



## NEUROMODULAÇÃO NAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS NEUROMODULATION IN PRIMARY HEADACHES

### Definição

A abordagem neuromodulatória pode ser dividida em procedimentos invasivos (estimulação de nervo periférico, estimulação de nervo vago, estimulação medular cervical e estimulação cerebral profunda hipotalâmica) e não invasivos (estimulação elétrica transcutânea de nervo [TENS], estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana com corrente direta).

O princípio subjacente é a modulação de estruturas neuronais que estão envolvidas direta ou indiretamente na transmissão de estímulos dolorosos ou no processamento cerebral destes estímulos. Tal modulação envolve a modulação direta de estruturas cerebrais envolvidas na geração dos ataques (estimulação cerebral profunda hipotalâmica na cefaléia em salvas), modulação da inibição de vias anti-nociceptivas (estimulação do nervo occipital), modulação da excitabilidade cortical (estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana por corrente direta) e efeitos inibitórios diretos sobre nerônios periféricos ou medula espinhal (TENS).

### Seleção de Pacientes

Técnicas não invasivas podem ser utilizadas de forma mais liberal. Para as técnicas invasivas, os pacientes devem ser cuidadosamente selecionados, uma vez que são tratamentos ainda experimentais e que trazem riscos potenciais. Baseado em critérios consensuais previamente publicados para definição de cefaléia em salvas crônica e refratária e migrânea crônica, os pacientes que serão submetidos a tratamento neuromodulador invasivo devem preencher os seguintes critérios:

- Cefaléia deve ser crônica com duração de pelo menos 2 anos.
- Realização de terapêutica medicamentosa profilática em dose adequada e por tempo suficiente, em monoterapia ou combinação de drogas. Terapêutica na cefaléia em salvas crônica (CSC) ao menos com verapamil, topiramato e lítio e na migrânea crônica ao menos com beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e drogas anticonvulsivantes.
- Exclusão de cefaléia por uso excessivo de medicamentos.
- Nas cefaléias unilaterais, os ataques têm que ser exclusivamente em um dos lados quando se considera instalação de dispositivo unilateral, como na estimulação cerebral profunda hipotalâmica.
- Etiologia secundária devidamente excluída com RM de crânio e angiografia por RM de vasos intracranianos.

Pacientes devem ser tratados exclusivamente por equipe multidisciplinar que inclua especialista experiente em cefaléias, neurocirurgião e outros (como psicólogo). Após implantação, cuidados pós-procedimento são mandatórios e incluem regulagem otimizada do estimulador.

### Técnicas não Invasivas

### *Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)*

- TMS modula de forma transitória a excitabilidade cerebral.
- Um campo magnético induz impulsos elétricos em uma pequena área do córtex cerebral.
- Um estudo mostrou que pulsos únicos (sTMS) foram superiores à estimulação falsa (sham) do córtex visual na crise de migrânea com aura, com maior número de pacientes ficando sem dor após 2 horas. Estudos com TMS repetitiva como tratamento profilático de migrânea mostram resultados ambíguos.

### *Estimulação Transcraniana com Corrente Direta (tDCS)*

- tDCS é menos focal que a TMS e modula a excitabilidade cortical dependendo da polaridade da estimulação.
- tDCS catódica do córtex visual promoveu redução da duração e intensidade das crises de migrânea, mas não alterou sua frequência.

### *Estimulação Elétrica Transcutânea de Nervo (TENS)*

- Efeitos são provocados por estímulos elétricos de intensidade e frequência variadas sobre área dolorosa da pele.
- Acredita-se que estímulo de fibras sensíveis ao toque modula a transmissão neuronal de estímulos nociceptivos na medula.
- Apesar de alguns estudos terem resultados positivos, meta-análises não evidenciaram eficácia da TENS em cefaléias primárias.

## **Técnicas Invasivas**

### *Estimulação Cerebral Profunda (DBS)*

- Implantação cirúrgica de eletrodos em estrutura cerebral pré-definida, como hipotálamo posterior na cefaléia em salvas e outras cefaléias trigêmeo-autonômicas.
- Até o momento, DBS hipotalâmico foi usado no tratamento de mais de 58 pacientes com CSC, 3 pacientes com SUNCT (cefaléia breve, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento), e um com hemicrania paroxística crônica. Foi eficaz em mais de 50% dos pacientes (considerado eficaz a redução em pelo menos 50% na frequência da cefaléia). O único estudo duplo-cego placebo controlado não mostrou grande benefício, mas posteriormente em fase aberta (não cega) a diferença foi demonstrada.
- São poucos os efeitos colaterais na maioria dos casos e incluem: infecção do eletrodo, síncope e diplopia. Em 3% dos pacientes foi descrito hemorragia intracerebral, que foi fatal em um dos casos. DBS não foi utilizado para tratamento de migrânea.

### *Estimulação do Nervo Occipital (ONS)*

- Eletrodos são implantados no subcutâneo próximo aos nervos occipitais maior, que inerva a região posterior da cabeça. Um gerador de impulsos contendo a bateria é implantado no subcutâneo sobre o músculo glúteo ou músculo peitoral maior e é conectado por fios aos eletrodos occipitais. Para evitar mudança de lado nas dores unilaterais, eletrodos devem ser sempre colocados bilateralmente.
- ONS já foi utilizada em mais de 60 pacientes com CSC. Houve melhora em mais de 50% dos casos (redução da cefaléia em mais de 50%). Houve benefício sustentado em um estudo com 14 pacientes: 11 pacientes melhoraram pelo menos 90% em um período médio de 3 anos. Na migrânea crônica, dois estudos, um com 51 pacientes e outro com 125 pacientes, alcançaram resultados ambíguos. Pequenas séries de casos mostraram eficácia da ONS na hemicrania contínua, SUNCT e neuralgia occipital.
- Efeitos colaterais são leves. Sensação de parestesia (dormência, pinicação) é inerente ao método e é essencial para que haja bons resultados. Migração do eletrodo, depleção da bateria e infecção local são problemas comuns.

### *Estimulação do Gânglio Esfenopalatino (SPGS)*

- Implantação cirúrgica de microestimulador sob osso maxilar, com a ponta de um eletrodo próxima ao gânglio esfenopalatino. É ajustado por um controle externo via corrente induzida. Em estudos prévios os eletrodos eram implantados no gânglio por via percutânea e tinham alimentação externa de energia.

- Atualmente, estudo em andamento visa avaliar a eficácia desta microestimulação para abortar crises de dor em CSC. Resultados preliminares são promissores, com melhora de 80% ou mais em 5 de 7 pacientes. SPGS externa conseguiu abortar 11 de 18 crises de cefaléia em salvas, tanto espontâneas como induzidas. Na migrânea crônica a SGPS externa aliviou a dor em 5 de 10 pacientes submetidos ao tratamento.
- Efeitos colaterais são geralmente leves e transitórios. Hipoestesia em território de V2 foi referido com maior frequência, dor neuropática ocorreu em um paciente.

### Outras Abordagens Neuromoduladoras

- Estimulação do nervo vago: existem relatos anedóticos de sua eficácia na migrânea e na CSC.
- Estimulação da medula cervical alta: em uma série de 7 casos de CSC, a estimulação medular reduziu a frequência da dor em todos. No entanto, foi necessária revisão dos eletrodos em 5 pacientes devido a deslocamento ou quebra.
- Estimulação do nervo supraorbital: há relatos anedóticos de sua eficácia na migrânea e na cefaléia em salvas. Estimulação combinada dos nervos occipital e supraorbitário pode ter maior eficácia.

### Conclusão

- A abordagem neuromoduladora é uma arma promissora como opção adicional em nosso arsenal terapêutico nos casos de cefaléia refratária.
- Técnicas invasivas devem ser consideradas somente nos casos crônicos, com dor refratária, e após cuidadosa seleção.
- Apesar da experiência ainda limitada, estimulação do nervo occipital deve ser considerada na CSC e, em casos mais seletos de hemicrania contínua, migrânea crônica e neuralgia occipital. Na CSC e na síndrome SUNCT, estimulação cerebral profunda hipotalâmica pode ser uma alternativa. Estimulação do gânglio esfenopalatino é uma técnica promissora, mas ainda necessita de mais provas de sua eficácia.
- Abordagens não invasivas devem ser preferidas, mas por causa da falta de estudos sólidos e de limitações técnicas, sua implementação na prática clínica diária ainda é problemática.

### Referências

- [1] Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:820–8.
- [2] Jenkins B, Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: Pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches. *Headache* 2011;51:1254–66.
- [3] Jenkins B, Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders, part 2: Review of central neurostimulators for primary headache, overall therapeutic efficacy, safety, cost, patient selection, and future research in headache neuromodulation. *Headache* 2011; Epub Aug 3.
- [4] Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, Goadsby PJ, Schoenen J, Bonavita V, Bussone G. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004;24:934–7.
- [5] Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, May A, Juergens T, Cordella R, Carella F, Bussone G. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008;28:787–97.
- [6] Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373–80.
- [7] Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011;51:1191–201.
- [8] Schoenen J, Jensen R, Lanteri-Minet M, et al. Pathway ch-1 study: sphenopalatine ganglion stimulation for acute treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011;31:132 (abstract).
- [9] Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE, Lipton RB, Hanlon A, Siegel S, Levin M, Goadsby PJ, Markley HG. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache* 2009;49:509–18.

Tradução: Dr. José Geraldo Speciali / Dra. Fabíola Dach / Dr. Roberto Setlin / Dra. Karen Ferreira.