paciente, reforçando o papel da ciência e da inovação como pilares fundamentais da farmacologia moderna. Ademais, destaca-se o papel fundamental do farmacêutico na avaliação, seleção e acompanhamento das terapias inovadoras utilizadas, assegurando a eficácia e a segurança do tratamento. Sua atuação é essencial para orientar pacientes quanto ao uso correto das tecnologias emergentes, prevenir reações adversas e promover a adesão terapêutica. Dessa forma, o profissional farmacêutico torna-se um agente indispensável na integração entre inovação científica e prática clínica, contribuindo para uma assistência mais qualificada e individualizada.

REFERÊNCIAS

1. DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JO de, Correia LMF, Oliveira CM de, Fonseca PRB da. Definition of pain revised after four decades. *Braz J Pain* [Internet]. 2020 [citado em 2025, out. 19]; 3(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>
2. Lino LA, Mendes LMC, Gomes CVC, Castro MM, Bordignon TM, Rocha SMS, Bartholomeu LMD, Bernardes AM, Serpa PES, Almeida JGT, Costa DL, Inácio LR. Multimodal approaches in the treatment of chronic pain: a review of pharmacological and non-pharmacological. *Research, Society and Development* [Internet]. 2024 [citado em 2025 out. 19]; 13(8):e13713846707. Disponível em: [10.33448/rsd-v13i8.46707](https://doi.org/10.33448/rsd-v13i8.46707).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria conjunta SAES/SAPS/SECTICS nº 1, de 22 de agosto de 2024. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília (DF); 2024 [citado em 2025, out. 19] ago. 22;163:139–40.
4. Vieira ASM, Castro KVF, Canatti JR, Oliveira IAVF, Benevides SD, Sá KN. Validation of an educational booklet for people with chronic pain: *EducaDor. Braz J Pain* [Internet]. 2019 [citado em 2025, out. 19]; 2(1):39–43. Disponível em: [10.5935/2595-0118.20190008](https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190008).
5. Mendonça JC, Martins VS, Rodrigues MPD, Fernandes CHF, Fernandes IF. Abordagens multidisciplinares para o tratamento da dor crônica: uma revisão das terapias integrativas e estratégias de manejo. *Braz J Implantol Health Sci* [Internet]. 2023 [citado em 2025, out. 19]; 5(5):129–44. Disponível em: [10.36557/2674-8169.2023v5n5p129-144](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p129-144).
6. Carvalho NR, Gomes LG, Filho CACS, Duriguetto PS. Abordagens multimodais no manejo da dor crônica: uma revisão integrativa das estratégias atuais. *Rev Ibero-Am Humanid Ciênc Educ* [Internet]. 2024 [citado em 19 out. 19]; 1(1). Disponível em: [10.51891/rease.v1i01.15995](https://doi.org/10.51891/rease.v1i01.15995).
7. Liu Q, Liu H, Wu H, Huang YZ, Wang H, Zhang F. Continuous preparation of long-acting hydromorphone PLGA microspheres using an automatic scalable microfluidic process system. *Int J Pharm* [Internet]. 2025 [citado em 2025, out. 19]; 674:125459. Disponível em: [10.1016/j.ijpharm.2025.125459](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125459).
8. Kawai S, Sobajima S, Jinnouchi M, Nakano H, Ohtani H, Sakata M, Adachi T. Efficacy and safety of twice-daily bilayer extended-release tramadol hydrochloride for chronic knee osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2022 [citado em 2025, out. 19]; 42(5):403–16. Disponível em: [10.1007/s40261-022-01139-5](https://doi.org/10.1007/s40261-022-01139-5).
9. Mateos GR, Bernal SD, Morera TLM, Ferri MC, Escobar EA. Long-term effectiveness and tolerability of pain treatment with tapentadol prolonged release. *Pain Physician* [Internet]. 2021 [citado em 2025, out. 19]; 24: E75–E85.
10. He Y, Mou Q, Cao X, Zhu X, Wang Y, Luo LYZ. Pharmacokinetics and safety of prolonged-release oxycodone/naloxone tablets in Chinese patients with chronic pain. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2025 [citado em 2025 out. 20]; 19:4934–44. Disponível em: [10.2147/DDDT.S486714](https://doi.org/10.2147/DDDT.S486714).
11. Tepper SJ, Lucas S, Ashina M, Schwedt TJ, Ailani J, Scanlon J, Klatt J, Chou DE, Wang A, Lima GPS. Timing and duration of response to erenumab in patients with

- chronic migraine. *Headache* [Internet]. 2021 [citado em 20 out. 2025]; 61:1255–63. Disponível em: 10.1111/head.14193.
12. Mecklenburg J, Gaul C, Fitzek M, Overeem LH, Heinze A, Fleischmann R, Boeger A, Holle-Lee D, Straube A, Gendolla A, Israel-Willnwer H, Lorenz M, Gossrau G, Naegel S, Rimmel F, Rattan S, Materne B, Schulze D, Raffaelli B, Reuter U. Erenumab for chronic cluster headache: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2025 [citado em 2025 out 20]; 8(6):e2516318. Disponível em: 10.1001/jamanetworkopen.2025.16318.
 13. Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M. Effect of galcanezumab on migraine severity and symptoms in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 2021 [citado em 2025 out. 20]; 22(6):1–10. Disponível em: 10.1186/s10194-021-01215-9.
 14. Diener HC, Day K, Lipsius S, Aurora SK, Hindiyeh NA, Detke HC. Conversion from chronic to episodic migraine in a long-term phase 3 study with galcanezumab. *J Headache Pain* [Internet]. 2025 [citado em 2025 out 20]; 26(26):1–12. Disponível em: 10.1186/s10194-025-01956-x.
 15. Marmura MJ, Diener HC, Cowan RP, Pascual J, Tatti P, Mejia N, Yu S, Henderson S, McDonald M, Kwon P, Bigal ME, Silberstein SD. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache* [Internet]. 2021 [citado em 2025 out 20]; 61:1421–31. Disponível em: 10.1111/head.14206.
 16. McAllister P, Kudrow D, Cady R, Yu S, McDonald M, Henderson S, Bigal ME. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2022 [citado em 2025 out 20]; 42(10):1005–12. Disponível em: 10.1177/03331024221089567.
 17. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Bigal ME, Yu S, Doyal J, Henderson S, Kwon P, Ronderos J, Vijande G, Diener HC. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 study. *J Headache Pain* [Internet]. 2020 [citado em 2025 out 20]; 21:120. Disponível em: 10.1186/s10194-020-01186-3.
 18. Lipton RB, Gillard PJ, Pearlson GD, Finn E, Jensen RH, Ma L, Lay CL, Michaelides A, Ashina M. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache* [Internet]. 2021 [citado em 2025 out 22]; 61(4):662–72. Disponível em: 10.1111/head.14097.
 19. Ashina M, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with inadequate response to preventive medications: the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* [Internet]. 2021 [citado em 2025 out, 22]; 22(68). Disponível em: 10.1186/s10194-021-01279-7.
 20. Nahas SJ, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J Headache Pain* [Internet]. 2021 [citado em 2025 out. 22]; 22(141). Disponível em: 10.1186/s10194-021-01321-0.

21. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado em 2025 nov 8]; 29(10289):2082–97. Disponível em: 10.1186/s10194-021-01351-2.