

Avaliação da estimulação do nervo occipital no tratamento da migrânea crônica

Antonio Silvinato de Almeida Filho
Wanderley Marques Bernardo

INTRODUÇÃO

O termo “cefaleia” ou cefaleia recorrente refere-se a uma condição de dor na região craniofacial. As cefaleias são divididas em primária, quando o transtorno é gerado endogenamente, ou secundária quando é consequente de fatores exógenos, tais como trauma, tumor ou infecção, causando ativação de nociceptores cranianos e induzindo a dor na cabeça. Os critérios de diagnóstico de cefaleia primária e secundária, assim como neuralgias cranianas, estão resumidos na segunda edição da *International Headache Classification*¹.

A abordagem inicial para o tratamento das cefaleias incluem medicamentos, fisioterapia, biofeedback, psicoterapia e bloqueio nervosos regionais. No entanto, apesar do progresso na crescente variedade de fármacos, alguns pacientes com cefaleia são refratários ao tratamento clínico. Aproximadamente, 1 - 14% dos pacientes com migrânea pode progredir para migrânea crônica, com mais da metade dos dias de cada mês com dor².

O desenvolvimento de intervenções implantáveis não destrutivas, conhecidas como “neuromodulação”, oferece uma alternativa para o controle da dor craniofacial em cefaleias refratárias. Muitos alvos para o tratamento da dor craniofacial, via neuroestimulação têm sido descritas e entre eles está a estimulação do nervo occipital (ENO)³. A ENO envolve a colocação temporária e/ou permanente de eletrodos subcutâneos para estimular os nervos periféricos da região occipital (área inervada por C2 e C3). O principal nervo alvo é o occipital maior, porém os nervos occipital menor e supraorbital (ramos do nervo trigêmeo) também são, por vezes, estimulados simultaneamente^{3,4}.

Um sistema de estimulação do nervo periférico implantado (implantado ENP) consiste de eletrodos

colocados em região subcutânea, perto dos nervos alvos; um gerador de pulsos contendo uma bateria, que é implantado subcutaneamente próximo ao músculo, por meio de uma bolsa confeccionada em outra área do corpo (geralmente na região subclavicular ou abdominal) e uma extensão que conecta o eletrodo ao gerador de pulsos. Antes da implantação permanente do ENP os eletrodos podem ser colocados temporariamente no subcutâneo, e conectados ao gerador externamente, para um teste de estimulação que pode durar alguns dias.

QUESTÃO CLÍNICA

Em pacientes com migrânea crônica, refratária aos tratamentos convencionais, o uso de estimulação elétrica do nervo occipital é eficaz e seguro?

QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

P – Pacientes com migrânea crônica refratária aos tratamentos convencionais

I – Estimulação elétrica ativa do nervo occipital

C – Estimulação elétrica não ativa (sham) do nervo occipital ou outro tratamento

O – Desfechos clínicos

BASES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

PubMed-Medline, Biblioteca Cochrane, SciELO-Lilacs

(*Electric Stimulation Therapy OR Electrodes, Implanted OR Implantable Neurostimulators*) AND (*Headache Disorders OR Headache OR Migraine Disorders*)

EVIDÊNCIA RECUPERADA – 1ª ETAPA DE ANÁLISE – CLASSIFICAÇÃO

Só foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado;

Foram excluídos estudos *cross-over*;

A avaliação da evidência foi analisada segundo a classificação de Oxford⁵ que estabelece a força da evidência;
Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior na seleção.

Evidência selecionada – referências	Força
<i>Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K 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(16):1165-79. PMID: 23034698.⁶</i>	2B
<i>Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia 2011 ;31(3):271-85. PMID:20861241.⁷</i>	2B
<i>Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag FG et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine [abstract PO47]. Cephalalgia 2009; 29(1s1):30.⁸</i>	2B

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA FORÇA DA EVIDÊNCIA 2B

Em pacientes

Pacientes que preencham os critérios diagnósticos de migrânea com aura, migrânea sem aura, e / ou migrânea crônica da 2004 *International Classification of Headache Disorders (ICHD-2)*; cefaleia em 15 ou mais dias por mês por mais de três meses ou apresentando ≥ 6 dias/mês de migrânea com longa duração (≥ 4 horas) e dor moderada/severa; com falha terapêutica com, pelo menos, duas medicações agudas e duas preventivas (droga-refratários); VAS ≥ 5 em uma escala 0 - 10 quando

o período de dor é de 15 dias durante dois meses seguidos ou VAS qualquer quando a dor é por período maior que 15 dias/ mês e padrão de cefaleia mantido por 12 meses ou mais.

Excluindo-se aqueles que foram submetidos a um procedimento destrutivo comprometendo a distribuição occipital C2/C3; que iniciaram novos tratamentos para cefaleia dentro de oito meses antes do procedimento; que receberam terapia com neurotoxina (p.e. onabotulinumtoxinA) dentro de seis meses antes do procedimento; com cefaleia tipo tensional crônica, cefaleia hipóica ou hemicrania contínua segundo os critérios da IHS; com outro dispositivo de estimulação elétrica ou qualquer implante metálico; sinais psicológicos significativos na história e/ou exame.

A intervenção

Implantação de dispositivo de neuroestimulação perto dos nervos occipitais com eletrodos, dependendo da distribuição da dor, com uma estimulação apropriada.

Em comparação

Estimulação elétrica não ativa (sham)

ATÉ 12 SEMANAS (EFICÁCIA)

Não reduziu

O número de “pacientes com alívio da dor igual ou maior a 50% na VAS” (0 - 10 cm) - [NNT = NS) - [17% ENO e 14% sham, $p = 0,55$].

Existe incerteza

No benefício sobre a incapacidade funcional relacionada à migrânea avaliada pelo questionário MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), pois um estudo mostra melhora⁶ e outro não⁷.

Existe incerteza

Se a ENO pode reduzir o NÚMERO DE DIAS/MÊS com “migrânea do tipo prolongada (≥ 4 horas) e intensidade da dor moderada/severa”, pois dois estudos não mostram benefício (sem significância estatística)^{7,8} e um terceiro mostra benefício⁷.

Diminui

O número de dias com cefaleia/mês (intensidade da dor ≥ 3 [0 - 10]). $p = 0,02$

Diminui

A intensidade da dor global. ($p = 0.01$)

DESFECHO COMPOSTO COM RISCO DE VIÉS

Aumenta “Respondedores ao tratamento” (porcentagem de pacientes com redução $\geq 50\%$ na frequência mensal de cefaleia [dias com intensidade ≥ 3 {escala 0- 10}, ou uma redução ≥ 3 pontos na intensidade da dor global]) em 27,4% [NNT = 4; IC95% 2 - 13]).

SEGURANÇA - EVENTOS ADVERSOS

O evento adverso mais comum relacionado ao dispositivo foi a migração de eletrodos (18,7% - 24%).

A taxa de infecção no local da implantação variou de 4% a 14%.

A dor persistente e / ou dormência no local do gerador/eletrodo ocorreu em 21,5%.

DISCUSSÃO

As evidências sobre eficácia foram obtidas a partir de três ensaios clínicos randomizados (ECRs) multicêntricos (*Lipton et al. 2009, Saper et al. 2011, Silberstein et al 2012*), incluindo um total de 364 pacientes. Um dos ECRs⁸, incluindo 125 pacientes e descrito como duplo-cego, só foi publicado como resumo de congresso (*14th Congress of the International Headache Society September 10 - 13, 2009 Philadelphia, PA*), até o presente momento o que limita as informações disponíveis para a avaliação de risco de viés e síntese de dados. Os resumos não são normalmente considerados durante o desenvolvimento de nossas avaliações, porém, este pode ser digno de nota devido ao seu tamanho amostral e os resultados limitados encontrados a partir das publicações recuperadas em texto completo.

Revisão SISTEMÁTICA



O risco de viés dos ECRs variou entre os estudos e os mais encontrados foram: viés de detecção (avaliação de resultados), viés devido à dificuldade de cegar os pacientes e viés de seguimento, por falta de uso de análise por intenção de tratamento (ou seja, incluindo todos os pacientes randomizados na análise).

Os critérios de inclusão, no que diz respeito ao uso excessivo de medicação, uso de resposta para a estimulação teste antes da implantação do sistema em definitivo, bem como o uso de bloqueio do nervo, variou entre os estudos; podendo ter influenciado nos resultados dos desfechos observados. Os resultados de uma análise de subgrupo de um dos estudos sugeriu que a ENO pode ser mais eficaz em pacientes sem uso excessivo de medicação em comparação com aqueles com uso excessivo⁸. Por outro lado, os dados de um outro estudo indicou que os pacientes que não responderam ao bloqueio do nervo occipital ainda podem responder à ENO⁷.

Referências

1. Headache Classification Committee of the international headache society. The International Classification of Headache disorders. *Cephalgia* 2004;24:1-195.
2. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictor for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62:788-90.
3. Young WB, Silberstein SD. Occipital nerve stimulation for primary headaches. *J Neurosurg Sci* 2012;56(4):307-312.
4. 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(8):1254-1266.
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
6. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K 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. *Cephalgia* 2012;32(16):1165-79. PMID: 23034698
7. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalgia* 2011;31(3):271-85. PMID:20861241
8. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag FG et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine [abstract PO47]. *Cephalgia* 2009; 29(1s1):30.