

# **ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA ENXAQUECA PEDIÁTRICA E HEBIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

## **RESUMO**

**Background:** A migrânea é classificada como uma cefaléia primária comum. Tem importância para crianças e adolescentes pois a prevalência nessas duas faixas-etárias é de muita relevância. Tendo acentuação de frequência durante a idade escolar e a adolescência. O tratamento da enxaqueca nessa população tem o objetivo de rápido alívio da cefaleia com o mínimo de efeitos adversos.

**Objetivo:** Avaliação crítica por meio de uma revisão sistemática, de artigos que abordam tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para o tratamento de migrânea em crianças e adolescentes.

**Métodos:** nesta revisão sistemática foram pesquisados artigos na base de dados Medline (PubMed). Os critérios de inclusão aplicados foram: (1) População de crianças e adolescentes com idades entre 0-18 anos; (2) Estudos em Inglês e Português; (3) Estudos com abordagem de tratamento; (4) Estudos do tipo ensaio clínico. A pesquisa dos dados foi feita em julho de 2019.

**Resultados:** Foram resgatados um total de 634 trabalhos. Destes, 265 foram selecionados pelo título. Após a leitura dos resumos, 33 artigos foram selecionados e 14 foram incluídos na análise desta revisão sistemática. Dentre as opções farmacológica diversas drogas foram analisadas: Almotriptano mostrou melhora significativa após 2 horas para 15-17 anos, porém não demonstrou melhora significativa para 12-14 anos. Por outro lado, o Rizatriptano mostrou-se efetivo em doses de 5 e 10mg. A combinação de Sumatriptano com Naproxeno sódico manifestou-se satisfatório em 2 artigos incluídos nesta revisão com três diferentes doses : 10/60mg, 30/180mg, 85/500mg. Também foram encontrados artigos relatando o uso de Sumatriptano nasal em spray(5mg e 10mg), havendo melhora em doses específicas dependendo da idade. O uso do Sumatriptano de administração oral, o Zolmitriptan nasal em spray e o Eletriptano revelaram-se não significativos. Dentre as abordagens não-farmacológicas, o

treinamento autogênico com feedback termal relatou diminuição no tempo dos episódios de enxaqueca de maneira significativa em três diferentes tempos: ao final do tratamento, após 1 mês e após 6 meses. A técnica de compressão das artérias temporais superficiais por um dispositivo, mostrou-se efetiva após 3 à 5 minutos. E na utilização do Adormecimento como tratamento houve melhora significativa.

**Conclusão:** Dentre os tratamentos farmacológicos, a classe dos triptanos foi a abordada em todos os artigos incluídos. Entretanto, nem todos os fármacos foram efetivos. Medicamentos como o Almotriptano, Rizatriptano, Sumatriptano nasal em spray e o Sumatriptano associado ao Naproxeno sódico mostraram-se efetivos. Entretanto, o Sumatriptano de administração por via oral, o Eletriptano e o Zolmitriptano nasal em spray não demonstraram eficácia terapêutica na população estudada. Por outro lado, as três abordagens não-farmacológicas avaliadas nesta revisão (Tratamento autogênico com Feedback termal, Compressão das artérias temporais superficiais por um dispositivo e o Adormecimento) mostraram-se efetivas.

**Palavras - chave:** Migrânea, Cefaleia, Adolescentes, Crianças, Pediatria, Hebiatria.

## INTRODUÇÃO

A migrânea, de acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias - 3ª edição (ICHD-3), é uma cefaleia primária comum, que em crianças e adolescentes (menores de 18 anos) é mais frequentemente caracterizada pela presença de dor bilateral, na região frontotemporal, e crises com duração de 2 a 72 horas [1]. A prevalência de enxaqueca, de acordo com a faixa etária, é em torno de 1% a 3% em pré-escolares, de 4% a 11% em crianças em idade escolar e de 8% a 23% em adolescentes.[2] Sendo que no período da pré-adolescência esse tipo de cefaleia afeta de maneira equivalente ambos os sexos. Entretanto, torna-se mais prevalente nas meninas após a menarca [3]. A ocorrência de enxaqueca pode estar associada a outros sintomas como náusea, vômito, parestesia, ataxia, fotofobia e fonofobia, fatores que também podem contribuir

para o comprometimento do bom desenvolvimento escolar, social e familiar que muitas vezes afeta os pacientes portadores de enxaqueca.[4]

O objetivo do tratamento da enxaqueca na população pediátrica consiste no rápido alívio da cefaleia com o mínimo de efeitos colaterais.[6] Dessa forma, existem diferentes opções de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos que podem ser utilizadas de acordo com os sintomas do paciente e as preferências dele e de sua família. [7]

Em relação às alternativas farmacológicas, a primeira linha de terapia consiste no uso de analgésicos como o Ibuprofeno e Acetaminofeno. De forma geral, o primeiro tem uma melhor resposta e efeito mais prolongado, sendo o último apenas indicado como segunda linha de tratamento para aqueles que apresentarem contraindicação aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Além disso, em casos de enxaqueca moderada a severa outra classe de drogas, como os triptanos pode ser utilizada no tratamento.[6][7][8].Segundo a revista alemã, DGneurologie(DGN), os medicamentos utilizados por adultos para o tratamento de migrânea não são recomendados para as crianças e adolescentes pois têm potencial para causar danos. Sendo assim, o manejo da enxaqueca na população pediátrica apresenta algumas limitações relacionadas à idade, uma vez que poucos ensaios clínicos randomizados para tratamento agudo e preventivo são feitos nessa população. Somado a esse fator, crianças e adolescentes apresentam uma alta taxa de resposta ao placebo dificultando a análise dos estudos que são conduzidos. [8].

Dentre as medidas não-farmacológicas pode-se citar, o repouso em ambiente com pouca luminosidade, compressa de água fria nas têmporas [4], terapia cognitivo-comportamental, biofeedback, higiene do sono e nutrição adequada. Lewis et al., 2005, relatou que um terço das crianças reportaram a ingestão de algum tipo de alimento atuando como gatilho para a ocorrência de enxaqueca, demonstrando que opções não-farmacológicas podem ser efetivas no tratamento da migrânea.[6] [7]

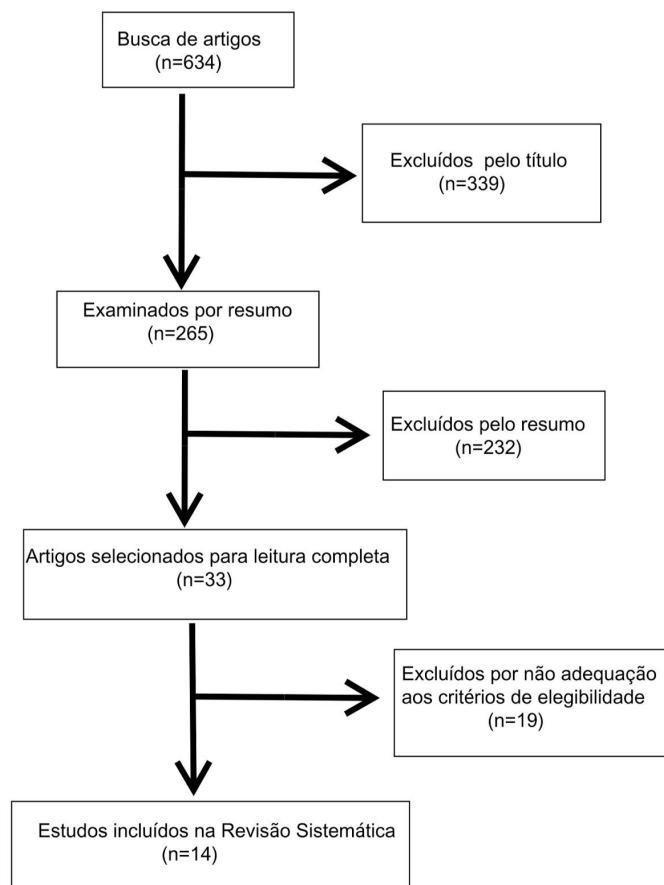
O objetivo deste estudo é comparar a eficácia de tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos na melhora do quadro de enxaqueca em crianças e adolescentes.

## MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa na base de dados Medline (PubMed) em que foi utilizada a seguinte estratégia de busca: [Child (OR teenager OR Teen OR Adolescent OR infant OR preschool OR youth)] AND [headache (OR migraine)] AND [Therapeutic (OR therapy OR treatment)]”. A última busca realizada foi em julho de 2019.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: (1) População de crianças e adolescentes com idades entre 0-18 anos; (2) Estudos em Inglês e Português; (3) Estudos com abordagem de tratamento; (4) Estudos do tipo ensaio clínico.

Os critérios de exclusão foram: (1) Estudos abordando população de adultos; (2) Estudos em idiomas diferentes de inglês ou português; (3) Estudos com abordagem de tratamento na emergência hospitalar; (4) Estudos sobre tratamento profilático da enxaqueca pediátrica; (5) Estudos com foco em outros aspectos da enxaqueca pediátrica; (6) Estudos que abordavam outros tipos de cefaleias, diferente da migrânea.



## RESULTADOS

Foram resgatados um total de 634 trabalhos. Destes, 265 foram selecionados pelo título. Após a leitura dos resumos, 33 artigos foram selecionados e 14 foram incluídos na análise desta revisão sistemática. Esta revisão avaliou dois tipos de abordagem terapêutica: farmacológica e não farmacológica. Dentre a primeira citada os artigos utilizaram como intervenção os fármacos: Almotriptano, Eletriptano, Rizatriptano, Sumatriptano/Naproxeno sódico, Sumatriptano nasal em spray, Sumatriptano de administração oral, Zolmitriptan e Zolpidem. Por outro lado, dentre as abordagens não farmacológicas há: treinamento autogênico com feedback termal, compressão das artérias temporais superficiais e adormecimento.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

#### Almotriptano

Linder et al (2008) avaliaram a eficácia e a tolerância de almotriptano oral (6.25 mg, 12.5 mg e 25 mg) comparado ao placebo em uma população de adolescentes com idades entre 12 e 17 anos. O estudo demonstrou que as três doses do fármaco estavam associadas a um significativo alívio da dor após duas horas da administração da droga, comparado ao placebo nos adolescentes de 15 a 17 anos. Entretanto, nos pacientes com idade entre 12 e 14 anos, as três diferentes doses de almotriptano não resultaram em diferença significativa quando comparado ao placebo, em relação ao alívio da dor após duas horas da administração da droga. [9]

#### Eletriptano

Winner et al (2007) analisaram a eficácia e a tolerância de eletriptano 40 mg comparado ao placebo em um população de adolescentes com idade entre 12 e 17 anos. O desfecho principal avaliado foi a redução da intensidade da dor da enxaqueca de severa ou moderada para baixa ou ausência de dor em duas horas após a administração do medicamento. Contudo, o estudo não encontrou diferença significativa entre o eletriptano 40 mg e placebo.[10]

### Rizatriptano

Ahonen et al (2004) avaliaram a eficácia de rizatriptano doses de 5 mg e 10 mg, em 96 pacientes com idades entre 6 e 17 anos. O estudo encontrou como resultado uma melhora da enxaqueca, em pelo menos dois graus na escala de dor, após duas horas da administração do rizatriptano em mais de 70% dos pacientes que fizeram uso da droga, quando comparado a 36% de melhora no grupo placebo nas mesmas condições.[11]

Hewitt et al (2013) avaliaram a tolerância e a eficácia do rizatriptano de 5 mg e 10 mg por 12 meses em 606 adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos. Os pacientes poderiam tratar até 8 crises de enxaqueca tanto leve, moderada ou severa dentro de um mês, por 12 meses, sendo que apenas uma dose do rizatriptano era permitida dentro de um período de 24h. A ausência de dor após duas horas de administração do medicamento foi reportada por 46.3% dos pacientes. Além disso, 70.1% reportou melhora da dor da enxaqueca em duas horas após a administração do medicamento, em mais de 50% das enxaquecas tratadas com a droga do estudo.[12]

### Sumatriptano/Naproxeno sódico

Derosier et al (2012) compararam o uso de sumatriptano/naproxeno de doses de 10/60mg, 30/180mg, 85/500mg com o placebo para o tratamento de enxaqueca em uma população de adolescentes com idade de 12 a 17 anos. O desfecho principal analisado foi a porcentagem de indivíduos sem dor em duas horas, a qual foi de 29%, 27%, 24% e 10% para as doses de sumatriptano/naproxeno de 10/60mg, 30/180mg, 85/500 mg e placebo, respectivamente ( $p=0.003$ ). [13]

Winner et al (2015) avaliaram por meio de um estudo multicêntrico, randomizado e placebo - controlado a eficácia de sumatriptano/naproxeno sódico (85/500 mg) no tratamento de enxaqueca em adolescentes de 12 a 17 anos. O estudo demonstrou que 37% dos indivíduos do grupo intervenção apresentaram ausência de dor após duas horas do uso da droga, quando comparado a 18% no grupo placebo ( $p= 0.0038$ ). [14]

### Sumatriptano nasal em spray

A abordagem realizada por Winner, P.,(2000), apresenta como intervenção a utilização de Sumatriptan spray nasal com doses de 5mg, 10mg e 20mg em 653 adolescentes (12-17anos) com diagnóstico de migrânea compatível com o critério IHS. Trata-se de um ensaio-clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O alívio da migrânea após 1 hora foi apenas significativo para as doses de 10 e 20mg, se comparadas ao placebo( $p < 0.05$ ). Já após 2 horas, a posologia de 5mg apresentou melhora significativamente estatística quando comparada ao placebo( $p < 0.05$ ). Assim como a dose de 20mg de Sumatriptan em spray nasal apresentou melhora com  $p$  significativo( $p = 0.059$ ). Outro dado importante apresentado no artigo foi : os pacientes com idade de 12 à 14 anos apresentaram melhores respostas com as doses mais baixas, diferentemente do grupo mais velho(15 à 17 anos) que relatou melhores resultados com o uso da dose de 20mg.[15]

Natarajan et al (2004) avaliaram a tolerância a longo prazo e a eficácia de sumatriptano spray nasal de 20 mg em pacientes adolescentes com enxaqueca (idades de 12 a 17 anos). De 4334 enxaquecas tratadas, 43% apresentou melhora após 1h da administração de sumatriptano nasal de 20 mg e 59% das enxaquecas apresentou melhora após 2h. Ausência de enxaqueca foi reportada em 22% dos casos após 1h da administração da droga e em 44% após 2h da administração do fármaco.[16]

Ahonen et al (2004) avaliaram a eficácia de sumatriptano nasal (10 mg e 20 mg) em uma população de crianças e adolescentes de 8 a 17 anos diagnosticados com enxaqueca. O estudo demonstrou que 67% dos pacientes que fizeram uso de sumatriptano apresentaram alívio da dor em pelo menos dois pontos na escala de dor, após duas horas da administração do medicamento, comparado a 38% no grupo placebo ( $p = 0.001$ ). Entretanto, no que se refere à ausência de dor em 1h e 2h após a administração do medicamento, não foi encontrada diferença significativa entre sumatriptano nasal e placebo.[17]

### Sumatriptano

Hamalainen et al (1997) avaliaram a eficácia de sumatriptano de administração oral (50 mg e 100 mg) comparado ao placebo, em uma população de 23 crianças e adolescentes com idade entre 8 e 16 anos. Após 2 horas, 7 das 23 crianças tiveram redução de 50% da intensidade da dor após o uso de sumatriptano e 5 após o uso de placebo (p = não significativo). A enxaqueca desapareceu completamente após a administração de sumatriptano em 5 crianças e em 2 crianças após o placebo (p = não significativo).[18]

### Zolmitriptan spray nasal

O artigo de Rother, D. A., (2006), comparou o uso de Zolmitriptan com três posologias diferentes (2.5, 5 e 10mg) com o uso de placebo em 850 adolescentes(12-17 anos) de várias nacionalidades( Estadunidenses, canadenses, irlandeses, alemães e britânicos).Trata-se de um ensaio-clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Apesar de ter demonstrado que o Zolmitriptan foi bem tolerado nos adolescentes,ao final do estudo, não foi encontrada melhora significativa no uso do fármaco após 2 horas se comparada ao uso do placebo em nenhuma das três doses.[19]

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

### Treinamento autogênico com feedback termal

Por outro lado, Labbe, E.E.,1994, comparou o uso de Feedback termal associado ao treinamento autogênico com a lista de espera para tratamento de migrânea em 46 crianças e adolescentes( sendo que apenas 30 foram acompanhadas até o final) que apresentavam pelo menos 2 episódios de migrânea por mês por meio de um ensaio-clínico randomizado. Para o grupo controle foi designado que fizessem anotações quando apresentassem migrânea. Já o grupo da intervenção realizou o treinamento autogênico(método de relaxamento não induzido essencial para tratamento de estresse e transtornos psicossomáticos) em uma temperatura de 76°F( 24,4°C) e houveram ligações 1 mês e 6 meses após o tratamento para seguimento. Como resultado para duração da episódios foi de 5.87 antes do início do tratamento para 2.0 ao final do



tratamento; 0.30 após 1 mês; e 0.30 após 6 meses no grupo da intervenção. E de 3.92 no início; 3.71 ao final do tratamento; 5.10 após 1 mês; e 4.80 após 6 meses no grupo controle. Apresentando significância estatística( $p<.02$ ).[20]

#### Compressão das artérias temporais superficiais por um dispositivo

Cianchetti et al (2010) avaliaram a eficácia da compressão por 3 a 5 minutos das artérias temporais superficiais, simultaneamente, por um dispositivo que deveria ser colocado sobre as artérias temporais superficiais, ao nível do arco zigomático em frente ao hélice da orelha a fim de produzir um bloqueio ou melhora da enxaqueca, em crianças e adolescentes com idades entre 8 e 17 anos e diagnosticados com enxaqueca. O dispositivo deveria ser aplicado no local descrito logo no início do quadro de enxaqueca. 24 pacientes completaram o estudo e 17 reportaram melhora no bloqueio ou redução da intensidade da enxaqueca com o uso do dispositivo. Contudo, na maioria dos casos os ataques bloqueados eram de leve ou moderada intensidade. Houve diminuição significativa no uso de drogas para controle da dor após o uso do dispositivo ( $p<0.0001$ ).[21]

#### Adormecimento

Aaltonen et al (2000) analisaram a proporção de crises de enxaqueca que se resolveria com o paciente indo dormir. Um total de 133 pacientes com idades entre 4 e 17 anos participaram do estudo e 999 crises de enxaqueca foram avaliadas, sendo que 32.9% dos episódios de enxaqueca foram resolvidos com o adormecimento do paciente. A frequência do adormecimento durante uma crise de enxaqueca foi mais frequente em pacientes menores de 8 anos comparado a pacientes mais velhos ( $p<0.0001$ ).[22]

## **DISCUSSÃO**

A enxaqueca é uma cefaleia que possui uma prevalência significativa na população de crianças e adolescentes e por se tratar de uma doença multifatorial diferentes opções de tratamento encontram-se disponíveis.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática analisaram tanto abordagens farmacológicas, quanto não farmacológicas em relação ao tratamento de enxaqueca de crianças e adolescentes. No que se refere ao tratamento farmacológico, todos os artigos incluídos avaliaram drogas da classe dos triptanos. O Almotriptano demonstrou eficácia terapêutica no alívio da dor apenas na população de adolescentes com idade entre 15 e 17 anos [9]. Em dois estudos analisados, o Rizatriptano demonstrou melhora significativa da enxaqueca em duas horas, quando comparado ao placebo [11;12]. O Sumatriptano nasal em spray, por sua vez, foi avaliado por três estudos incluídos nesta revisão e todos demonstraram alívio da dor da migrânea nas doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg. [15;16;17]. Além dessas drogas, a combinação de Sumatriptano/Naproxeno sódico apresentou resultados em que a porcentagem de indivíduos sem dor em duas horas foi significativamente superior ao placebo, para a população de adolescentes de 12 a 17 anos [13;14]. Entretanto, o Sumatriptano de administração oral não apresentou resultados significativos de melhora da dor da enxaqueca quando comparado ao placebo [18]. O Eletriptano e o Zolmitriptan nasal em spray também não apresentaram diferença significativa comparado ao placebo no tratamento da enxaqueca em adolescentes de 12 a 17 anos [10;19].

Em relação à abordagem não-farmacológica, o treinamento autogênico com feedback termal, o qual consiste em um método de relaxamento, mostrou-se efetivo na redução da duração do quadro de enxaqueca logo após 1 mês do início do tratamento [20]. Outro estudo avaliou a compressão das artérias temporais superficiais por um dispositivo para o bloqueio ou melhora da enxaqueca. Nesse estudo, 17 dos 24 pacientes que o completaram reportaram que em quadros leves a moderados o uso do dispositivo promoveu bloqueio ou redução da intensidade da enxaqueca [21]. Além disso, houve diminuição significativa no uso de drogas para controle da dor após o uso do dispositivo ( $p < 0.0001$ ). Por fim, outro artigo apontou que 32.9% dos episódios de enxaqueca avaliados no estudo foram resolvidos com o adormecimento do paciente, sem a necessidade de uso de medicamentos [22].

## **CONCLUSÃO**

A maioria das abordagens farmacológicas analisadas demonstrou significativa eficácia terapêutica, sobretudo na população acima de 12 anos. Contudo, todas as opções não

farmacológicas mostraram-se eficazes e portanto poderiam ser consideradas alternativas no tratamento da enxaqueca de crianças e adolescentes.

## REFERÊNCIAS

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) **The International Classification of Headache Disorders**. 3ª edição. *Cephalalgia*. 2018
- [2] Gunner, K.B.;Smith, H.D. **Practice Guideline for Diagnosis and Management of Migraine Headaches in Children and Adolescents: Part one**. *J Pediatr Health Care*. 21, 327-332. Set/Out 2007.
- [3] Wannmacher, Lenita. **Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova**.ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº8 Brasília, Julho de 2004
- [4] Gherpelli, José Dias.**Tratamento das cefaléias**.*J Pediatr (Rio J)* 2002;78(Supl.1):s3-s8
- [5] Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. **Recomendações para o tratamento profilático da migrânea**.*Arq. Neuro-Psiquiatr*. vol.60 no.1 São Paulo Mar. 2002
- [6] Khrizman, M., & Pakalnis, A. (2018). **Management of Pediatric Migraine: Current Therapies**. *Pediatric Annals*, 47(2), e55–e60. doi:10.3928/19382359-20180129-02
- [7] Gunner, K.B.; Smith, H.D.; Ferguson, L.E. **Practice Guideline for Diagnosis and Management of Migraine Headaches in Children and Adolescents: Part Two**. *J Pediatr Health Care*. 22, 52-59. 2008.
- [8] Termine, C.; Ferri, M.; Balottin, U. **Acute treatment of migraine in children and adolescents**. *Functional Neurology*. 23(2): 63-69. 2008.
- [9] Linder, S.L. et al. **Efficacy and Tolerability of Almotriptan in Adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Headache*. 48:1326-1336. 2008.

- [10] Winner, P. et al. **Eletriptan for the Acute Treatment of Migraine in Adolescents: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.** *Headache*. 47:511-518. 2007.
- [11] Ahonen, K. et al. **A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children.** *Neurology*; 67:1135-1140. 2006.
- [12] Hewitt, D.J. et al. **Long-Term Open-Label Safety Study of Rizatriptan Acute Treatment in Pediatric Migraineurs.** *Headache*; 53:104-117. 2013
- [13] Derosier, F.J. et al. **Randomized Trial of Sumatriptan and Naproxen Sodium Combination in Adolescent Migraine.** *Pediatrics*; 129:1411-1420. 2012.
- [14] Winner, P.; Linder, S.; Hershey, A.D. et al. **Consistency of Response to Sumatriptan/Naproxen Sodium in a Randomized Placebo-Controlled, Cross-Over Study for the Acute Treatment of Migraine in Adolescence.** *Headache*; 55:519-528. 2015.
- [15] Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. **A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents.** *Pediatrics*. 2000;106(5):989–997.
- [16] Natarajan, S. et al. **Long-Term Tolerability of Sumatriptan Nasal Spray in Adolescent Patients with Migraine.** *Headache*;44:969-977. 2004.
- [17] Ahonen, K. et al. **Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial.** *Neurology*;62:883-887. 2004
- [18] Hamalainen, M.L.; Hoppu, K.; Santavuori, P. **Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study.** *Neurology*; 48:1100-1103.1997.
- [19] Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW; **Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine.** Adolescent Migraine Steering Committee *Pediatrics*. 2007; 120(2):390–396.

[20] Labbé EE. **Treatment of childhood migraine with autogenic training and skin temperature biofeedback: a component analysis.** *Headache*. 1995;35(1):10–13

[21] Cianchetti, C. et al. **Compression of Superficial Temporal Arteries by a Handmade Device: a simple way to block or attenuate migraine attacks in children and adolescents.** *J Child Neurol*. 2010; 25:67-70.

[22] Aaltonen, K.; Hamalainen, M.L.; Koppu, K. **Migraine attacks and sleep in children.** *Cephalalgia*. 2000, 20:580-584