

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina  
Dissertação de Mestrado  
Artigo de Revisão Bibliográfica

# NEUROESTIMULAÇÃO COMO TRATAMENTO PARA ENXAQUECA E OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS

Victor Filipe dos Santos Henriques

**Orientador:** Professor Doutor José Barros  
**Coorientador:** Dr. Carlos Andrade

Porto, 2017



# NEUROESTIMULAÇÃO COMO TRATAMENTO PARA ENXAQUECA E OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Estudante: Victor Filipe dos Santos Henriques  
vic.s.henriques@outlook.com

Orientador: Professor Doutor José Barros  
Categoria Hospitalar: Assistente Graduado Sénior de Neurologia do CHUP  
Categoria Académica: Prof. Auxiliar Convidado do ICBAS-UP

Coorientador: Dr. Carlos Andrade  
Categoria: Assistente de Neurologia do CHUP



Aos meus pais e irmão.

# ÍNDICE

<b>1. Lista de siglas e abreviaturas</b>	<b>5</b>
<b>2. Resumo</b>	<b>6</b>
<b>3. Abstract</b>	<b>7</b>
<b>4. Introdução</b>	<b>8</b>
<b>5. Metodologia</b>	<b>9</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>9</b>
<b>6.1. Estimulação cerebral profunda</b>	<b>9</b>
6.1.1. Cefaleias em salvas	9
6.1.2. Outras cefaleias	10
6.1.3. Indicações, contraindicações e efeitos laterais	10
<b>6.2. Estimulação do nervo occipital</b>	<b>11</b>
6.2.1. Enxaqueca	11
6.2.2. Cefaleias em salvas e outras cefaleias	12
6.2.3. Considerações técnicas, indicações, contraindicações e efeitos laterais	13
<b>6.3. Estimulação do gânglio esfenopalatino</b>	<b>13</b>
6.3.1. Cefaleias em salvas	13
6.3.2. Outras cefaleias	14
6.3.3. Considerações técnicas, indicações e efeitos laterais	14
<b>6.4. Estimulação do nervo vago</b>	<b>14</b>
6.4.1. Enxaqueca	14
6.4.2. Cefaleias em salvas	15
6.4.3. Considerações técnicas, indicações, contraindicações e efeitos laterais	16
<b>6.5. Estimulação transcutânea do nervo supraorbital</b>	<b>16</b>
<b>6.6. Estimulação magnética transcraniana</b>	<b>17</b>
<b>6.7. Racional fisiopatológico</b>	<b>18</b>
<b>7. Discussão e conclusões</b>	<b>20</b>
<b>8. Referências</b>	<b>20</b>

## 1. LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ATV</b>	Área tegmental ventral
<b>CS</b>	Cefaleias em salvas
<b>CSC</b>	Cefaleias em salvas crónicas
<b>CSE</b>	Cefaleias em salvas episódicas
<b>DCA</b>	Depressão cortical alastrante
<b>EC</b>	Enxaqueca crónica
<b>ECP</b>	Estimulação cerebral profunda
<b>EE</b>	Enxaqueca episódica
<b>EGE</b>	Estimulação do gânglio esfenopalatino
<b>EMT</b>	Estimulação magnética transcraniana
<b>EMTp</b>	Estimulação magnética transcraniana de pulso único
<b>EMTr</b>	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
<b>ENSt</b>	Estimulação transcutânea do nervo supraorbital
<b>ENO</b>	Estimulação do nervo occipital
<b>ENV</b>	Estimulação do nervo vago
<b>ENVn</b>	Estimulação do nervo vago não invasiva
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NSS</b>	Núcleo salivar superior
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de positrões
<b>SUNA</b>	Cefaleia neuralgiforme, unilateral, de curta duração com sintomas autonómicos cranianos
<b>SUNCT</b>	Cefaleia neuralgiforme, unilateral, de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejo

# Neuroestimulação como tratamento para enxaqueca e outras cefaleias primárias

## 2. RESUMO

**Introdução:** As cefaleias primárias são responsáveis por elevada morbidade. As terapêuticas atuais possuem limitações, como fraca resposta, eventos adversos sérios e os abusos de medicação. Têm vindo a ser exploradas algumas alternativas, com destaque para o tratamento da enxaqueca e cefaleias em salvas (CS) por meio de modalidades de neuroestimulação. Este artigo pretende resumir a evidência disponível relativa à eficácia e segurança de cada uma dessas técnicas.

**Metodologia:** Revisão compreensiva da literatura através de artigos indexados na base de dados PubMed® até fevereiro de 2017.

**Resultados:** A estimulação do nervo occipital (ENO), estimulação do nervo vago (ENV), estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcutânea do nervo supraorbital (ENSt) parecem ser terapêuticas preventivas eficazes da enxaqueca. A ENV e EMT também aparentam ser eficazes como terapia aguda. Para o tratamento de CS, a estimulação cerebral profunda (ECP), ENO, estimulação do gânglio esfenopalatino (EGE) e ENV demonstram ser eficazes profilaticamente, ao passo que a EGE poderá ter também um papel importante como tratamento agudo. As técnicas invasivas associam-se a eventos adversos pós-operatórios e revisões cirúrgicas, enquanto as não invasivas relacionam-se com eventos adversos ligeiros e transitórios.

**Discussão e Conclusões:** As várias modalidades de neuroestimulação parecem ser eficazes, embora apresentem perfis de segurança diferentes. A sua utilização como alternativa à terapêutica convencional é promissora, especialmente em pacientes refratários à terapêutica farmacológica. São necessários mais ensaios clínicos randomizados, controlados e duplamente cegos.

**Palavras-chave:** neuroestimulação; enxaqueca; cefaleias em salvas; estimulação cerebral profunda; estimulação do nervo occipital; estimulação do gânglio esfenopalatino; estimulação do nervo vago.



# Neurostimulation as treatment for migraine and other primary headaches

## 3. ABSTRACT

**Introduction:** Primary headaches are responsible for high morbidity. Current therapies have limitations, such as poor response, serious adverse events, and medication overuse. Alternatives have been explored, with emphasis on the treatment for migraine and cluster headache (CH) by means of neurostimulation methods. This article seeks to summarize the available evidence with regard to the efficacy and safety of each of those techniques.

**Methodology:** Comprehensive literature review of articles indexed on PubMed® database until February 2017.

**Results:** Occipital nerve stimulation (ONS), vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS), and transcutaneous supraorbital nerve stimulation (tSNS) appear to be effective migraine prevention therapies. VNS and TMS also seem to be effective as acute therapy. For the treatment of CH, deep brain stimulation (DBS), ONS, sphenopalatine ganglion stimulation (SPG), and VNS demonstrate to be effective prophylactically, whereas SPG may also play an important role in acute treatment. Invasive techniques are associated with postoperative adverse events and surgical revisions, while non-invasive techniques are related to mild and transient adverse events.

**Discussion and Conclusions:** The various methods of neurostimulation seem effective, even though they present different safety profiles. Its use as an alternative to conventional therapy is promising, especially in patients refractory to pharmacological treatment. More randomized, controlled, and double-blind clinical trials are required.

**Keywords:** neurostimulation; migraine; cluster headache; occipital nerve stimulation; deep brain stimulation; sphenopalatine ganglion stimulation; vagus nerve stimulation.

## 4. INTRODUÇÃO

As cefaleias primárias são um importante problema de saúde global, sendo a enxaqueca a principal causa neurológica de incapacidade no mundo.<sup>1</sup> Esta possui uma incidência cumulativa ao longo da vida de 43% no sexo feminino e 18% no sexo masculino,<sup>2</sup> afetando por ano cerca de 18,5% da população adulta.<sup>3</sup> Apesar da sua elevada prevalência e elevados custos diretos e indiretos,<sup>4</sup> a investigação na área das cefaleias é proporcionalmente menor do que noutras áreas da neurologia,<sup>5</sup> sendo que muitas das terapêuticas hoje em dia utilizadas não têm por base uma evidência sólida.<sup>6</sup> Os triptanos, apesar de serem a terapêutica farmacológica mais eficaz na fase aguda da enxaqueca, estão associados a vários eventos adversos e, no mais favorável dos cenários, a uma taxa de remissão da dor, ao fim de duas horas, de 35%.<sup>7</sup> O uso crónico destes fármacos poderá levar a cefaleia por abuso de medicação. Os doentes com mais de 3 crises por mês poderão beneficiar de uma terapêutica profilática, sendo o topiramato e os betabloqueadores as primeiras escolhas.<sup>8</sup> Cerca de 2% da população apresenta uma complicação da enxaqueca, a enxaqueca crónica (EC),<sup>9</sup> a qual se define pela presença de dor em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, sendo que, pelo menos em 8 dias, a cefaleia possui características de enxaqueca.<sup>10</sup> Apesar do uso recente e eficaz da toxina botulínica, alguns doentes permanecem sintomáticos, com perda de qualidade de vida associada.<sup>11</sup>

As cefaleias trigémino-autonómicas são um grupo mais raro de cefaleias primárias, caracterizando-se por cefaleias tipicamente unilaterais com sinais autonómicos parassimpáticos cranianos exuberantes, igualmente lateralizados.<sup>10</sup> As cefaleias em salvas (CS) são as mais comuns, estimando-se uma prevalência anual de 0,15% em populações europeias.<sup>12</sup> Por volta de 80% dos casos são episódicos, evoluindo cerca de 10% para cefaleias em salvas crónicas (CSC).<sup>8</sup> Os triptanos, apesar das suas desvantagens, podem ser usados como tratamento agudo. Outras terapêuticas das CS também possuem limitações. O oxigénio inalado poderá adiar as crises, mas o seu uso não é muito prático no dia a dia. Como tratamento preventivo, o verapamil associa-se a eventos adversos cardíacos e a várias interações farmacológicas. O lítio possui uma baixa janela terapêutica e o topiramato poderá causar efeitos cognitivos.<sup>13</sup> Os corticosteroides constituem a última linha para muitos doentes, mas correlacionam-se com eventos adversos potencialmente graves.<sup>13</sup>

Por tudo isto, têm vindo a ser estudadas alternativas à terapêutica convencional para as cefaleias. Nesse sentido, têm sido de destacar os trabalhos referentes a técnicas de neuroestimulação, a qual se define pela modulação do sistema nervoso central ou periférico por meio de pulsos elétricos ou magnéticos.<sup>14</sup> Na antiguidade, Escríbónio Largo relatou o uso de raias elétricas como tratamento de cefaleias. No século XX, Pícaza descreveu os resultados da estimulação invasiva de nervos periféricos, tornando-se num dos pioneiros da técnica moderna. Posteriormente, publicaram-se os primeiros estudos referentes à aplicação da neuroestimulação como terapêutica nas cefaleias,<sup>15</sup> com destaque para técnicas de neuroestimulação quer invasivas, como a estimulação cerebral profunda (ECP), estimulação do nervo occipital (ENO), estimulação do gânglio esfenopalatino (EGE) e estimulação do nervo vago (ENV) invasiva, quer não invasivas, nomeadamente, estimulação do nervo vago não invasiva (ENVn), estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcutânea do nervo supraorbital (ENSt).

Este trabalho pretende sistematizar o conhecimento sobre a eficácia e segurança dessas modalidades, abordando também o racional fisiopatológico.

## 5. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão compreensiva da literatura a partir de artigos em língua inglesa indexados na base de dados PubMed® até fevereiro de 2017. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave para pesquisa: *migraine, cluster headache, deep brain stimulation, occipital nerve stimulation, sphenopalatine ganglion stimulation, vagal nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation e transcutaneous supraorbital nerve stimulation.*

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Estimulação cerebral profunda

#### 6.1.1. Cefaleias em salvas

Em 2001, Leone et al. testaram, com sucesso, a possibilidade de benefício terapêutico da estimulação de alta frequência da região hipotalâmica posterior num doente com CS refratárias.<sup>16</sup> Análises posteriores em doentes com CS crônicas refratárias corroboraram a hipótese de existir um benefício desta modalidade como terapêutica profilática. Destacam-se 3 estudos, nos quais se recorreu às mesmas coordenadas estereotáticas para implantação dos elétrodos: Leone et al. (2006), Bartsch et al. (2008) e Fontaine et al. (2010). Estes observaram taxas de resposta entre 50% e 81%.<sup>17-19</sup>

Os benefícios a longo prazo da ECP hipotalâmica foram verificados por Piacentino et al. Partindo de uma pequena amostra de 4 casos com CSC refratárias a verapamil, carbonato de lítio e hidrocortisona, verificaram, após 5 anos de seguimento, uma diminuição da frequência das crises entre 50% e 90%, bem como melhorias na qualidade de vida e diminuição da percepção da intensidade da dor. Observou-se uma diminuição da toma diária de fármacos, o que ocorreu em todos os participantes, bem como uma boa eficácia de verapamil 360 mg, em monoterapia, quando previamente não acontecia.<sup>20</sup>

Numa revisão publicada em 2015, Leone et al. analisaram 79 doentes submetidos a ECP hipotalâmica para vários tipos de cefaleias unilaterais intratáveis de curta duração, na sua maioria doentes com CSC (88,6%). Concluíram haver remissão da dor em 30,4% dos casos e uma melhoria de pelo menos 50% na frequência e/ou intensidade das crises agudas noutros 39,2%, após um *follow-up* médio de 2,2 anos.<sup>21</sup>

O local de implantação ideal dos elétrodos é ainda alvo de debate, salientando alguns autores alternativas à ECP da região hipotalâmica posterior. Numa tentativa de evitar a parede lateral do terceiro ventrículo, de forma a aumentar a área de estimulação e diminuir o risco hemorrágico, Seijo et al. investigaram o efeito da ECP em 5 doentes com CSC refratárias, colocando os elétrodos a 4 mm da parede do ventrículo, atingindo a região póstero-lateral do hipotálamo. Verificou-se um alívio da dor por volta do segundo mês de estimulação. Cerca de 3 anos depois, registou-se remissão completa da dor em 2 casos, uma diminuição superior a 90% relativamente à frequência das crises e necessidade de sumatriptano noutros 2 participantes, e uma diminuição do número de crises para metade no restante doente. Curiosamente, os autores salientam um agravamento transitório das crises concomitante ao breve período em que o aparelho se encontrou desligado, favorecendo a hipótese de um efeito terapêutico atribuído à ECP.<sup>22</sup> Um estudo publicado em 2016 procurou averiguar o efeito da ECP da área tegmental ventral (ATV) em doentes com CSC refratárias, tendo por base estudos imagiológicos que, para além da ativação hipotalâmica durante as crises, registaram ainda ativação dessa zona. Este estudo, prospetivo e sem

ocultação (n=21), introduziu o conceito de HAL (*Headache Load*), definido pelo  $\Sigma$  (severidade das crises [escala VRS]  $\times$  duração dos mesmos [em horas]), de todas as crises ocorridas num período de duas semanas. Após um seguimento de entre 4 meses a 5 anos, verificou-se uma melhoria de 60% na frequência média de crises e uma melhoria média de 30% na severidade. Além disso, 52% dos participantes obtiveram uma redução do HAL de mais de 80%, tendo também a administração mensal de triptanos diminuído 57%, o que representa, só por si, uma poupança mensal per capita de 393£.<sup>23</sup> Também mais recentemente tem sido estudada a possibilidade de um efeito benéfico por estimulação da parede do terceiro ventrículo, através de uma abordagem endoventricular. Um estudo piloto, sem ocultação e prospetivo, concluiu ser um local anatómico potencialmente eficaz e seguro no tratamento das CS.<sup>24</sup>

Estudo	Amostra (n.º de doentes)	Follow-up médio (meses)	Taxa de resposta (%)	Local de estimulação
Leone et al., 2006 <sup>17</sup>	16	23	81	RHP
Bartsch et al., 2008 <sup>18</sup>	6	17	50	RHP
Fontaine et al., 2010 <sup>19</sup>	11	10	55	RHP
Seijo et al., 2011 <sup>22</sup>	5	33	100	RHPL
Akram et al., 2016 <sup>23</sup>	21	18	52	ATV
Chabardès et al., 2016 <sup>24</sup>	7	12	86	parede do 3.º ventrículo

**Tabela 1.** Síntese de alguns estudos referentes à aplicação da ECP como terapêutica preventiva das CS. Abreviaturas: RHP, região hipotalâmica posterior; RHPL, região hipotalâmica póstero-lateral; ATV, área tegmental ventral.

Nos estudos previamente referidos, a ECP demonstrou o seu papel como parte da terapêutica profilática das CS. Em 2006, Leone et al. procuraram aferir a eficácia da ECP hipotalâmica como terapêutica aguda de CS. Concluiu-se não ser um tratamento eficaz para as crises agudas, visto ter-se verificado uma redução superior a 50% da intensidade da dor em apenas 23% dos doentes e ter havido remissão completa da mesma em apenas 16%.<sup>25</sup>

### 6.1.2. Outras cefaleias

A evidência de eficácia deste método noutros tipos de cefaleias primárias que não as CS é escassa. Três relatos verificaram um efeito benéfico da ECP hipotalâmica posterior em doentes com síndrome SUNCT crónica.<sup>26-28</sup> Já um estudo sobre a estimulação na ATV, envolvendo 3 doentes com o diagnóstico de SUNA e 8 com SUNCT, verificou que, após um *follow-up* médio de 29 meses, houve uma redução de 78% na frequência de crises, observando-se também uma resposta clínica positiva em 82% (redução da frequência de crises  $\geq 50\%$ ).<sup>29</sup> Foi ainda documentada a melhoria de um doente com hemicrania paroxística crónica.<sup>30</sup>

### 6.1.3. Indicações, contraindicações e efeitos laterais

A ECP deve ser considerada em doentes com CS refratárias às opções médicas comuns na máxima dose tolerada, sendo que deverá haver um tempo de seguimento suficiente para excluir

melhoria ou remissões espontâneas da dor. Neste contexto, Sillay et al. sugeriram este tratamento cirúrgico a doentes com um mínimo de 6 cefaleias incapacitantes por semana (pontuando pelo menos 6 de intensidade numa escala analógica de dor de 1 a 10), refratários à terapêutica médica (verapamil, lítio, valproato de sódio, topiramato, gabapentina, indometacina e corticosteroides), alívio inadequado pela terapêutica sintomática aguda (oxigénio, triptanos, opioides), duração da doença de pelo menos 2 anos, sempre unilateral, e falência da terapêutica com estimulação do nervo occipital (ENO) por pelo menos um ano.<sup>9</sup> Um consenso europeu emitiu recomendações semelhantes, recomendando igualmente o uso de EGE previamente à ECP.<sup>31</sup> Deverão ser excluídos doentes com patologias médicas, neurológicas ou psiquiátricas graves, sendo o procedimento realizado em centros especializados.<sup>9</sup>

Os efeitos laterais mais comuns da ECP hipotalâmica são ligeiros, tendo especial relevância a diplopia, que ocorre na maioria dos doentes assim que há um súbito aumento da amplitude da estimulação, tendendo a cessar em poucos minutos.<sup>32</sup> Foram já documentados casos de deslocação dos elétrodos, infeção pós-operatória, tremor de alta frequência, aumento do apetite, dificuldades de concentração, distonia cervical, euforia e perturbação do padrão de sono.<sup>21</sup> Esta modalidade está ainda associada a um pequeno risco de hemorragia cerebral pós-operatória, encontrando-se documentada a morte de um doente.<sup>33</sup> Estima-se que em 30% a 40% dos doentes a ECP não seja eficaz, o que poderá resultar da localização imprecisa dos elétrodos, fruto do conhecimento incompleto dos circuitos envolvidos na génese das crises.<sup>34</sup>

## 6.2. Estimulação do nervo occipital

### 6.2.1. Enxaqueca

Em 1999, Weiner e Reed reportaram uma melhoria de um presumível diagnóstico de neuralgia occipital em 12 de 13 doentes submetidos a ENO.<sup>35</sup> Contudo, estudos posteriores levantaram a hipótese de o verdadeiro diagnóstico desses doentes ser EC.<sup>36</sup> Em anos posteriores, a técnica foi ganhando o interesse da comunidade científica como possível tratamento de cefaleias primárias.

Em 2009, foi apresentado o estudo PRISM (n=125), o qual não encontrou evidência suficiente que favorecesse o recurso à ENO como terapêutica preventiva em doentes com EC refratária.<sup>37</sup> Dois anos depois, é publicado o estudo ONSTIM (n=67), um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado que também procurou analisar o papel da ENO como tratamento profilático da EC refratária à farmacoterapia. Aos 3 meses de *follow-up*, a taxa de resposta, definida como uma redução de pelo menos 50% no número de dias por mês com cefaleia ou uma redução de pelo menos 3 pontos na intensidade global da dor, foi de 39%, 6% e 0%, respetivamente para o grupo experimental, grupo controlo sujeito a um minuto diário de estimulação e grupo controlo que manteve a medicação. A taxa de resposta observada no grupo experimental é semelhante à verificada em estudos com fármacos de uso preventivo.<sup>38</sup> Mais tarde, um estudo de Silberstein et al. (n=157) não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta entre o grupo experimental e o grupo controlo.<sup>39</sup> Posteriormente, foi publicada uma meta-análise, que incluiu os 3 estudos previamente referidos, envolvendo um total de 517 casos reportados. Concluiu-se haver, aos 3 meses, uma redução média de 2,59 dias por mês com cefaleia moderada a severa, comparativamente ao grupo controlo. No conjunto, os resultados podem favorecer a hipótese de um valor terapêutico da ENO. Porém, os investigadores alertam para potenciais vieses dos estudos, principalmente dada a dificuldade em se garantir uma ocultação eficaz.<sup>40</sup> Existem poucos dados relativos ao efeito da ENO a longo prazo. Em 2016, um estudo

prospetivo, sem ocultação e não controlado (n=53) observou, após um *follow-up* médio de mais de 3 anos, uma redução de 8,51 dias no número de dias mensais com cefaleia moderada a severa, bem como reduções significativas em parâmetros como a intensidade e a duração dos episódios. A taxa de resposta foi de 45,3%, definida como a percentagem de participantes com uma redução superior a 30% no número de dias por mês com cefaleia moderada a severa.<sup>41</sup>

### 6.2.2. Cefaleias em salvas e outras cefaleias

Quanto à aplicação da ENO como terapêutica de outras cefaleias que não a enxaqueca, são de destacar os trabalhos de Magis et al. em doentes com CSC refratárias. Num ensaio piloto prospetivo (n=15), com *follow-up* médio de cerca de 37 meses, verificou-se uma melhoria de pelo menos 90% na frequência das crises em aproximadamente 80% dos participantes, tendo um total de 60% permanecido sem dor durante longos períodos de tempo.<sup>42</sup> Em 2016, apresentaram-se os dados relativos a 10 doentes da mesma coorte, com um *follow-up* de até 9 anos. Desses, 40% evoluíram para cefaleias em salvas episódicas (CSE), sendo que todos os que permaneceram com CSC obtiveram, em média, uma redução da frequência de crises de 70%. Os autores concluíram que se trata de um tratamento eficaz a longo prazo na maioria dos casos. No entanto, o estudo não possuiu um grupo controlo e houve eventos adversos em cerca de 50% dos doentes, percentagem que os autores consideram ser equiparável à que ocorre com a ECP hipotalâmica ou com a estimulação vagal invasiva. De notar que 5 casos foram excluídos da segunda publicação por ter havido remoção dos dispositivos devido a infeção ou intolerância à parestesia provocada pela estimulação. Além do mais, 80% ainda requer a toma de fármacos preventivos.<sup>43</sup> O mesmo grupo realizou também um estudo com recurso a PET, no qual é sugerido que a ENO poderá atuar somente como tratamento sintomático, devido à persistência de hipermetabolismo hipotalâmico mesmo após a estimulação. Este facto poderá explicar a persistência das crises, apesar do alívio da dor, e a sua recorrência quando a estimulação cessa.<sup>44</sup>

Estudo	Amostra (n.º de doentes)	Follow-up	Resultados
<b>ENO como tratamento de enxaqueca</b>			
PRISM, 2009 <sup>37</sup>	125	12 semanas	Redução no número de dias por mês com enxaqueca de 5,5 dias (vs. 3,9 no grupo controlo).
ONSTIM, 2011 <sup>38</sup>	67	3 meses	Taxa de resposta de 39% (redução $\geq 50\%$ no número de dias por mês com cefaleia ou redução $\geq 3$ pontos na intensidade global da dor).
Silberstein et al., 2012 <sup>39</sup>	157	12 semanas	Taxa de resposta de 17,1% (redução $\geq 50\%$ nos valores diários médios de dor).
Miller S, Watkins L, Matharu M, 2016 <sup>41</sup>	53	>3 anos	Taxa de resposta de 45,3% (redução >30% no número de dias por mês com cefaleia moderada a severa).
<b>ENO como tratamento de cefaleias em salvas crónicas</b>			
Magis et al., 2011 <sup>42</sup>	15	37 meses	Melhoria $\geq 90\%$ na frequência de crises em $\approx 80\%$ .

**Tabela 2.** Resumo de estudos relativos à aplicação da ENO como tratamento de enxaqueca ou CSC.

Por fim, existe também alguma evidência, ainda que limitada, de eficácia da ENO nas síndromes SUNCT e SUNA refratárias,<sup>45</sup> assim como na hemicrania contínua.<sup>46</sup>

### **6.2.3. Considerações técnicas, indicações, contraindicações e efeitos laterais**

A ENO é um procedimento cirúrgico não destrutivo no qual os elétrodos são colocados de forma subcutânea na região occipital. Deve ser considerado em doentes com enxaqueca crônica ou cefaleias em salvas crônicas, refratárias à terapêutica médica.<sup>31</sup> Segundo as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), numa primeira fase, os elétrodos deverão ser colocados sobre o nervo occipital, subcutaneamente, ao nível de C1. Deverá ser depois efetuada uma estimulação intraoperatória para que, através da resposta do doente, se possa aferir o local correto para colocação do eletrodo. Posteriormente, o neuroestimulador, ligado ao eletrodo, é também implantado ao nível subcutâneo, frequentemente na região infraclavicular ou na parede abdominal.<sup>47</sup> Os elétrodos deverão ser colocados bilateralmente, mesmo em cefaleias unilaterais, dada a possibilidade de recorrência da dor no lado contralateral.<sup>9</sup> O doente recorre a um sistema de controlo remoto para iniciar a estimulação e ajusta-a consoante a tolerabilidade às parestesias sentidas na região occipital.<sup>48</sup>

Os aparelhos atuais não são compatíveis com ressonância magnética, pelo que pode considerar-se uma contraindicação relativa a concomitância de outra doença na qual o seu uso seja previsível (por exemplo, esclerose múltipla).<sup>48</sup>

No estudo ONSTIM, ocorreram um total de 56 eventos adversos em 36 dos 51 sucessos intraoperatórios. O deslocamento dos implantes foi o mais comum, ocorrendo em 24% e requerendo a repetição do procedimento.<sup>38</sup> Por sua vez, no ensaio clínico de Silberstein et al., os eventos adversos mais comuns foram dor e/ou parestesias locais e migração dos elétrodos, representando 21,5% e 18,7% do total, respetivamente.<sup>39</sup> A meta-análise de Chen et al. confirma que a deslocação dos elétrodos é comum, ocorrendo em 10% a 24% dos participantes de 4 dos ensaios clínicos analisados. Uma série de casos sugere que o uso de elétrodos tipo placa, ao invés dos elétrodos cilíndricos utilizados nos ensaios clínicos anteriormente referidos, poderá reduzir a ocorrência do deslocamento.<sup>40</sup>

## **6.3. Estimulação do gânglio esfenopalatino**

### **6.3.1. Cefaleias em salvas**

No passado, várias técnicas dirigidas ao gânglio esfenopalatino, como a ablação por radiofrequência, criocirurgia e gangliectomia, demonstraram benefícios clínicos em doentes com CS. Porém, esses eram de caráter essencialmente transitório, havendo a necessidade de múltiplas intervenções.<sup>49</sup> Em 2010, um estudo piloto registou que, num total de 18 crises em 6 doentes, 11 foram eficazmente abortadas com recurso a EGE.<sup>50</sup> Já em 2013, foi publicado o estudo Pathway CH-1 (n=32), um estudo prospetivo, multicêntrico, randomizado e cego que teve por objetivo averiguar o efeito desta modalidade como terapêutica aguda de CSC. As crises eram aleatoriamente tratadas com estimulação total (de frequência média de 120 Hz), estimulação de nível "subpercepção" ou "falsa" estimulação. Aos 15 minutos, observou-se alívio da dor em 67,1% das crises tratadas com estimulação total (tendo 34,1% obtido remissão completa da dor) e em 7,3% e 7,4% nos grupos de estimulação "subpercepção" e "falsa" estimulação, respetivamente. As percentagens de alívio e remissão da dor observadas no grupo experimental são semelhantes às documentadas para a terapêutica com sumatriptano injetável (74% e 46%, respetivamente). Global-

mente, registou-se um benefício estatisticamente significativo em 68% dos doentes, levando os autores a crer na efetividade da técnica como terapêutica aguda. Além disso, dados aos 90 minutos de estimulação sugerem que o efeito se prolonga no tempo.<sup>51</sup> Foram recentemente publicados os dados relativos a um *follow-up* de até 24 meses do estudo Pathway CH-1. Verificou-se que cerca de 30% dos participantes teve pelo menos um período de remissão das crises, com a duração de pelo menos um mês. O primeiro destes períodos surgiu em média 134 dias após o início da estimulação, tendo o período máximo de remissão durado uma média de 149 dias. Além disso, 60% dos doentes com remissão reduziu ou parou a toma de medicação preventiva. Este estudo favorece a hipótese desta modalidade induzir períodos de remissão e, assim, possuir um benefício terapêutico profilático a longo prazo, para além da sua eficácia como terapêutica aguda.<sup>52</sup>

### **6.3.2. Outras cefaleias**

Não existem relatos do uso desta técnica noutras cefaleias trigémino-autonómicas, havendo, no entanto, um pequeno estudo que evoca a possibilidade do seu uso na EC refratária.<sup>53</sup>

### **6.3.3. Considerações técnicas, indicações e efeitos laterais**

A EGE deve ser considerada uma hipótese de terapêutica aguda e possivelmente profilática em doentes com CS refratária ao tratamento médico.<sup>9</sup> De realçar, uma análise de custo-efetividade da EGE no tratamento de CSC levou à criação de um modelo baseado nos dados do estudo Pathway CH1, aplicando-o à realidade do sistema de saúde alemão. Os investigadores concluíram ser uma técnica custo-efetiva nesse sistema de saúde e responsável por ganhos em qualidade de vida.<sup>54</sup>

O microestimulador é colocado na fossa pterigopalatina por abordagem transoral minimamente invasiva. Ao doente é depois fornecido um dispositivo de controlo remoto que deverá colocar sobre a região zigomática para ativar a estimulação durante as crises.<sup>55</sup> A estimulação deverá ter a duração de pelo menos 15 minutos. Se, após esse período de tempo, a crise persistir, o doente deverá desligar o aparelho e recorrer à sua terapêutica habitual. O aparelho poderá ainda ser utilizado de forma preventiva, através de uma a duas sessões diárias de 15 minutos, em indivíduos em cujas crises regulares cessem.<sup>48</sup>

No estudo Pathway CH-1, verificaram-se 3 revisões cirúrgicas devidas à colocação dos eléctrodos em locais errados, assim como duas cirurgias de remoção do implante. Observou-se também que, em 81% dos participantes, houve perda de sensação, de grau ligeira a moderada, na região do nervo maxilar. Não obstante, a maioria dos eventos adversos resolveu-se dentro de 3 meses.<sup>51</sup>

## **6.4. Estimulação do nervo vago**

### **6.4.1. Enxaqueca**

A primeira suspeita de que a ENV poderia ter um papel importante na terapêutica da enxaqueca chegou-nos de um caso de um homem com história de enxaqueca implantado com um estimulador vagal para o tratamento de uma epilepsia refratária. Apesar de não ter havido o benefício clínico desejado, notou-se que os episódios de dor começaram a diminuir em frequência após 8 semanas.<sup>56</sup> A ENV começou por ser estudada como técnica invasiva. Porém, mais recentemente surgiram métodos de ENV não invasiva (ENVn), tal como a estimulação vagal transcutâ-



nea por meio do aparelho gammaCore.® Em 2014, são publicados os dados de um estudo sobre a aplicação de ENVn como tratamento agudo da enxaqueca. De um universo de 27 doentes que trataram um total de 80 crises, verificou-se uma taxa de remissão da dor às duas horas de 21%. Os resultados obtidos são equiparáveis aos de alguns fármacos administrados por via oral.<sup>7</sup> Na sequência desse estudo, Barbanti et al. averiguaram, num ensaio sem ocultação nem grupo controlo, o papel da técnica como terapêutica aguda na EC e na enxaqueca episódica (EE) com crises frequentes. De um total de 48 doentes que trataram 131 episódios de cefaleia, 56,3% reportou alívio na primeira hora, incluindo 35,4% com remissão completa da dor, e 64,6% obteve alívio às duas horas, com remissão em 39,6%. Os autores verificaram ainda um maior benefício nos casos de EE com crises frequentes comparativamente aos de EC, levantando a hipótese de uma menor frequência de crises poder ser um preditor positivo de uma melhor resposta a esta modalidade terapêutica.<sup>57</sup> Já em 2016, foi publicado o estudo EVENT, o primeiro estudo prospetivo, multicêntrico, duplamente cego e controlado do papel da ENVn como terapêutica profilática da EC (n=59), por meio de uso diário do aparelho gammaCore®. Verificou-se uma maior redução no número de dias com cefaleia no grupo experimental e concluiu-se que uma maior duração de tratamento associa-se a benefícios clínicos cumulativos maiores.<sup>58</sup> Recentemente foi também realizado um estudo de eficácia do dispositivo NEMOS® na EC, um estimulador do ramo auricular do nervo vago, tendo os dados favorecido um potencial terapêutico.<sup>59</sup>

#### 6.4.2. Cefaleias em salvas

Em 2015, publicaram-se 2 estudos referentes ao uso de gammaCore® como tratamento de CS. Nesbitt et al., num estudo sem ocultação, envolvendo doentes com CSE e CSC (n=19), 7 dos quais refratários à terapêutica médica, observaram uma melhoria global de 48%, ao fim de 52 semanas de tratamento.<sup>60</sup> Já o estudo PREVA (n=97), um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado e sem ocultação relativo à prevenção e tratamento agudo da CSC, documentou uma taxa de resposta de 40% no grupo experimental, contra 8,3% no grupo controlo. O estudo

Estudo	Amostra (n.º de doentes)	Resultados
<b>ENVn como tratamento agudo de enxaqueca</b>		
Goadsby et al., 2014 <sup>7</sup>	27	Remissão da dor às duas horas em 21%.
Barbanti et al., 2015 <sup>57</sup>	48	Remissão da dor às duas horas em 39,6%.
<b>ENVn como tratamento preventivo de enxaqueca</b>		
EVENT, 2016 <sup>58</sup>	59	Redução média de 7,9 dias no número de dias com cefaleia por 28 dias, após 8 meses de tratamento.
<b>ENVn como tratamento de cefaleias em salvas</b>		
Nesbitt et al., 2015 <sup>60</sup>	19	Melhoria global de 48%, após 52 semanas de tratamento.
PREVA, 2016 <sup>61</sup>	97	Taxa de resposta de 48,6%. Ganho terapêutico médio de menos 3,9 crises semanais.

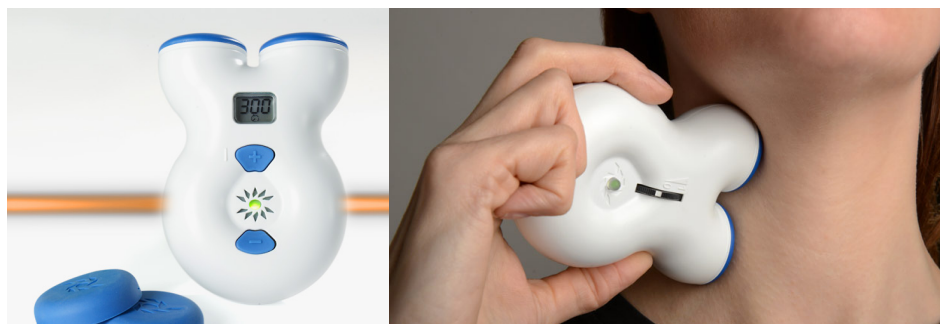
**Tabela 3.** Síntese de estudos relativos à aplicação de ENVn como terapêutica de enxaqueca e CS.

favorece o uso do dispositivo como terapêutica profilática.<sup>61</sup> Ambos os estudos verificaram uma redução do uso de oxigênio inalado e da toma de triptanos,<sup>60,61</sup> sendo que uma análise de custo-efetividade dos dados do estudo PREVA sugere benefícios econômicos (com base no cálculo dos *quality-adjusted life-years*) no uso da terapêutica convencional coadjuvada por ENVn relativamente a apenas terapêutica convencional.<sup>13</sup> Contudo, mais recentemente, um estudo randomizado, duplamente cego e controlado apoia o recurso a ENVn como terapêutica das CSE mas não das CSC.<sup>62</sup>

#### 6.4.3. Considerações técnicas, indicações, contraindicações e efeitos laterais

O papel exato da ENV nas cefaleias ainda não está completamente definido, podendo ser considerado em doentes com enxaqueca ou CS inadequadamente controlados com terapêutica médica.<sup>63</sup> Segundo *guidelines* do NICE, a ENVn poderá ser utilizada como tratamento agudo ou profilático dessas patologias. Para utilização do aparelho gammaCore®, o doente deverá colocar as suas duas superfícies metálicas sobre o pulso carotídeo (figura 1). A estimulação deverá ser ajustada pelo utilizador até que este sinta contrações musculares fracas sob a pele, devendo durar aproximadamente 90 segundos.<sup>64</sup>

As infeções são os efeitos adversos mais graves associados à implantação dos elétrodos na técnica invasiva. Os efeitos adversos mais comumente associados à estimulação são alterações da voz, parestesia, tosse, cefaleia, dispneia, faringite e dor muscular.<sup>65</sup> São contraindicações para o seu uso a presença de dispositivos eletrónicos implantados (*pacemaker*, implante coclear etc.), doença cardíaca (principalmente alterações do ritmo significativas ou suspeita de síndromes associadas a morte súbita), doença aterosclerótica carotídea significativa, vagotomia cervical e gravidez, devendo haver precaução em caso de antecedentes de síncope vasovagal.<sup>7,48</sup>



**Figura 1.** Dispositivo gammaCore®. Imagens gentilmente cedidas por ElectroCore Medical, LLC.

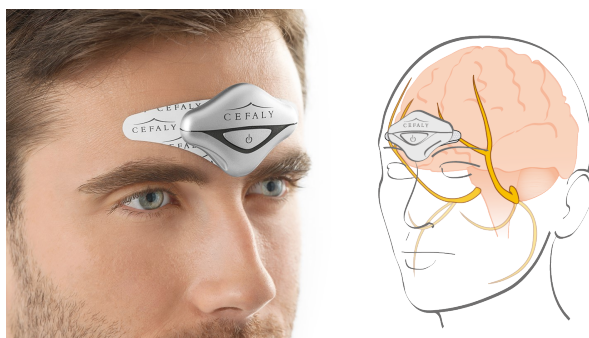
#### 6.5. Estimulação transcutânea do nervo supraorbital

Em 2013, o estudo PREMICE (*PREvention of Migraine using the STS Cefaly*), um estudo duplamente cego, randomizado e controlado que envolveu doentes com enxaqueca com pelo menos 2 episódios por mês (n=67), verificou que, após 3 meses de tratamento com estimulação diária de 20 minutos com o aparelho Cefaly®, houve uma diminuição significativa do número de dias com cefaleia e da necessidade de tratamento sintomático das crises no grupo experimental, sendo a taxa de resposta (diminuição de pelo menos 50% no número de dias com enxaqueca) superior no primeiro (38,1% vs. 12,1%).<sup>66</sup> Um estudo subsequente envolvendo doentes com enxaqueca sem aura com baixa frequência de crises e que nunca haviam tomado medicação preventiva (n=24) observou, ao fim de 2 meses de estimulação diária de 20 minutos, uma redução de

pelo menos 50% no número de crises mensais e do número de dias com enxaqueca em 81% e 75%, respetivamente. Registaram-se ainda melhorias no score HIT-6 (*Headache Impact Test*) e houve redução da toma de medicação aguda, não tendo sido descritos efeitos adversos relevantes. Os investigadores teorizam que poderá ser uma modalidade viável como tratamento preventivo, discutindo também a possibilidade de ser mais eficaz em doentes onde a matriz da dor ainda não foi influenciada pela toma de medicação profilática, de forma semelhante ao que acontece com a eficácia de alguns desses mesmos fármacos.<sup>67</sup> Curiosamente, e reforçando a noção de um possível papel no tratamento profilático da enxaqueca, Magis et al. descreveram hipometabolismo em áreas frontotemporais de indivíduos com EE, com destaque para o córtex orbitofrontal e cíngulo anterior rostral, áreas envolvidas na matriz da dor. Após 3 meses de tratamento, além de uma redução significativa da frequência de crises, houve uma redução do mesmo hipometabolismo, levantando-se a hipótese de haver um efeito de neuromodulação lenta das áreas centrais de controlo da dor, de forma análoga ao anteriormente verificado com a ENO em doentes com EC e CS.<sup>68</sup>

A ENSt não é, provavelmente, eficaz no tratamento sintomático agudo da crise de enxaqueca.<sup>48</sup>

O uso de Cefaly® envolve a colocação de um elétrodo sobre a região frontal, através de um material que adere à pele e sobre o qual deverá ser posteriormente colocado o estimulador (figura 2). A intensidade dos pulsos elétricos é passível de ajuste pelo utilizador, devendo a estimulação ser aplicada por cerca de 20 minutos diários.<sup>69</sup> Um estudo sobre a segurança deste dispositivo (n=2313) concluiu que, após um período médio de tratamento de 58,2 dias, houve eventos adversos em 4,3% dos casos, nenhum grave ou irreversível, sendo os mais comuns dor local ou intolerância às parestesias (2,03%), alteração do estado de consciência (0,82%), cefaleia pós-estimulação (0,52%) e reação alérgica cutânea no local de aplicação (0,09%).<sup>70</sup>



**Figura 2.** Dispositivo Cefaly®. Imagens gentilmente cedidas por Ministério dos Remédios, Unipessoal, Lda.

## 6.6. Estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (EMT) atua por despolarização rápida de neurónios numa determinada área alvo.<sup>71</sup> Existem duas modalidades principais: EMTp (pulso único) e EMTr (repetitiva). A EMTp consiste na aplicação de pulsos magnéticos que, a serem repetidos, são-no em períodos normalmente superiores a 5 a 10 segundos.<sup>72</sup> A maior evidência de eficácia desta técnica é relativa à terapêutica aguda da enxaqueca. Em 2010, um estudo randomizado, controlado e duplamente cego (n=201) observou uma taxa de remissão da dor às duas horas de 39% no grupo tratado com EMTp, comparativamente a 22% no grupo controlo. A resposta parece prolongar-se no tempo e não se verificaram eventos adversos significativos.<sup>73</sup> Recentemente, um es-

tudo multicêntrico (n=190) sobre a aplicação do aparelho SpringTMS®, um dispositivo de EMTP portátil, documentou, ao fim de 3 meses de tratamento, um alívio da dor em 62%, não se observando eventos adversos. Em 72,6% dos pacientes medicados para a fase aguda houve uma redução da toma.<sup>71</sup> O dispositivo é colocado na região occipital, sendo administrados 2 pulsos no início da cefaleia, podendo ser repetidos a cada 15 minutos durante duas horas (figura 3).<sup>48</sup>



**Figura 3.** Dispositivo SpringTMS®. Imagens utilizadas com permissão. Copyright 2014 eNeura Inc.

Na EMTr há a administração, num mesmo local, de pulsos magnéticos repetitivos.<sup>72</sup> Esta poderá ser de alta (>1 Hz) ou baixa frequência ( $\leq 1$  Hz).<sup>74</sup> Teepker et al. procuraram averiguar o efeito desta modalidade na profilaxia da enxaqueca, em 27 doentes, tratados por 5 dias consecutivos sobre o vértice, comparativamente a um grupo controlo. Apesar de se ter observado uma diminuição do número de crises, esta não foi significativa.<sup>75</sup> Mais tarde, um estudo randomizado e controlado (n=100) sobre o uso de EMTr como profilaxia da enxaqueca concluiu que houve uma melhoria significativa, comparativamente ao controlo, ao fim de um mês, na frequência dos episódios (78,7% vs. 33,3%) e intensidade (76,6% vs. 27,1%).<sup>76</sup> Estes achados não foram reproduzidos por Conforto et al., num grupo de 18 doentes com enxaqueca crónica tratados durante 8 semanas. O local da estimulação, contudo, diferiu, tendo o último sido efetuado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral ao invés do córtex motor primário.<sup>77</sup> Recentemente, foi investigado o papel da EMT profunda, uma técnica não invasiva dirigida a áreas cerebrais profundas, com resultados iniciais animadores.<sup>78</sup>

Os eventos adversos mais comuns são desconforto sobre o couro cabeludo e cefaleia. Apesar de existir um possível risco de convulsões, estas nunca foram observadas como secundárias à EMT. Verificou-se também não haver risco para as mães ou para as crianças em dois casos de mulheres grávidas sujeitas a EMTr.<sup>72</sup>

## 6.7. Racional fisiopatológico

A fisiopatologia da enxaqueca e das cefaleias trigémino-autonómicas não é completamente compreendida. Parece haver, em ambos os casos, um papel importante do sistema trigemino-vascular. Esta via inclui neurónios ganglionares trigeminais cujas projeções periféricas contactam com a pia, aracnoide, dura e artérias cerebrais. Por sua vez, os seus axónios centrais projetam-se no complexo trigémino-cervical, o qual possui aferências de C1, C2 e da divisão caudal do núcleo trigeminal espinal (NTE). As projeções ascendentes deste núcleo são responsáveis pela transmissão de sinais nociceptivos para núcleos do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e estruturas diencefálicas limítrofes. Por sua vez, existem projeções talâmicas para áreas corticais associadas à dor,

assim como para regiões relacionadas com outras funções, como sendo a visão, audição, memória, motilidade e cognição.<sup>79</sup>

As crises de enxaqueca têm provavelmente a sua gênese a nível central, em áreas responsáveis pelos sintomas das fases prodrômica e de aura, ao passo que a fase de dor se inicia pela ativação dos nociceptores meníngeos da periferia do sistema trigeminovascular.<sup>80</sup> A ENSt provavelmente atua a nível central, modulando centros supraespinhais pertencentes a uma “matriz de dor”, mais especificamente uma “matriz da enxaqueca”, alterando o “limiar de enxaqueca”.<sup>66,68</sup> Vários estudos têm sugerido que a fase de aura é desencadeada por um fenómeno conhecido por depressão cortical alastrante (DCA), o qual consiste na propagação de uma onda lenta de despolarização, seguida por hiperpolarização (inibição), de neurónios corticais e de células da glia.<sup>80,81</sup> Há evidência de que a DCA ativa nociceptores meníngeos e neurónios centrais do sistema trigémino-vascular, iniciando a fase de dor.<sup>76</sup> Verificou-se em modelos animais que a EMT inibe a DCA, pelo que esta modalidade começou a ser estudada como potencial tratamento da enxaqueca.<sup>71</sup>

Desconhece-se o mecanismo pelo qual a ENV funciona. O núcleo do trato solitário tem conexões com o NTE, tendo sido sugerido que o alívio da dor resulta da inibição direta destas aferências vagais. A diminuição dos níveis de glutamato no NTE poderá contribuir para uma diminuição da sensibilização central da dor.<sup>82</sup> Num estudo publicado recentemente, também se verificou que tanto a ENV invasiva como a ENVn suprimem a suscetibilidade à DCA no córtex occipital de ratos, mais do que duplicando o limiar de estimulação elétrica necessário à ocorrência do fenómeno, não havendo diferenças significativas entre as duas técnicas.<sup>83</sup>

A ENO poderá exercer o seu efeito por múltiplos mecanismos. Uma teoria popular é a do *gate control* da dor, segundo a qual a ativação periférica de fibras nervosas aferentes de grande diâmetro inibe a transmissão de fibras nociceptivas aferentes primárias de pequeno diâmetro, resultando na prevenção da chegada do sinal nociceptivo aos centros superiores.<sup>45</sup> Existe evidência de que neurónios nociceptivos cervicais superiores recebem aferências do nervo trigémeo, bem como do nervo occipital. A existência deste complexo trigémino-cervical pode explicar a hipersensibilidade e dor em ambos os territórios em doentes com cefaleias primárias,<sup>84</sup> podendo também explicar que a ENO modele a dor não só no território occipital mas também em áreas inervadas pelo nervo trigémeo.<sup>45</sup>

No que se refere à patogénese das CS, várias teorias “periféricas” procuraram explicar o fenómeno.<sup>85</sup> Clinicamente é evidente a distribuição trigeminal da dor,<sup>86</sup> sendo as elevadas concentrações de peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), durante as crises, indicativas de ativação do sistema trigémino-vascular.<sup>85</sup> Porém, a observação de que o lítio, um fármaco que se acumula no hipotálamo e modula o metabolismo da serotonina hipotalâmica, hipocampal e cortical, é eficaz como agente profilático, levou à suspeita de um mecanismo central.<sup>87</sup> A ritmicidade circadiana e sazonal dos episódios é também vista como um potencial sinal de envolvimento hipotalâmico. Mais tarde, estudos imagiológicos revelaram o envolvimento do hipotálamo nas crises de CS<sup>85</sup> o que impulsionou Leone et al., em 2001, a testarem, pela primeira vez, a hipótese da ECP da região hipotalâmica posterior.<sup>32</sup> Estudos por PET confirmam a ligação entre o hipotálamo e o sistema trigeminal, sendo que a estimulação hipotalâmica ativa o núcleo trigeminal ipsilateral.<sup>88</sup>

O gânglio esfenopalatino parece ter um papel importante na fisiopatologia das CS. Este possui componentes parassimpáticos, simpáticos e conexões com as estruturas somáticas e viscerais da face, sistema trigémino-vascular, núcleo salivar superior (NSS) e hipotálamo.<sup>89</sup> A ativação de neurónios pós-ganglionares parassimpáticos do gânglio esfenopalatino pelo NSS poderá levar à libertação de acetilcolina, óxido nítrico e peptídeo vasoativo intestinal nos vasos da dura, com conseqüente extravasamento de proteínas plasmáticas e geração da dor por ativação dos nocice-

tores trigeminais.<sup>90,91</sup> As manifestações autonômicas podem ter como causa uma ativação parasimpática, disfunção simpática, ou ambas.<sup>92</sup> A EGE provocará o bloqueio destes circuitos, justificando o seu potencial uso terapêutico.

## 7. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A ENO, ENV e ENSt parecem ser eficazes como terapêutica preventiva da EC. A EMTr poderá igualmente ter aqui uma aplicação, mas os estudos disponíveis revelam-se contraditórios. A maior evidência de eficácia como terapêutica aguda da enxaqueca vem de estudos sobre ENV e EMTp. Existe também evidência que apoia a utilização de ECP, ENO, EGE e ENV como tratamento profilático das CS, assim como dados que apontam para um benefício clínico do uso de EGE como terapêutica aguda desta patologia. Alguns estudos concluem que estas técnicas são custo-efetivas, diminuindo o consumo de medicação. Assim, a neuroestimulação aparenta ser uma modalidade promissora, particularmente em doentes refratários à terapêutica farmacológica. Porém, são necessários mais ensaios clínicos que investiguem os melhores parâmetros e intervalos de estimulação e que comparem diretamente as diferentes modalidades de neuroestimulação com a terapêutica médica tradicional, utilizando uma linguagem estandardizada, como, por exemplo, na definição de “taxa de resposta”.

As técnicas invasivas associam-se a complicações pós-operatórias que muitas vezes requerem revisões cirúrgicas, enquanto as técnicas não invasivas parecem seguras, com eventos adversos ligeiros e transitórios. Não obstante, são necessários mais estudos de segurança, especialmente com enfoque em determinados grupos populacionais, como as grávidas, idosos e doentes com diagnósticos concomitantes. Tais estudos, se favoráveis e complementados por mais análises de custo-efetividade que apoiem o recurso a estas técnicas, poderão levar à sua maior utilização nos sistemas de saúde, a qual atualmente é nula ou muito incipiente.

À semelhança dos detalhes da fisiopatologia das cefaleias primárias, os mecanismos de ação destas modalidades terapêuticas ainda não são muito bem compreendidos. Avanços futuros na investigação dos mecanismos destas doenças poderão levar ao desenvolvimento de novas técnicas de neuroestimulação. Simultaneamente, estudos de doentes tratados por estes métodos poderão também ajudar a clarificar os mecanismos fisiopatológicos das cefaleias.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
2. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB, Group AA. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28:1170-8.
3. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013;53:230-46.
4. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19:155-62.
5. Luna P. More than just a headache. *Lancet Neurol*. 2016;15:242-3.
6. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:70-8.

7. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014;34:986-93.
8. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol*. 2015;15:411-23.
9. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:70-8
10. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
11. Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollewe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Disord*. 2017;10:127-35.
12. Evers S, Fischera M, May A, Berger K. Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1289-90.
13. Morris J, Straube A, Diener HC, et al. Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache. *J Headache Pain*. 2016;17:43.
14. Tor PC, Mok YM. Psychiatric Neurostimulation in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2016;45:270-2.
15. Freeman JA, Trentman TL. Clinical utility of implantable neurostimulation devices in the treatment of chronic migraine. *Med Devices (Auckl)*. 2013;6:195-201.
16. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*. 2001;354:1428-9.
17. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology*. 2006;67:150-2.
18. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008;28:285-95.
19. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11:23-31.
20. Piacentino M, D'Andrea G, Perini F, Volpin L. Drug-resistant cluster headache: long-term evaluation of pain control by posterior hypothalamic deep-brain stimulation. *World Neurosurg*. 2014;81:442 e11-5.
21. Leone M, Proietti Cecchini A. Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia*. 2015.
22. Seijo F, Saiz A, Lozano B, et al. Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. *Cephalalgia*. 2011;31:1634-41.
23. Akram H, Miller S, Lagrata S, et al. Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology*. 2016;86:1676-82.
24. Chabardès S, Carron R, Seigneuret E, et al. Endoventricular Deep Brain Stimulation of the Third Ventricle: Proof of Concept and Application to Cluster Headache. *Neurosurgery*. 2016;79:806-15.
25. Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology*. 2006;67:1844-5.
26. Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*. 2005;57:924-7.
27. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2009;110:279-81.
28. Bartsch T, Falk D, Knudsen K, et al. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area in intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). *Cephalalgia*. 2011;31:1405-8.

29. Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain*. 2016;139:2631-40.
30. Walcott BP, Bamber NI, Andersen DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurgery*. 2009;65:E997; discussion E997.
31. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
32. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3:187-95.
33. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain*. 2005;128:940-7.
34. Clelland CD, Zheng Z, Kim W, Bari A, Pouratian N. Common cerebral networks associated with distinct deep brain stimulation targets for cluster headache. *Cephalalgia*. 2014;34:224-30
35. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999;2:217-21.
36. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127:220-30.
37. Lipton RB, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag FG, Silberstein SD, Whiten DM, Jaax KN. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:30.
38. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31:271-85.
39. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012;32:1165-79.
40. Chen YF, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0116786.
41. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients. *J Headache Pain*. 2016;17:68.
42. Magis D, Gérardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011;51:1191-201.
43. Magis D, Gérard P, Schoenen J. Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method. *J Headache Pain*. 2016;17:8.
44. Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FGD-PET study. *BMC Neurol*. 2011;11:25.
45. Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician*. 2014;17:29-41.
46. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1001-12.
47. NICE. Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. 2013.
48. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol*. 2016;16:362-75.
49. Láinez MJ, Puche M, Garcia A, Gascón F. Sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7:162-8.
50. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;50:1164-74.
51. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33:816-30.



52. Barloese MC, Jürgens TP, May A, et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain*. 2016;17:67.
53. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache*. 2009;49:983-9.
54. Pietzsch JB, Garner A, Gaul C, May A. Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic cluster headache: a model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *J Headache Pain*. 2015;16:530.
55. NICE. Implantation of a sphenopalatine ganglion stimulation device for chronic cluster headache. 2015.
56. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*. 2002;22:482-4.
57. Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Leibler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain*. 2015;16:61.
58. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016;87:529-38.
59. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain*. 2015;16:543.
60. Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, Ruttledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology*. 2015;84:1249-53.
61. Gaul C, Diener HC, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study, *Cephalalgia*. 2016;36:534-46.
62. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*. 2016;56:1317-32.
63. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:635-50.
64. NICE. Transcutaneous stimulation of the cervical branch of the vagus nerve for cluster headache and migraine. 2016.
65. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol*. 2015;22:1260-8.
66. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80:697-704.
67. Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G. Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Headache Pain*. 2015;16:69.
68. Magis D, D'Ostilio K, Thibaut A, et al. Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2016.
69. NICE. Transcutaneous electrical stimulation of the supraorbital nerve for treating and preventing migraine. 2016.
70. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly<sup>®</sup> device in headache treatment: a survey of 2,213 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013;14:95.
71. Bholá R, Kinsella E, Giffin N, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache pain*. 2015;16:535.

72. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*. 2010;50:1153-63.
73. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. 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.
74. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7:204-12.
75. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2010;30:137-44.
76. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2013;260:2793-801.
77. Conforto AB, Amaro E, Jr., Gonçalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2014;34:464-72.
78. Rapinesi C, Del Casale A, Scatena P, et al. Add-on deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) for the treatment of chronic migraine: A preliminary study. *Neurosci Lett*. 2016;623:7-12.
79. Barros J. *Neurobiologia*. In: *Cefaleias*. 1st ed: Lidel; 2015:44-54.
80. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S44-53.
81. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:4687-92.
82. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27:130-8.
83. Chen SP, Ay I, de Moraes AL, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain*. 2016;157:797-805.
84. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126:1801-13.
85. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009;8:755-64.
86. Leone M, Cecchini AP, Tullo V, Curone M, Di Fiore P, Bussano G. Cluster headache: what has changed since 1999? *Neurol Sci*. 2013;34 Suppl 1:S71-3.
87. Láinez MJ, Guillamón E. Cluster headache and other TACs: Pathophysiology and neurostimulation options. *Headache*. 2017;57:327-335.
88. May A, Leone M, Boecker H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci*. 2006;26:3589-93.
89. Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:269-76.
90. Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH, et al. 2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. *Headache*. 2003;43:704-14.
91. Jürgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*. 2014;34:1100-10.
92. Piagkou M, Demesticha T, Troupis T, et al. The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: from anatomy to clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12:399-412.