



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

**ESTIMULAÇÕES CEREBRAIS NÃO INVASIVAS NA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE
INDIVÍDUOS COM MIGRÂNEA**

RECIFE | 2016

LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

**ESTIMULAÇÕES CEREBRAIS NÃO INVASIVAS NA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO
DE INDIVÍDUOS COM MIGRÂNEA**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: instrumentação e intervenção fisioterapêutica

Orientadora:

Profª Drª Kátia Karina do Monte Silva

Coorientadora:

Profª Drª Maria das Graças Rodrigues de Araújo

RECIFE | 2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

N244e Nascimento, Livia Shirahige Gomes do.
Estimulações cerebrais não invasivas na avaliação e tratamento de indivíduos com Migrânea / Livia Shirahige Gomes do Nascimento. – 2016. 221 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Transtorno de Enxaqueca. 2. Cefaleia. 3. Estimulação Magnética Transcraniana. 4. Estimulação Transcraniana por corrente Contínua. 5. Fisioterapia. I. Silva, Kátia Karina do Monte. (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-262)

“ESTIMULAÇÕES CEREBRAIS NÃO INVASIVAS NA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM MIGRÂNEA”.

LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

APROVADA EM: 12/07/2016

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. KÁTIA KARINA DO MONTE SILVA

COORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARIA DAS GRAÇAS RODRIGUES DE ARAÚJO

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF^a. DR^a. DANIELLA ARAÚJO DE OLIVEIRA – FISIOTERAPIA/UFPE

PROF^o. DR. PEDRO AUGUSTO SAMPAIO ROCHA FILHO – NEUROPSIQUIATRIA/UFPE

PROF^o. DR. FRANCISCO NEUTON DE OLIVEIRA MAGALHÃES – NEUROCIRURGIA/SES

Visto e permitida à impressão

Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE

Dedico a presente dissertação ao meu bom Deus, que me deu a vida e proporcionou todas as experiências vividas até hoje. A meus pais e irmãos, nada que eu tenha conquistado aconteceria sem a existência de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus, soberano e eterno, que me permitiu realizar mais um sonho. Que esteve sempre presente, concedendo sabedoria, graça e misericórdia necessárias para que eu prosseguisse. O Senhor é maravilhoso, conselheiro, Deus forte, Pai da Eternidade, príncipe da paz. Nada poderia/poderei fazer sem Ti.

À minha melhor amiga, companheira, protetora, irmã e mãe, Conceição Keiko Shirahige. Este trabalho é fruto da sua renúncia diária, da sua dedicação, do seu cuidado e do seu amor. Tenho muito orgulho de ser sua filha e amo-te cada dia mais.

Ao meu pai, Jaciel Gomes do Nascimento, que me ensinou a importância da dedicação aos estudos e ao trabalho. Sua história de vida inspira a muitos, além de revelar a força e o caráter que o senhor tem.

Aos meus queridos irmãos, Gabriela e Emanuel, que enchem as nossas vidas de cor e alegria. Que, tão inocentemente, batalham pela vida e nos ensinam que viver é mais simples do que se imagina. A Esther Melo, que tão de perto vivenciou as minhas dores e decepções. Que você continue sendo esta serva de Deus, fiel a Sua Palavra, independente de onde estiver.

Aos meus familiares, pelo acolhimento e por muitas vezes compreenderem minha ausência. Agradeço em especial minhas avós Elisabete Queiroz, Alice Senhorinha e Fumi Shirahige pelos conselhos e palavras de encorajamento.

À professora Kátia Monte-Silva, por sua generosidade em ensinar aos seus alunos sem reservas. Você é um grande exemplo de líder, orientadora, esposa e mãe. Obrigada por todos os ensinamentos, a confiança e o apoio que você tem me dado durante os anos do mestrado. Espero que nossa amizade continue e que Deus a retribua/recompense a cada dia mais.

À professora Maria das Graças Rodrigues de Araújo, que me ensinou o prazer de pesquisar. Obrigada por compartilhar da sua sabedoria, amizade e carinho, que tanto tem me ajudado. Sou muito feliz por ter conhecido a senhora, que me ensina valores e conhecimentos que vão além da ciência. Pode contar sempre comigo para o que precisar.

Aos professores Andrea Lemos Bezerra e Abrahão Fontes Baptista, por todas as considerações e sugestões dadas na pré-banca. Com certeza foram muito edificadoras no processo de finalização dos artigos e da dissertação.

Aos professores membros da banca examinadora, Daniella Araújo, Pedro Moreira e Neuton Magalhães. Obrigada pela presença e pelas considerações realizadas. Vossas sugestões foram imprescindíveis para o aprimoramento e finalização da presente dissertação.

Agradeço sinceramente ao professor Abelardo de Farias, por ter nos ajudado em todos os diagnósticos dos voluntários, com profissionalismo e dedicação.

Agradeço também a todos os professores que contribuíram em minha formação. Em especial a Elisângela Ferreira, Nadir Maria, Divani, Delma e Dilma Ferreira. Vocês foram minhas primeiras professoras e acenderam em mim a vontade de estudar e pesquisar, não poderia esquecer-me de cada uma.

A todos os voluntários que tão generosamente se dispuseram a participar desta pesquisa, minha gratidão e respeito. Seus gestos de confiança e entrega, devem ser memorados e reconhecidos.

Não poderia deixar de agradecer aos meus queridos amigos e companheiros diários do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA). Juntos, somos um grupo forte e coeso que tem crescido cada vez mais no saber científico e, acima de tudo, como seres humanos, dispostos a marcar e transformar o nosso país.

A todos os alunos de iniciação científica. Em especial a Fernanda Nogueira, que tem sido minha parceira em todas as etapas desta pesquisa. Juntas, enveredamos por um desafio novo e desconhecido, e você enfrentou com coragem e responsabilidade em todos os momentos.

Ao acadêmico Rodrigo Brito, que participou de grande parte das etapas de seleção e diagnóstico dos voluntários, com compromisso e respeito. A Marina Berenguer, pelo companheirismo, principalmente no início do mestrado. Por fim, a aluna Thamyris Bosford, por seus conselhos e por ajudar, com palavras de ânimo e conforto em momentos difíceis.

Aos mestrandos e doutorandos do LANA, reitero meu respeito e admiração pelas reuniões e discussões científicas edificantes. Agradeço em especial a Adriana Baltar, uma jovem cientista nata, além de ser altruísta e guerreira, um porto seguro para todos os membros do LANA. A Déborah Marques, que sempre emociona a todos com suas palavras sábias, calorosas e aconchegantes.

Agradeço também a Sérgio Rocha, por sua generosidade em compartilhar comigo seus conhecimentos, seu projeto e por toda a ajuda na análise e escrita dos resultados. A Plínio Luna, por seus “abraços terapêuticos”, suas mensagens de reflexão, fé e ânimo que nos mantém confortados e confiantes. A Mannaly Mendonça, pelo auxílio nas coletas e pela disponibilidade em ajudar ao próximo, sem pedir retorno.

Agradeço também às meninas que me cederam a casa delas como meu refúgio e segundo lar, Bárbara Pedrosa e Amanda Cardoso. Vocês se tornaram pessoas muito especiais pra mim, desejo muito sucesso daqui pra frente nas suas vidas e que possamos nos encontrar em breve. Thyciane Mendonça, uma grande

amiga que Deus deu. Apesar de te aperrear e tirar tua paciência a maioria das vezes, sou feliz por ter te conhecido e espero cultivar tua amizade por longos dias.

A Lorena Melo, que tem me ensinado a ser uma pessoa melhor. Você é uma pessoa rara, de coração enorme, competência e coragem. Agradeço por todas as lágrimas conjuntas e risos compartilhados. Vivemos intensamente o que está lá em Romanos 12:15 “Alegrai-vos com os que se alegram; e chorai com os que choram”. Tenho por você imenso apreço e admiração.

A Adriana Ribeiro, por seus sábios conselhos e sua generosidade. Obrigada pela mão amiga e pelo companheirismo em todo esse tempo. A Mayara Campêlo, pela sua idoneidade e honestidade, por não abandonar seus valores independentemente do que aconteça.

Aos irmãos da Igreja Batista Maranata, pelas orações e pelo acolhimento nestes seis anos de convivência. Em especial, aos componentes do Grupo Ichthus que tem me ensinado a ser uma cristã melhor e mais temente a Deus. Ao pastor Luiz Carlos e a Missionária Késia, pelo apoio, amizade e companheirismo. Os senhores são uma benção de Deus para as nossas vidas.

Aos colegas da 6ª turma de mestrado de Fisioterapia, pela troca de conhecimento e boas lembranças vivenciadas. Às minhas companheiras da turma 80, Camila Andrade, Mafra Oliveira e Vivianne Bastos, por não terem se esquecido de mim apesar do tempo e das circunstâncias.

Aos meus queridos Hermano Henrique, Paulo Roberto e Thaís Machado, por provarem que a distância não podem separar grandes amigos.

Aos funcionários do departamento de fisioterapia da UFPE, principalmente a Niége Melo, Maria do Carmo e Lindalva Ferreira, pela paciência e disponibilidade em ajudar a todos nós, discentes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo fomento mensal, agradeço solenemente.

*"[Eu] Pensava que nós seguíamos caminhos já feitos, mas
parece que não os há. O nosso ir faz o caminho".*

C.S. Lewis

RESUMO

A presente dissertação consiste em dois estudos que se propõem a compreender o padrão de atividade elétrica cortical de indivíduos migranosos (quando comparado à de indivíduos com outros tipos de cefaleia e saudáveis – estudo 1) e a qualidade da evidência do uso da estimulação cerebral não invasiva (ECNI) para o controle da dor de pacientes com migrânea (estudo 2). No primeiro estudo, os indivíduos foram submetidos a avaliações da excitabilidade do córtex visual e motor, no período interictal, antes e imediatamente após a estimulação visual por padrão reverso (EVPR). A resposta da excitabilidade do córtex motor foi realizada através das medidas de: (i) limiar motor de repouso (LMR), (ii) inibição e facilitação intracortical e (iii) amplitude do potencial evocado motor (PEM). A resposta da excitabilidade do córtex visual foi avaliada pela determinação do limiar de fosfeno (LF). A EVPR consistiu em um padrão quadriculado, alternando 600 vezes a uma frequência de 3,1 Hz. Durante a estimulação, foi avaliado o potencial evocado visual (PEV) a fim de observar se houve ou não habituação em cada indivíduo. Para garantir o mascaramento dos avaliadores, após as avaliações os indivíduos foram classificados em três grupos: (i) GM - migrânea; (ii) GOC - outros tipos de cefaleia e (iii) GS- saudável. Tal classificação foi feita de acordo com três diagnósticos concordantes: (i) avaliação clínica por um neurologista, (ii) avaliação segundo os critérios da *International Classification of Headache Disorders*, e (iii) de acordo com as respostas do diário de cefaleia, durante um mês. Dos 59 indivíduos incluídos no estudo, 25 foram classificados nos grupos GM, 23 no GOC e 11 no GS. Não houve diferença intergrupo quanto às características antropométricas e comportamentais, exceto para as variáveis inerentes à cefaleia. Também não houve diferença intergrupos antes e após a EVPR, em relação às medidas de excitabilidade cortical visual e motora. Detectou-se apenas uma redução significativa do LF após a estimulação, no GM ($Z=-3,545$, $p=0,001$) e GOC ($Z=-3,608$, $p=0,000$). Não houve diferença em relação às medidas de PEV intra e intergrupos. Em relação à ocorrência de habituação em cada grupo, não houve diferença entre grupos ($X^2=0,739$; $p=0,691$). Desta forma, conclui-se que indivíduos com migrânea e com outras cefaleias apresentam aumento na excitabilidade do córtex visual após a EVPR. Pode-se inferir também que a ocorrência de déficit de habituação pode não estar associada exclusivamente aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea. O segundo estudo foi uma revisão sistemática com metanálise em que se incluiu artigos (sem restrição linguística) das seguintes bases de dados: Medline, LILACS, CINAHL, Scopus, Web of Science e CENTRAL. Ao total, oito ensaios clínicos foram incluídos na análise quantitativa (153 migranosos submetidos ao protocolo real de ECNI e 143 à estimulação fictícia). Quatro estudos investigaram os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e quatro, os efeitos da estimulação magnética transcraniana (EMT). Não foi encontrado resultado significativo na metanálise de efeitos das ECNI para intensidade da dor (tamanho do efeito – $TE=-0,61$; $p=0,11$), número de crises ($TE=-0,44$; $p=0,22$) e ingesta de medicamento ($TE=-0,57$; $p=0,08$). Ao considerar apenas os efeitos da ETCC, foi encontrada uma redução significativa para todas as variáveis de controle da dor (intensidade da dor: $TE=-0,91$, $p=0,04$; número de crises: $TE=-0,75$, $p=0,004$; ingesta de medicamento: $TE=-0,64$; $p=0,03$). Cefaleia e sonolência foram os efeitos adversos mais reportados durante ou após a aplicação das ECNI, sem diferença significativa de ocorrência em relação à estimulação fictícia, exceto para a cefaleia (*odds ratio*=3,55; $p=0,02$). A qualidade da evidência atual acerca do uso da ECNI no controle da dor de indivíduos com migrânea apresenta-se baixa ou muito baixa, e sugere que as ECNI não são efetivas quanto ao tratamento da migrânea. Contudo, a análise por subgrupo demonstra que a ETCC possui efeito de moderado a alto,

e desta forma, pode ser uma alternativa não farmacológica promissora para o controle da dor, principalmente para a redução de ingesta medicamentosa.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos de Enxaqueca. Cefaleia. Estimulação magnética transcraniana. Estimulação transcraniana por corrente contínua. Fisioterapia.

ABSTRACT

The present dissertation was composed by two studies that aimed to understand what is the pattern of cortical electrical activity of individuals with migraine (study 1) and to evaluate the body of evidence of NIBS treatment for pain control in migraineurs (study 2). In the first study, the volunteers were submitted to an evaluation of motor and visual cortical excitability (before and immediately after visual stimulation), realized in interictal period. Motor cortical excitability was measured by: (i) resting motor threshold (RMT); (ii) intracortical inhibition and facilitation; (iii) motor evoked potential (MEP). Visual cortex excitability was evaluated by phosphene threshold (PT) assessment. Visual stimulation consisted of a checkerboard pattern, reversed for 600 times at a frequency of 3.1 Hz. During visual stimulation, the visual evoked potential (VEP) was measured, in order to evaluate the occurrence of habituation for each individual. After evaluation, subjects were classified into the groups, performed according to agreement of diagnoses in three steps: (i) evaluation by a neurologist (for clinical diagnosis); (ii) evaluation by *International Classification of Headache Disorders* criteria; (iii) evaluation by headache diary responses, filled in one month. The 59 included volunteers were classified in the groups: MG - migraine (n=25); OHG - other types of headache (n=23) and HG - healthy subjects (n=11). There was not intergroup difference in anthropometric and behavioral characteristics, except for variables related to headache. There were no differences between groups before and after stimulation regarding to measures of visual or motor cortical excitability. However, it was observed a decrease of PT after stimulation in MG ($Z=-3.545$, $p=0.001$) and OHG ($Z=-3.608$, $p=0.000$). There was not difference in VEP measures within or between groups. Regarding to habituation occurrence in each group, there was not found difference ($X^2=0.739$; $p=0.691$). Thus, individuals with migraine and other types of headache have an increase of visual cortex excitability after visual stimulation. We can also infer that the lack of habituation cannot be associated exclusively to the physiological mechanisms of migraine. The study two was a systematic review of clinical trials. The literature search comprised the following databases: MEDLINE, LILACS, CINAHL, Scopus, Web of Science and CENTRAL, with no language restriction. Eight studies were included in quantitative analysis (153 migraineurs submitted to the NIBS and 143 to sham stimulation). Four studies investigated tDCS effects and four TMS effects. It was not found significant results in the overall effect meta-analysis (tDCS and TMS effects) for pain intensity (SMD=-0.61; $p=0.11$), number of attacks (SMD=-0.44; $p=0.22$) and painkiller intake (SMD=-0.57; $p=0.08$). In subgroup analysis, it was found a significant decrease for all pain control measures (pain intensity: SMD=-0.91, $p=0.04$; frequency of attacks: SMD=-0.75, $p=0.004$; painkiller intake: SMD=-0.64; $p=0.03$), only for tDCS. Headache and sleepiness were the most reported adverse effects during or after NIBS application, without difference in relation to sham stimulation (except to headache in sensitivity analysis (odds ratio=3.55; $p=0.02$). Therefore, quality of evidence in relation to NIBS treatment on pain control for migraineurs still remains low or very low. Perhaps NIBS are not effective for migraine treatment. However, subgroup analysis suggests that tDCS have moderate to high effect, with moderate level of recommendation. These results may indicate that tDCS could be a promising nonpharmacological approach for pain control, mainly for painkiller intake reduction.

KEYWORDS: Migraine disorders. Headache. Transcranial magnetic stimulation. Transcranial direct current stimulation. Physical therapy modalities.

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Tabela 1. Tabela de caracterização da amostra.....136

Tabela 2. Medidas de excitabilidade do córtex visual e motor antes e após a estimulação visual por padrão reverso.....137

Tabela 3. Medidas de potencial evocado visual em cada grupo.....138

ESTUDO 2

Table 1. Eligibility criteria for considering articles for the review.....165

Table 2. Characteristics of the patients at baseline.....166

Table 3a. Characteristics of the included studies.....169

Table 3b. Characteristics of the included studies (continuation).....171

Table 4. Characteristics of the tDCS protocol of the included studies.....176

Table 5. Characteristics of the rTMS protocol of the included studies.....177

LISTA DE ILUSTRAÇÕES (FIGURAS E QUADROS)

DISSERTAÇÃO

Figura 1 - Estudos relacionados às cefaleias, publicados no período entre 2005-2015.....	31
Figura 2 - Prevalência da migrânea nos Estados Unidos.....	32
Figura 3 - Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.....	38
Figura 4 - Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana por pulso pareado sobre a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal.....	46
Figura 5 - Desenho representativo de uma onda de potencial evocado visual.....	55
Figura 6 - Delineamento metodológico do estudo 1.....	71
Figura 7 - Níveis de progesterona e estrógeno em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais e em mulheres com o ciclo menstrual natural.....	76
Figura 8 - Avaliação do córtex visual através do limiar de fosfeno.....	77
Figura 9 - Avaliação do córtex motor primário com o estimulador magnético transcraniano.....	79
Figura 10 - Avaliação do córtex visual através do potencial evocado visual....	81
Figura 11 - Delineamento metodológico do estudo 2.....	88
Quadro 1 - Critérios de diagnóstico da terceira edição da classificação internacional de cefaleia (ICHD-III).....	34
Quadro 2 - Estudos prévios que avaliaram o LM em indivíduos com migrânea.....	41
Quadro 3 - Estudos prévios que avaliaram FIC e IIC em indivíduos com migrânea.....	48
Quadro 4 - Estudos prévios que avaliaram LF em indivíduos com migrânea.....	51

Quadro 5 - Principais achados dos estudos que aplicaram as estimulações cerebrais não invasivas para o tratamento profilático ou abortivo de indivíduos com migrânea.....	61
--	----

ESTUDO 1

Figura 1 - Delineamento metodológico do estudo.....	133
Figura 2 - Fluxograma amostral do estudo.....	134
Figura 3A - Percentagem de indivíduos que habituaram e não habituaram em cada grupo.....	135
Figura 3B - Variação do limiar de fosfeno (LF) antes e após a estimulação visual em cada subgrupo.....	135
Figura 3C - Variação de potencial evocado motor (PEM) antes e após a estimulação visual, entre os subgrupos.....	135

ESTUDO 2

Figure 1 - PRISMA flow diagram.....	178
Figure 2 - Risk of bias summary.....	179
Figure 3 - Pain intensity meta-analyses.....	180
Figure 4 - Frequency of migraine attacks meta-analyses.....	181
Figure 5 - Painkiller intake meta-analyses.....	182
Figure 6 - Adverse effects meta-analyses for headache.....	183
Figure 7 - Adverse effects meta-analyses for sleepiness.....	184
Figure 8 - Recommendation and quality of evidence assessment for pain control outcomes performed by GRADE profiler.....	185
Figure 9 - Recommendation and quality of evidence assessment for adverse effect outcomes performed by GRADE profile.....	186

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μV	microvolt
AgCl	cloreto de prata
BAI	inventário de ansiedade de Beck
BDI	inventário de depressão de Beck
C3	córtex parietal, segundo o sistema de marcação 10/20
Ca^{++}	cálcio
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.</i>
cm	centímetros
DeCS	<i>Descriptors in Health Sciences</i>
DM	diferença média
EC	ensaio clínico controlado
ECNI	estimulação cerebral não-invasiva
EEG	eletroencefalografia
EMT	estimulação magnética transcraniana
EMT-p	estimulação magnética transcraniana de pulso único
EMT-pp	estimulação magnética transcraniana de pulso pareado
EMTr	estimulação magnética transcraniana repetitiva
ENC	estudo não-controlado
ETCC	estimulação transcraniana por corrente contínua
EVA	escala visual analógica
FIC	facilitação intracortical
Fz	Córtex frontal, segundo o sistema de marcação 10/20

GABA	ácido γ-aminobutírico
GM-H	grupo de indivíduos com migrânea que habituaram
GM-NH	grupo de indivíduos com migrânea que não habituaram
GOC-H	grupo de indivíduos com outras cefaleias que habituaram
GOC-NH	grupo de indivíduos com outras cefaleias que não habituaram
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
GS-H	grupo de indivíduos saudáveis que habituaram
GS-NH	grupo de indivíduos saudáveis que não habituaram
Hz	Hertz
I ²	índice de heterogeneidade
ICHD-III	<i>International classification of headache disorders</i>
IIC	inibição intracortical
IIE	intervalo interestímulos
ISCEV	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
KΩ	<i>kiloohms</i>
kA	<i>kiloampéres</i>
kV	<i>kilovolts</i>
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LF	limiar de fosfeno
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LM	limiar motor
LMA	limiar motor ativo
LMR	limiar motor de repouso
MA	migrânea com aura
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>medical subheadings</i>
MHF	migrânea hemiplégica familiar

MID	<i>minimal important difference</i>
mm	milímetro
MM	migrânea menstrual
ms	milissegundos
MsA	migrânea sem aura
mV	milivolts
n1-p1	diferença de potencial pico-a-pico entre os componentes N1 e P1
NIBS	<i>noninvasive brain stimulation</i>
NSAID	<i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
Oz	Córtex occipital, segundo o sistema de marcação 10/20
p1-n2	diferença de potencial pico-a-pico entre os componentes P1 e N2
PEM	potencial evocado motor
PEST	<i>parameter estimation by sequential testing</i>
PEV	potencial evocado visual
PID	primeiro interósseo dorsal
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
Reflexo-H	Reflexo de Hoffman
SD	<i>Standard deviation</i>
SENIAM	<i>Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles</i>
SMD	<i>standard mean deviation</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	Tesla
TCLE	termo de consentimento livre esclarecido
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TMS	<i>transcranial magnetic stimulation</i>

UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USF	Unidade de Saúde da Família
V	<i>Volts</i>
V1	<i>visual cortex</i>
VAS	<i>visual analogue scale</i>
VS	voluntários saudáveis
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	21
2 INTRODUÇÃO	25
3 REVISÃO DA LITERATURA	29
3.1 CEFALÉIAS	29
3.2 MIGRÂNEA	31
3.3 MÉTODOS NÃO INVASIVOS PARA A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS.....	36
3.4 TRATAMENTO DA MIGRÂNEA	57
4 HIPÓTESES.....	66
4.1 HIPÓTESE DO ESTUDO 1	66
4.2 HIPÓTESE DO ESTUDO 2	66
5 OBJETIVOS.....	67
5.1 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO 1.....	67
5.2 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO 2.....	67
6 MÉTODOS	69
6.1 ESTUDO 1 - EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL POR PADRÃO REVERSO SOBRE A ATIVIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS.....	69
6.2 ESTUDO 2 - EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA NO CONTROLE DA DOR DE PACIENTES MIGRANOSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	86
7 RESULTADOS	93
7.1 ARTIGO ORIGINAL 1 – “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL POR PADRÃO REVERSO SOBRE A ATIVIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS”	93
7.2 ARTIGO ORIGINAL 2 – “EFFICACY OF NONINVASIVE BRAIN STIMULATION ON PAIN CONTROL IN MIGRAINE PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”	93
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
Referências	97
APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL	112
APÊNDICE B – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	139
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	186
APÊNDICE D - FICHA DE AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL	189
APÊNDICE E – FICHA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	193
APÊNDICE F – FICHA DE DIAGNÓSTICO SEGUNDO OS CRITÉRIOS DA ICHD-III195	
APÊNDICE G – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	197

APÊNDICE H – FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	201
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	207
ANEXO B– APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIAL	208
ANEXO C - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	209
ANEXO D - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	210
ANEXO E - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	211
ANEXO F - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	212
ANEXO G - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	213
ANEXO H - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	214
ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	215
ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	216
ANEXO K - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	217
ANEXO L - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO.....	218
ANEXO N – DIÁRIO DE CEFALÉIA.....	221

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está vinculada a linha de pesquisa “estudo da aplicabilidade de técnicas de estimulação cerebral na reabilitação de pacientes neurológicos” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados nesta linha de pesquisa têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes com disfunções neurológicas e (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia. A presente dissertação enquadra-se no primeiro e segundo tópicos, uma vez que se propôs a verificar qual a melhor medida para avaliar alterações na atividade elétrica cortical de indivíduos migranosos, além de avaliar a qualidade da evidência das estimulações cerebrais não invasivas no tratamento da migrânea.

A proposta do estudo surgiu pela necessidade de compreender qual o padrão de atividade elétrica cortical de indivíduos migranosos e qual seria a melhor ferramenta (dentre as estimulações cerebrais não invasivas) para o tratamento profilático e abortivo da migrânea.

A pesquisa foi realizada em dois estudos. No primeiro estudo a atividade elétrica cortical dos indivíduos migranosos foi avaliada por três técnicas não invasivas (estimulação magnética transcraniana de pulso único, estimulação magnética transcraniana de pulso pareado, eletroencefalografia) e comparada à atividade elétrica cortical de indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. O segundo estudo trata-se de uma revisão sistemática com

metanálise, no qual foi possível avaliar a qualidade da evidência de ensaios clínicos que usaram técnicas de estimulações cerebrais não invasivas para o controle da dor de indivíduos com migrânea com e/ou sem aura e migrânea crônica.

Os dados obtidos com este estudo serão apresentados em formato de artigo original, atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Fisioterapia da UFPE.

Pode-se citar como contribuições da presente dissertação: (i) a elaboração de um artigo original intitulado *“Efeitos da estimulação visual por padrão reverso sobre a atividade cortical de indivíduos migranosos”* a ser submetido ao jornal *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para área 21 da CAPES, fator de impacto: 3,097); e (ii) a realização de uma revisão sistemática intitulada *“Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis”* submetida ao jornal *Headache: The Journal of Head and Face Pain* (qualis B1 para área 21 da CAPES, fator de impacto: 2,578).

Além disso, as seguintes atividades técnicas e contribuições científicas foram realizadas pela aluna ao longo do período do mestrado:

- (i) Coorientação da aluna do curso de graduação em Fisioterapia da UFPE, Marcela da Gama (Recife/Janeiro 2016 - ANEXO C);
- (ii) Coorientação do aluno do curso de graduação em Fisioterapia da UFPE Raphael Pereira (Recife/Janeiro 2016 - ANEXO D);

- (iii) Publicação do artigo *“Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial.”* – *Developmental Rehabilitation Journal*, v. 10, p. 1-8, 2016 (ANEXO E);
- (iv) Elaboração do pôster premiado no XXIII Simpósio sobre o cérebro da UFPE (Recife/Dezembro 2015 - ANEXO F), intitulado *“Efeitos da estimulação visual sobre o córtex motor e visual em pacientes com migrânea”*;
- (v) Participação no curso de *“Elaboração e apresentação de tese e dissertação conforme as normas da ABNT”* (Recife/Novembro 2015 - ANEXO G)
- (vi) Apresentação oral na III Jornada de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife/Outubro 2015 - ANEXO H)
- (vii) Publicação do artigo *“Associação entre força muscular e sensibilidade plantar em pacientes diabéticos: um estudo transversal”* – revista Saúde e Pesquisa, v. 8, p. 525-532, 2015 (ANEXO I);
- (viii) Apresentação do pôster *“Neuromodulação e treinamento de marcha com pistas visuais na Doença de Parkinson”* – resumo publicado nos Anais do 3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Belo Horizonte/Outubro 2014 - ANEXO J);
- (ix) Participação como membro da comissão científica no 3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Belo Horizonte/Outubro 2014 - ANEXO K);
- (x) Elaboração do pôster no VI Simpósio Internacional de Neuromodulação (São Paulo/Agosto 2014), intitulado *“Alteração no limiar motor de repouso em pacientes com doença de Parkinson: um estudo comparativo com sujeitos*

saudáveis” – resumo publicado nos Anais do VI Simpósio Internacional de Neuromodulação, 2014 (ANEXO L);

(xi) Publicação do artigo *“Alterações posturais da coluna vertebral em indivíduos jovens universitários: análise por biofotogrametria computadorizada”* – revista Saúde e Pesquisa, v. 7, p. 191-198, 2014 (ANEXO M).

2 INTRODUÇÃO

A migrânea, também conhecida como enxaqueca, é considerada uma cefaleia primária, comum e incapacitante. Possui como características principais localização unilateral, pulsatilidade, intensidade moderada a grave, agravamento por atividade física de rotina, podendo estar associada a náuseas, fonofobia e fotofobia (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, 2013; LEVIN, 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a migrânea é a 19ª causa de incapacidade mundial. Com uma prevalência de 14,1%, também pode ser considerada a 3ª doença mais comum no mundo, tanto em homens, quanto em mulheres (STEINER ; STOVNER & BIRBECK, 2013). Trata-se de uma doença mais prevalente em mulheres, principalmente no período reprodutivo, ou seja, de 25 a 55 anos (BRIXNER, 2007; LIPTON & BIGAL, 2007). Além da sua alta prevalência, tem sido observado o impacto desta doença na qualidade de vida e funcionalidade de migranosos (HOLROYD *et al.*, 2007).

A terapia medicamentosa tem sido o principal método utilizado visando tanto o tratamento durante a crise (abortivo), quanto à prevenção (profilático) da migrânea. Dentre os principais medicamentos utilizados, pode-se citar: triptanos, derivados de ergotamina, anti-inflamatórios não esteroidais e opióides (MARMURA ; SILBERSTEIN & SCHWEDT, 2015). Porém, a eficácia da terapia farmacológica pode variar consideravelmente (SMITHERMAN *et al.*, 2011). Além disso, os efeitos colaterais das drogas são frequentemente preocupantes (SILBERSTEIN *et al.*, 2007). O uso excessivo de qualquer classe de medicamentos (isolada ou combinada com analgésicos) no

tratamento de cefaleias primárias pode gerar resistência à terapia medicamentosa (ABRAMS, 2013). Logo, torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas para o tratamento da migrânea.

Dentre as terapias não farmacológicas para o tratamento da migrânea, pode-se citar as estimulações cerebrais não invasivas (ECNI). Trata-se de ferramentas não invasivas, indolores e de fácil aplicação, utilizadas com o intuito de modular a atividade elétrica de áreas corticais (HUMMEL & COHEN, 2006; THICKBROOM & MASTAGLIA, 2009).

Diversos estudos têm sido desenvolvidos para observar os efeitos da ECNI no tratamento abortivo (BHOLA *et al.*, 2015) e profilático da migrânea (ANTAL *et al.*, 2011; MISRA ; KALITA & BHOI, 2012; ROCHA *et al.*, 2015), porém os resultados destas pesquisas têm sido controversos. Uns observaram efeitos positivos, citando redução da intensidade ou frequência das crises (BRIGHINA *et al.*, 2004; CLARKE *et al.*, 2006; LIPTON *et al.*, 2010; ROCHA *et al.*, 2015), enquanto outros estudos relataram resultados indiferentes ou negativos (TEEPKER *et al.*, 2009; ANTAL *et al.*, 2011; ODOBESCU *et al.*, 2011; CONFORTO *et al.*, 2014). Pode-se supor que tal heterogeneidade de resultados se deve a diferenças entre os protocolos realizados nos estudos, principalmente no que concerne ao tempo de estimulação e à área-alvo estimulada (MAGIS ; JENSEN & SCHOENEN, 2012).

Com o objetivo de sumarizar os efeitos da ECNI no controle da dor de indivíduos migranosos, diversas revisões da literatura foram desenvolvidas (BARTSCH ; PAEMELEIRE & GOADSBY, 2009; MAGIS ; JENSEN & SCHOENEN, 2012; BRIGHINA ; COSENTINO & FIERRO, 2013; JURGENS & LEONE, 2013; SCHOENEN *et al.*, 2016; ZHU & MARMURA, 2016). Contudo,

vale ressaltar que ainda não há uma revisão sistemática que objetive avaliar a qualidade da evidência dos estudos que se propuseram a utilizar as estimulações cerebrais não invasivas para o controle da dor nesta população.

Outro motivo a ser considerado para os resultados divergentes dos estudos pode ser o fato de a fisiopatologia da migrânea ainda não estar completamente esclarecida. Alguns autores têm observado uma hiperexcitabilidade do córtex visual em migranosos (AURORA *et al.*, 1998; GUNAYDIN *et al.*, 2006; BRIGO *et al.*, 2012), enquanto outros afirmam uma hipoexcitabilidade do córtex visual (BOHOTIN *et al.*, 2002). Existe também uma hipótese de que haja um déficit de circuitos inibitórios em pacientes com migrânea (CHADAIDE *et al.*, 2007), além da possibilidade de haver um déficit de habituação a potenciais evocados em migranosos (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009; KALITA ; BHOI & MISRA, 2014). Outros autores, por sua vez, consideram que haja alterações na responsividade do sistema nervoso central em indivíduos com migrânea (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009; NGUYEN ; MCKENDRICK & VINGRYS, 2015).

Aumentar o conhecimento a respeito da fisiopatologia da migrânea facilitará a elaboração de protocolos terapêuticos mais direcionados e eficazes para esta população, como observado nos estudos de Viganò e colaboradores (2013) e Rocha e colaboradores (2015). Porém, estes estudos se detiveram a investigar um paradigma da migrânea, avaliando apenas o padrão de atividade elétrica do córtex visual ou a habituação a potenciais evocados dos voluntários. Além disso, os ensaios clínicos realizados por estes autores consistiam em amostras reduzidas, o que limita a extrapolação de seus dados.

Diante das lacunas supracitadas, o presente estudo se propôs a compreender o padrão de atividade elétrica cortical de indivíduos migranosos, a partir da avaliação do córtex visual e motor mediante uma estimulação visual. Pretendeu-se, também, analisar a qualidade da evidência das estimulações cerebrais não invasivas para o controle da dor de pacientes com migrânea.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura objetiva abordar de maneira clara alguns dos principais temas abordados nessa dissertação.

3.1 CEFALÉIAS

A cefaleia é um sintoma universal, sem distinção social, reportado desde o período do Egito antigo (BAPTISTA *et al.*, 2003). O papiro de Ebers, datado aproximadamente entre 1536-1534 a.C. (período do reinado de Amenophis I) e publicado em 1875 em Leipzig pelo egiptólogo George Ebers, relata propostas terapêuticas para o sintoma chamado *ges-tep* (dor em uma metade da cabeça) (BAPTISTA *et al.*, 2003).

De acordo com a OMS, apesar da sua alta prevalência e incapacidade, as cefaleias tendem a não serem reconhecidas, sendo sub-diagnosticadas e sub-tratadas. Além disto, os custos financeiros para a sociedade devido à perda de produtividade são enormes, maiores que os gastos de cuidados de saúde com dor de cabeça (ORGANIZATION, 2011).

No Brasil, foi observado que a prevalência média de dor de cabeça é semelhante à de outros países. A incapacidade relacionada à cefaleia é maior no sexo feminino, em indivíduos com migrânea, em indivíduos com crises mais frequentes (≥ 15 dias por mês), e naqueles com dor de cabeça severa (QUEIROZ & SILVA JUNIOR, 2015).

Um estudo epidemiológico recente, realizado por Torres e colaboradores (2015) investigou as principais queixas de 478 voluntários que procuraram os serviços das Unidades de Saúde da Família (USF) em Recife - PE. Como resultado, foi observado que cerca de 10,4% dos voluntários avaliados haviam

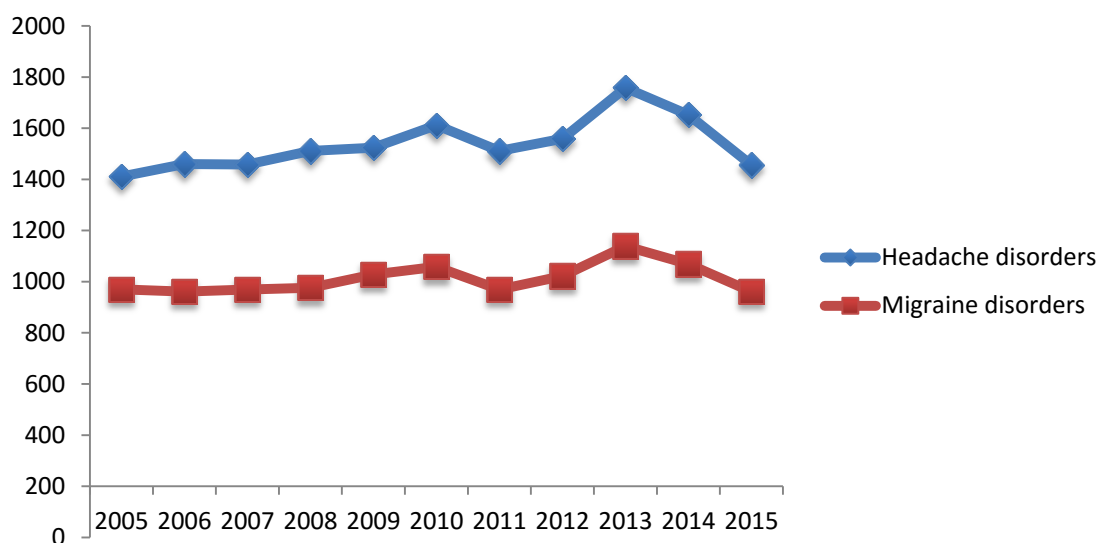
procurado o serviço público local devido a alguma crise de cefaleia, sendo esta considerada uma das principais razões de procura às USF em Recife.

Em 2013, a sociedade internacional de cefaleia organizou a terceira edição da classificação internacional de cefaleia, versão beta (do inglês *International Classification of Headache Disorders, 3th edition, beta version – ICHD-III*). Em sua primeira versão, esta classificação foi traduzida em 22 idiomas e facilitou a prática clínica, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos multicêntricos (FREEDOM, 2015) ao possibilitar uma forma mais objetiva e padronizada de classificar os diversos tipos de cefaleia.

A terceira versão continua com os mesmos objetivos das versões anteriores e possibilita a classificação de cefaleias primárias (migrânea, cefaleia tipo tensional, cefaleias trigemino-autônômicas, entre outras) e cefaleias secundárias (cefaleia atribuída ao traumatismo crânio encefálico, à perturbação vascular craniana ou cervical, a perturbação intracraniana não-vascular, entre outras) (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, 2013).

Segundo uma busca realizada em 2016 na base de dados MEDLINE, nos últimos 10 anos, foram publicados mais de 16000 artigos na área das cefaleias, e 11000 artigos relacionados à migrânea (Figura 1). Estes índices ressaltam a importância da investigação dessas desordens neurológicas na comunidade científica. Nesta revisão de literatura, serão apresentados tópicos mais aprofundados apenas da migrânea, por ser a principal disfunção abordada nesta dissertação.

Figura 1 - Estudos relacionados às cefaleias, publicados no período entre 2005-2015.



Nota: os descritores de assunto utilizados “migraine disorders” e “headache disorders” foram previamente pesquisados segundo a ferramenta MeSH (do inglês *Medical Subheadings*). Esta busca foi realizada na MEDLINE, via PubMed às 14:42 do dia 24/05/2016. Fonte: o autor.

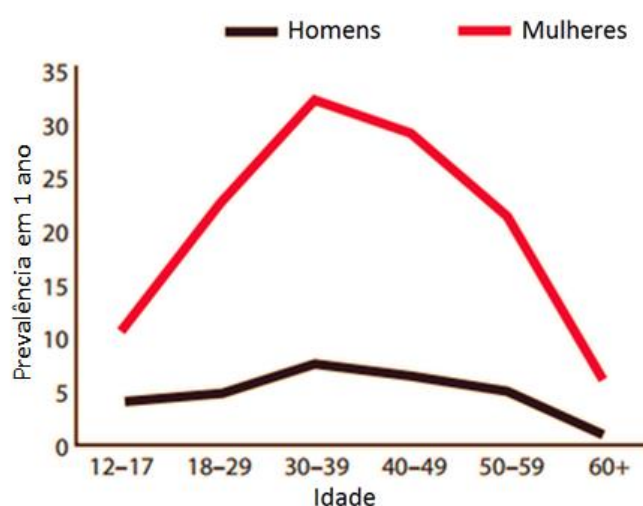
3.2 MIGRÂNEA

A migrânea, popularmente conhecida como enxaqueca, possui como características principais localização unilateral, pulsatilidade, intensidade moderada a grave, agravamento por atividade física de rotina, podendo estar associada a náuseas, e/ou fonofobia e fotofobia (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, 2013; LEVIN, 2013). Crises de migrânea podem ser desencadeadas por fatores que variam para cada pessoa e podem incluir: fatores ambientais (estresse, cheiros, mudanças climáticas, ruídos), certos tipos de alimentos, abstinência de cafeína ou álcool, fatores hormonais (principalmente na migrânea menstrual), entre outros (LIPTON & SILBERSTEIN, 2015). Nos tópicos subsequentes, serão abordadas questões mais específicas acerca desta disfunção.

3.2.1 EPIDEMIOLOGIA

A migrânea é considerada como uma cefaleia primária, comum e incapacitante. Trata-se de uma doença mais prevalente em mulheres, principalmente no período reprodutivo (BRIXNER, 2007; LIPTON & BIGAL, 2007) (Figura 2). Uma possível razão para a predominância da migrânea em mulheres pode ser devido a um desequilíbrio hormonal (ARUMUGAM & PARTHASARATHY, 2015).

Figura 2 - Prevalência da migrânea nos Estados Unidos.



Nota-se que há uma maior prevalência da migrânea em mulheres jovens, com pico dos 30-39 anos. Adaptado de: Brixner, 2007.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011), a migrânea é a 19ª causa de incapacidade no mundo. Com uma prevalência de 14,1%, também pode ser considerada a 3ª doença mais comum no mundo, tanto em homens, quanto em mulheres (STEINER ; STOVNER & BIRBECK, 2013). Foi reportado que mais da metade dos migranosos relatam comprometimento grave ou

necessitam de repouso durante as suas dores de cabeça (LIPTON *et al.*, 2007).

Em um estudo transversal recente realizado com a população italiana, foi observado que o custo direto total referente a tratamentos medicamentosos, consultas clínicas, hospitalizações e diagnóstico pode chegar a mais de €1.400 por pessoa (BERRA *et al.*, 2015). Além disso, de forma indireta, podem existir custos ainda mais alarmantes.

Uma pesquisa recente observou que devido às crises de migrânea, a população estudada chegou a perder aproximadamente 35 dias de trabalho ou escola ao ano (BERRA *et al.*, 2015). Estes dados reforçam a importância da elaboração de estudos que visam compreender a fisiopatologia da migrânea e que se proponham a estudar métodos profiláticos e abortivos mais eficazes para esta doença.

3.2.2 DIAGNÓSTICO

De maneira geral, a migrânea pode ser classificada como episódica ou crônica. Em ambas as classificações, há subtipos de migrânea conhecidos por: migrânea com aura (CID - G43.1) e migrânea sem aura (CID - G43.0) (LEVIN, 2013). As características de cada subtipo, de acordo com os critérios de diagnóstico da ICHD-III, podem ser observadas no quadro 1. Vale ressaltar que existem outros subtipos de migrânea que não serão abordados de forma mais específica nesta dissertação, devido a sua raridade (por exemplo, migrânea hemiplégica familiar) ou dificuldade de estabelecimento de diagnóstico (por exemplo, migrânea menstrual).

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico da terceira edição da classificação internacional de cefaleia (ICHD-III) (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, 2013)

Tipo de migrânea	Critérios de diagnóstico
Migrânea sem aura	A. Pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios de B a D. B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada com sucesso). C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes: - Localização unilateral - Pulsátil - Dor moderada a grave - Agravamento por atividade física de rotina ou seu evitamento (ex.: deambular ou subir escadas) D. Durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes: - Náusea e/ou vômitos - Fotofobia e fonofobia E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-III beta * Pelo menos cinco episódios são obrigatórios. Indivíduos que satisfazem os outros critérios, que tiveram menos de cinco episódios, devem ser classificados como <i>Provável Migrânea Sem Aura</i>.
Migrânea com aura	A. Pelo menos dois episódios preenchem os critérios de B e C. B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis: - Visual - Sensitivo - Fala e/ou linguagem - Motor - Tronco cerebral - Retiniano C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes: - Pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em cinco ou mais minutos, e/ou dois ou mais sintomas aparecem sucessivamente - Cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos - Pelo menos um sintoma de aura é unilateral - A aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleia D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-III beta e foi

	excluída a possibilidade de ter ocorrido um acidente isquêmico transitório. * Muitos doentes que têm episódios de migrânea com aura, têm também episódios sem aura, pelo que devem ser codificados como: <i>Migrânea Com Aura</i> e <i>Migrânea Sem Aura</i>.
Migrânea crônica	A. Cefaleia (idêntica à cefaleia do tipo tensão e/ou à da migrânea) em ≥ 15 dias por mês, durante > 3 meses e preenchendo os critérios B e C. B. Ocorrendo em um doente que tenha tido pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios B-D de <i>Migrânea sem aura</i> e/ou os critérios B e C de <i>Migrânea com aura</i>. C. Em ≥ 8 dias por mês durante > 3 meses, cumprindo algum dos seguintes: - Critérios C e D de <i>Migrânea sem aura</i> - Critérios B e C de <i>Migrânea com aura</i> - Descrita pelo doente como enxaqueca no início e aliviada pelo triptano ou ergotamínico D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-III beta

Para o diagnóstico correto da migrânea, é importante uma detalhada e completa avaliação clínica. Quando esta é realizada, diários de cefaleia podem ser utilizados (não obrigatoriamente) para excluir outras possibilidades de diagnóstico (VETVIK *et al.*, 2015).

3.2.3 FISIOPATOLOGIA

Apesar da grande quantidade de artigos publicados buscando compreender a migrânea, a fisiopatologia desta doença ainda não está completamente esclarecida (BRIGO *et al.*, 2013). Alguns autores citam que a fisiopatologia da migrânea pode estar associada a diversos fatores genéticos (AZIMOVA *et al.*, 2013) e, dentre eles, ligados a disfunções mitocondriais (SPARACO *et al.*, 2006; STUART & GRIFFITHS, 2012).

A mitocôndria possui papel central na geração de energia, regulação de apoptose e controla da homeostase do cálcio (Ca^{++}) (SPARACO *et al.*, 2006). Uma vez que as mitocôndrias desempenham um papel no mecanismo primário

de captação de Ca^{++} na célula, uma disfunção nestas organelas pode gerar a hipersensibilidade à dor, alterações no padrão elétrico cortical, contribuindo ainda mais para o aumento da susceptibilidade da enxaqueca (SHAIK & GAN, 2015). Com o intuito de observar o padrão da atividade elétrica cortical de migranosos, diversos estudos utilizando estimulações cerebrais não invasivas têm sido desenvolvidos e serão abordados na próxima sessão.

3.3 MÉTODOS NÃO INVASIVOS PARA A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS

Como forma de entender os mecanismos fisiopatológicos da migrânea, a atividade elétrica cortical de migranosos tem sido avaliada, principalmente durante o período interictal, com o objetivo de guiar protocolos terapêuticos mais direcionados e eficazes para esta população (AMBROSINI *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2015). Para tais avaliações as ferramentas mais utilizadas entre os pesquisadores, têm sido a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a eletroencefalografia (EEG). Esta sessão se propõe a explicar os mecanismos de funcionamento destas ferramentas e relatar os achados de estudos que se propuseram a utilizar a EMT e o EEG como método avaliativo da migrânea.

3.3.1 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A estimulação magnética transcraniana foi introduzida à comunidade científica por Anthony Barker e colaboradores em 1985, pelo trabalho intitulado: *“Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex”*. Este estudo demonstrou que, pelos princípios do eletromagnetismo, através de um pulso único da EMT, pode-se induzir uma corrente iônica cortical (Figura 3), gerando

resposta motora do músculo que recebem os comandos da área estimulada (BARKER ; JALINOUS & FREESTON, 1985).

Por ser uma ferramenta não invasiva e devido à resposta motora cortical ser captada por eletrodos de superfícies, conectados a um eletromiógrafo, a EMT tornou-se uma das principais ferramentas utilizadas na pesquisa e na clínica para avaliar a integridade das vias motoras do trato corticoespinal (ROSSINI & ROSSI, 2007; GROPPA *et al.*, 2012). Outro ponto positivo desta técnica a ser ressaltado é a alta reprodutibilidade intra e interindividual das suas medidas (CACCHIO *et al.*, 2009).

Um estimulador magnético transcraniano é composto por uma bobina transdutora, ligada a um sistema de descarga de alta tensão (400 V- 3kV) e de alta corrente (4 - 20 kA) (JALINOUS, 1991). Para a EMT, o dispositivo é descarregado produzindo um forte campo magnético tempo-variável, perpendicular à bobina (Figura 3A). O campo magnético induzido pode atingir fortes picos de 1 - 2,5 Tesla, de curta duração (≤ 1 ms) (GROPPA *et al.*, 2012).

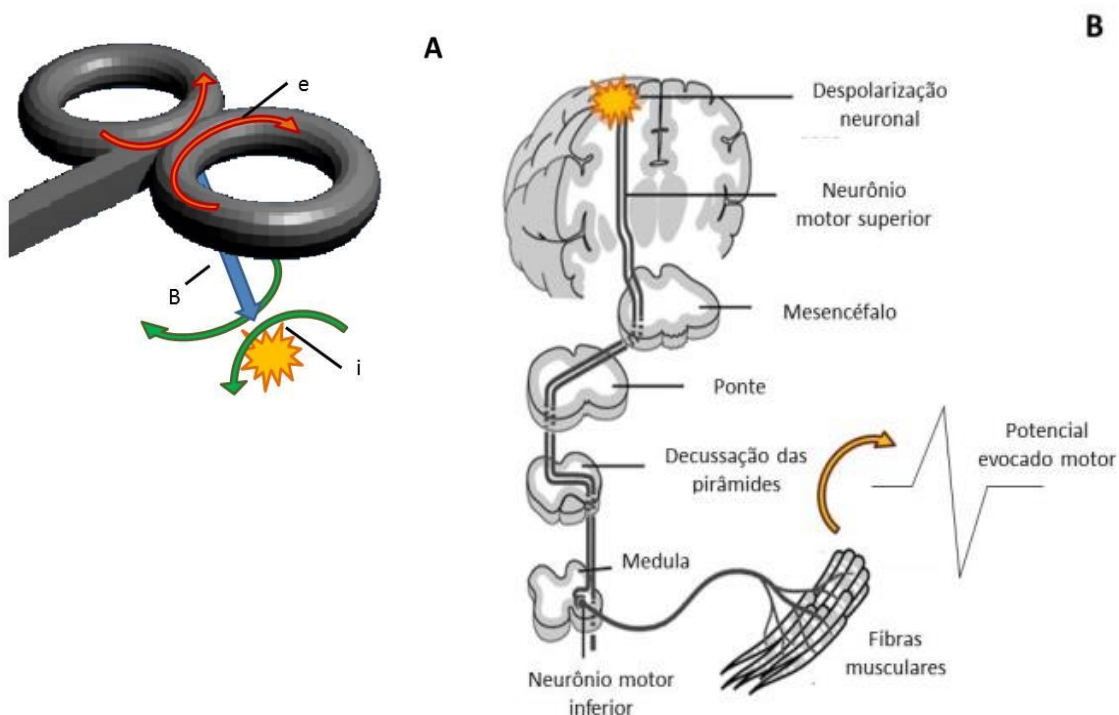
Este campo magnético é capaz de gerar uma corrente iônica (cerca de 100 mV/mm) de direção oposta ao campo elétrico da bobina, no tecido intracraniano (com profundidade de 1,5 - 2,0 cm abaixo do escalpo) (CONFORTO *et al.*, 2003; NAJIB *et al.*, 2011). Este fluxo de íons é forte o suficiente para despolarizar a membrana neuronal, gerando um potencial de ação (Figura 3B).

Este potencial de ação se propaga através de sinapses para outros neurônios ao longo do trato corticoespinal e do nervo periférico motor, resultando em uma resposta muscular, que pode ser mensurada como um potencial evocado motor (PEM) (GROPPA *et al.*, 2012). O PEM ocorre quando

a intensidade do estimulador é aplicada acima do limiar para despolarização da membrana (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003).

Atualmente, a EMT tem sido utilizada para avaliação de diversas áreas do sistema nervoso central como: cerebelo, córtex visual, córtex motor, entre outros (KREUZER *et al.*, 2011; HARDWICK ; LESAGE & MIAL, 2014; STRIGARO *et al.*, 2015). Podendo ser utilizada para avaliar a atividade elétrica cortical de indivíduos saudáveis e de pacientes com as mais variadas disfunções neurológicas (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003; BASHIR *et al.*, 2013).

Figura 3 - Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.



Legenda: e – campo elétrico na bobina do estimulador; B - campo magnético breve e intenso gerado perpendicular ao campo elétrico; i – campo iônico induzido pelo campo magnético dentro do córtex. A geração de um campo elétrico pelo capacitor do estimulador magnético transcraniano (Figura 3A) induz uma corrente iônica dentro do escalpo do indivíduo, esta corrente gera a despolarização neuronal na região localizada sob a bobina e,

consequentemente, a contração da musculatura alvo da estimulação (que pode ser captada por um eletromiógrafo), mensurada pelo potencial evocado motor. Fonte: o autor (Figura 3A); modificado de: Damjanov, 2000 (Figura 3B).

Para fins avaliativos, pode-se observar a resposta muscular de um indivíduo após a liberação de pulsos únicos da EMT (EMT-p), ou após a combinação de dois pulsos com intervalos interestímulo pré-determinados (EMT-pp). No caso de migranosos, têm-se utilizado ambos os parâmetros para avaliação da atividade elétrica cortical destes indivíduos. As principais medidas utilizadas nesse tipo de avaliação são: potencial evocado motor (PEM), limiar motor (LM), inibição intracortical (IIC) e facilitação intracortical (FIC). A seguir, serão abordados os conceitos de cada medida e os resultados de alguns estudos que utilizaram estas medidas como desfecho.

3.3.1.1 LIMIAR MOTOR

O limiar para a produção de um PEM reflete a excitabilidade de um núcleo central de neurônios, resultante da excitabilidade de neurônios individuais e a sua densidade local (HALLETT, 2007). Tecnicamente, o LM pode ser considerado como a mínima intensidade de saída do estimulador magnético necessária para evocar PEM no músculo alvo (ROSSINI *et al.*, 1994), quando pulsos únicos são liberados sobre a área do córtex motor correspondente (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003). Esta avaliação pode ser realizada com o músculo relaxado, chamado limiar motor de repouso (LMR) ou com uma leve contração muscular, denominado limiar motor ativo (LMA).

O primeiro procedimento para estimar o limiar motor foi proposto pela *International Federation of Clinical Neurophysiology*, em 1994. Segundo este

guideline, o LMR pode ser definido como a intensidade mínima de saída do estimulador magnético necessária para induzir PEM $\geq 50\mu\text{V}$ (amplitude pico-a-pico) em pelo menos cinco de 10 tentativas (ROSSINI *et al.*, 1994). Este ponto de corte de amplitude foi estipulado, pois abaixo disto fica muito difícil de distinguir a atividade elétrica muscular real de ruídos durante a aquisição do sinal eletromiográfico (ROSSINI *et al.*, 1994).

No caso do LMA, mensurado enquanto o indivíduo é orientado a realizar uma contração tônica do músculo alvo, o ponto de corte usual é de $200\mu\text{V}$, aplicado a fim de evitar que a atividade eletromiográfica decorrente da contração voluntária seja erroneamente classificada como PEM (GROPPA *et al.*, 2012).

Outro método utilizado para a avaliação do LM tem sido o parâmetro de estimativa por testes sequenciais (do inglês *Parameter Estimation by Sequential Testing – PEST*). Este método utiliza uma função para gerar um modelo que relacione a intensidade da saída do estimulador e a probabilidade de gerar um PEM. A cada tentativa, o modelo prevê uma intensidade com uma probabilidade de 50% de evocar um PEM. A partir das respostas encontradas, a intensidade é selecionada como a intensidade para o próximo pulso de EMT (GROPPA *et al.*, 2012). O *software* necessário para executar este algoritmo foi disponibilizado gratuitamente por Awiszus e Borckardt (*Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0: <http://www.clinicalresearcher.org/software>).

O primeiro estudo a avaliar o limiar motor em migranosos foi o de Maertens de Nordhout e colaboradores (1992). Estes autores encontraram um aumento do limiar motor no hemisfério que os indivíduos reportavam sensação dolorosa durante as crises, em relação ao hemisfério contralateral (DE

NOORDHOUT *et al.*, 1992). Além destes, outros estudos se propuseram a avaliar o LM de migranosos, com resultados distintos (Quadro 2).

Quadro 2 - Estudos prévios que avaliaram o limiar motor em indivíduos com migrânea

Autor/ano	Nº de participantes	Principal achado	Interpretação
AFRA <i>et al.</i> (1998)	25 MA; 33 MsA; 27 VS	Não houve diferença no LMR de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis. Aumento do LMA de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	Hipoexcitabilidade do córtex motor em migranosos
BETTUCCI <i>et al.</i> (1992)	10 MsA; 10 VS	Aumento do LMR de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	
DE NOORDHOUT <i>et al.</i> (1992)	12 MA; 10 MsA	Aumento do LMR no hemisfério cujos indivíduos reportavam ocorrer dor durante as crises.	
BOHOTIN <i>et al.</i> (2003)	13 MA; 24 MsA; 33 VS	Tendência a um aumento do LMR em indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis, porém sem significância estatística.	Sem diferença entre migranosos e VS
ANTAL <i>et al.</i> (2008)	13 MA; 13 VS		
AURORA ; AL-SAYEED and WELCH (1999)	9 MsA; 9 VS		
BADAWY and JACKSON (2012)	14 MA; 12 MsA; 19 VS	Não houve diferença no LMR/LMA de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	
BRIGHINA <i>et al.</i> (2002)	13 MA; 15 VS		
BRIGHINA <i>et al.</i> (2005)	9 MA;		

BRIGHINA et al. (2010)	8 VS 9 MA; 9 VS		
BRIGHINA et al. (2011)	18 MA; 18 VS		
CONTE et al. (2010)	19 MA; 18 MsA; 19 VS		
COSENTINO et al. (2011)	12 MA; 8 VS		
COSENTINO et al. (2014a)	22 MA; 20 MsA; 14 VS		
COSENTINO et al. (2014b)	48 MA; 66 MsA; 14 MC; 20 VS		
GUNAYDIN et al. (2006)	15 MA; 15 MsA; 31 VS		
MAIER et al. (2011)	15 MA; 15 MsA; 18 VS		
OZTURK et al. (2002)	20 MC; 20 MsA; 20 VS		
PIERELLI et al. (2013)	16 MsA; 15 VS		
SINIATCHKIN et al. (2007)	16 MsA; 15 VS		
VAN DER KAMP (1996)	10 MA; 10 MsA; 10 VS		
WERHAHN et al. (2000)	12 MA; 9 MHF; 17 VS		
KHEDR ; AHMED and MOHAMED (2006)	18 MA; 10 MsA; 20 VS	Diminuição do LMR de indivíduos migranosos, comparação com os saudáveis.	Hiperexcitabilidade do córtex motor em migranosos

Legenda: LMA – limiar motor ativo; LMR – limiar motor de repouso; MA – migrânea com aura; MC – migrânea crônica; MHF – migrânea hemiplégica familiar; MsA – migrânea sem aura; VS – voluntários saudáveis.

Em uma revisão sistemática recente, foi observado que indivíduos migranosos tendem a ter um aumento do limiar motor de repouso, em comparação com indivíduos saudáveis (PARKER *et al.*, 2016). Porém, resultados divergentes podem ser observados. Tais discrepâncias podem ser devido a diferenças metodológicas entre os estudos, como por exemplo: músculo alvo avaliado, protocolos que realizam avaliação com músculo em atividade ou em repouso, nível de atenção do voluntário durante as avaliações, entre outros motivos.

Outros desenhos de estudo também foram desenvolvidos a fim de avaliar o comportamento da atividade elétrica do córtex motor de migranosos, pela mensuração do LM, diante de privação visual ou estimulação visual. Conforto e colaboradores (2012) realizaram um estudo *crossover*, a fim de comparar as variações das medidas do córtex motor primário (LM, PEM, IIC) diante da privação de luz e da exposição à luz ambiental. Os autores encontraram um aumento significativo do LM após as duas intervenções em indivíduos migranosos. Contudo, esta medida não foi alterada em indivíduos saudáveis. A partir destes resultados, levantou-se a hipótese que uma menor estabilidade do limiar motor de indivíduos migranosos pode ser parcialmente responsável pelas controvérsias acerca da excitabilidade do córtex motor desta população (CONFORTO *et al.*, 2012).

3.3.1.2 POTENCIAL EVOCADO MOTOR

A interpretação clínica do exame da EMT está baseada na mensuração do tamanho (amplitude pico-a-pico ou área sob a curva) e a latência do PEM (GROPPA *et al.*, 2012). De maneira geral, esta medida reflete não apenas a integridade do trato corticoespinal, como também a excitabilidade do córtex motor e raízes nervosas, além da condução ao longo da via periférica motora até a fibra muscular (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003).

A amplitude de resposta do PEM pode variar bastante de acordo com a intensidade do estímulo magnético e do grau de contração muscular pré-estimulação (CONFORTO *et al.*, 2003). Outros fatores também podem ser responsáveis por uma resposta de PEM mais ou menos acentuada, como o grau de conectividade das áreas corticais durante o período de exame (FERRERI *et al.*, 2014), orientação da bobina do estimulador magnético transcraniano (BRASIL-NETO *et al.*, 1992; LAAKSO ; HIRATA & UGAWA, 2014), características individuais (como período menstrual e idade) (EISEN *et al.*, 1991; SMITH *et al.*, 2002) ou comportamentais (como ingestão de cafeína e privação de sono) (CERQUEIRA *et al.*, 2006; SCALISE *et al.*, 2006).

O estudo de Cosentino e colaboradores (2014b) observou uma mudança da amplitude de PEM de indivíduos migranosos em fases distintas da dor. Observou-se que indivíduos no período pré ictal (1-48 horas antes da crise de migrânea) apresentavam um aumento das amplitudes de PEM em resposta a uma estimulação excitatória de 5 Hz, enquanto que indivíduos nos períodos ictal (durante a crise) e pós ictal (1-48 horas depois da crise de migrânea) apresentavam uma diminuição das amplitudes de PEM em resposta ao mesmo protocolo de estimulação (COSENTINO *et al.*, 2014b). Estes achados

ressaltam a importância da fase da dor nas respostas a estímulos cerebrais não invasivos em migranosos.

Outros estudos tiveram como objetivo observar as respostas de PEM mediante intensidades crescentes de saída do estimulador. Esta variação de resposta pode ser representada por um gráfico denominado curva de recrutamento (COSENTINO ; FIERRO & BRIGHINA, 2014). Esta medida possui uma maior sensibilidade para detectar mudanças na excitabilidade cortical, quando comparada ao LMR por induzir a ativação de populações neuronais menos excitáveis ou mais distantes do centro ativado pela EMT (CHEN, 2000).

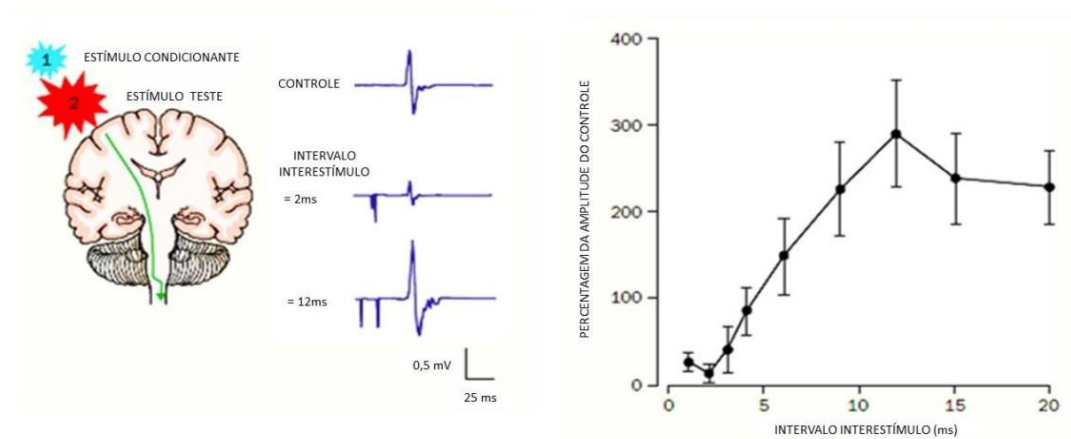
Tanto no estudo de Khedr e colaboradores (2006) quanto no estudo de Cosentino e colaboradores (2011), houve um aumento da resposta de PEM ao aumento de intensidade de saída do estimulador em migranosos, quando comparados aos indivíduos saudáveis. O que indica que há uma hiperresponsividade do córtex motor em migranosos (COSENTINO *et al.*, 2011).

3.3.1.3 INIBIÇÃO E FACILITAÇÃO INTRACORTICAL

Os métodos de avaliação por pulso pareado vêm sendo desenvolvidos desde o final do século XX (KLOMJAÍ ; KATZ & LACKMY-VALLEE, 2015). Um dos primeiros estudos a utilizar um estímulo sublimiar para condicionar um estímulo supralimiar subsequente foi o estudo de Kujirai e colaboradores (1993). Neste estudo, foram avaliados a resposta de PEM de indivíduos saudáveis mediante dois estímulos com intervalos interestímulos entre 1 e 15 milissegundos (Figura 4). Foi observada uma diminuição mais acentuada das

respostas de PEM quando estes estímulos eram liberados entre 1-6 milissegundos (caracterizando uma inibição intracortical) e um aumento da amplitude de PEM quando os estímulos eram liberados com intervalos de 10 e 15 ms entre eles (caracterizando uma facilitação intracortical) (KUJIRAI *et al.*, 1993).

Figura 4 - Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana por pulso pareado sobre a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal.



Legenda: ms – milissegundos; mV – milivolts. Segundo o protocolo de Kujirai e colaboradores (1993), o estímulo condicionante sublimiar foi ajustado para 80% do LMR, enquanto a intensidade do estímulo teste foi ajustada para produzir uma média de PEM controle (não condicionado) de 1 mV (amplitude pico-a-pico). A barra de erros indica o erro padrão. Observa-se uma redução na amplitude de PEM nos intervalos entre 1-6ms. Fonte: adaptado de: Kobayashi e Pascual-Leone, (2003).

Segundo o recomendado por um *guideline* recente, elaborado por Rossini e colaboradores (2015), para a realização das medidas de IIC e FIC, pelo menos 8-10 tentativas para cada intervalo interestímulos devem ser realizadas e o estímulo teste deve ser ajustado a fim de gerar respostas de 0,5-

1,0 mV em músculos da mão, ou pode ser fixado para o valor de 110-120% do LMR.

Ao relacionar os achados do seu estudo com os de estudos de modelo animal prévios, Kujirai e colaboradores inferiram que a medida de inibição intracortical poderia ser um método capaz de investigar a efetividade de sistemas inibitórios gabaérgicos em humanos (KUJIRAI *et al.*, 1993), pelo fato do estímulo condicionante ser sublimiar e, portanto, não produzir efeitos sobre o reflexo-H ou uma resposta motora (DI LAZZARO *et al.*, 2006). Outros estudos também citam a relação da IIC e da FIC nas atividades neurais gabaérgicas (GABA-A) e glutamatérgicas, respectivamente (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006; BRIGHINA ; COSENTINO & FIERRO, 2013; ROSSINI *et al.*, 2015).

O estudo de Lefaucheur e colaboradores (2006) identificou que indivíduos com dor neuropática apresentavam uma alteração dos circuitos inibitórios e que esta poderia ser restaurada com a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMT-r). Tal estudo sugeriu que as medidas de excitabilidade (mais especificamente IIC) poderiam demonstrar como se comporta o funcionamento das conexões neuronais inibitórias e facilitatórias em indivíduos com dor, além de poderem estar relacionadas com as síndromes dolorosas dos pacientes (MOSCOSO, 2012).

Desde então, diversos estudos têm objetivado avaliar a atividade elétrica cortical pela mensuração da IIC e FIC de indivíduos saudáveis e com disfunções neurológicas, incluindo a migrânea. A EMT de pulso pareado pode avaliar as conexões inibitórias corticais mais facilmente do que as facilitatórias, sendo a facilitação menos investigada do que a inibição (KLOMJAÍ ; KATZ & LACKMY-VALLEE, 2015). Pode-se observar que poucos estudos se

propuseram a avaliar medidas basais de IIC e FIC em migranosos (Quadro 3), porém em sua maioria não há diferença entre indivíduos com migrânea e saudáveis.

Um ensaio clínico paralelo revelou que, após uma sessão de estimulação inibitória sobre o córtex motor primário, migranosos e saudáveis apresentaram resultados opostos. Nos voluntários saudáveis, houve um aumento da IIC após a estimulação, porém nos indivíduos migranosos houve uma diminuição desta medida (BRIGHINA *et al.*, 2005). Da mesma forma, houve uma diminuição da FIC nos saudáveis, enquanto que nos migranosos, houve um aumento desta medida após a estimulação. Estes achados indicam que migranosos podem ter déficits nos circuitos inibitórios.

Tal estudo destaca-se por ser um dos primeiros a observar as medidas de excitabilidade cortical em resposta a uma determinada estimulação, e não apenas medidas pontuais em migranosos. Vale ressaltar que medidas de excitabilidade cortical podem variar por diversas razões individuais ou comportamentais (KLOMJAÍ ; KATZ & LACKMY-VALLEE, 2015). Portanto, avaliar padrões de comportamento em resposta a estímulos padronizados seja a forma mais adequada para compreender os mecanismos fisiológicos de disfunções neurológicas.

Quadro 3 - Estudos prévios que avaliaram FIC e IIC em indivíduos com migrânea.

Autor/ano	Nº de participantes	Principal achado	Interpretação
BADAWY and JACKSON	14 MA; 12 MsA; 19 VS	Aumento da IIC de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	Hipoexcitabilidade do córtex motor

(2012)			
AFRA <i>et al.</i> (1998)	25 MA; 33 MsA; 27 VS	Não houve diferença nas medidas de FIC e IIC em comparação com saudáveis.	Sem diferença entre migranosos e VS
WERHAHN <i>et al.</i> (2000)	12 MA; 9 MHF; 17 VS		
SINIATCHKIN <i>et al.</i> (2007)	16 MsA; 15 VS	Não houve diferença nas medidas de IIC em comparação com saudáveis.	
BRAMANTI <i>et al.</i> (2005)	8 MA; 2 MA / MsA; 10 VS	Diminuição da IIC de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	Hiperexcitabilidade do córtex motor
BRIGHINA <i>et al.</i> (2005)	9 MA; 8 VS		
BRIGHINA <i>et al.</i> (2010)	9 MA; 9 VS		
SINIATCHKIN <i>et al.</i> (2007)	16 MsA; 15 VS	Aumento da FIC de indivíduos migranosos, em comparação com os saudáveis.	

Legenda: IIC – inibição intracortical; FIC – facilitação intracortical; MA – migrânea com aura; MHF – migrânea hemiplégica familiar; MsA – migrânea sem aura; VS – voluntários saudáveis.

A revisão sistemática de Parker e colaboradores (2016) reportou que em migranosos há uma tendência à redução da inibição intracortical ($p=0,06$) e ao aumento da facilitação intracortical ($p=0,06$). Talvez, esses resultados heterogêneos se devam principalmente devido às diferenças de protocolos de avaliação, no que concerne ao intervalo interestímulos escolhido e músculo alvo estimulado.

Em um estudo do tipo *crossover*, Conforto e colaboradores (2012) não encontraram diferença significativa nas medidas de IIC e FIC em indivíduos migranosos antes e depois da privação de luz. Tal fato pode indicar que

alterações nesta medida não estejam associadas a mudanças na excitabilidade do córtex visual. Porém tal hipótese não pode ser afirmada, pois o córtex visual não foi avaliado no estudo em questão. Portanto, estudos que relacionem medidas de córtex motor e visual são necessários para entender os mecanismos fisiopatológicos da migrânea.

3.3.1.4 LIMAR DE FOSFENO (LF)

Além da avaliação da atividade elétrica do córtex motor primário, a avaliação pela EMT nos permite conhecer a atividade de outras regiões cerebrais e estruturas do sistema nervoso, como o córtex occipital, córtex pré-frontal (MOCHIZUKI ; HUANG & ROTHWELL, 2004) e cerebelo (UGAWA *et al.*, 1995). Em relação à avaliação do córtex occipital, esta pode ser realizada pelo limiar de fosfeno.

Esta medida pode ser definida como a menor intensidade de saída do estimulador magnético capaz de evocar fosfenos (fenômenos cintilantes que ocorrem no campo visual do indivíduo) (BRIGO *et al.*, 2013). Assim como ocorre no córtex motor primário, LF mais elevados indicam uma diminuição da excitabilidade do córtex occipital, enquanto LF mais baixos indicam um aumento desta excitabilidade.

Diversos estudos realizaram esta medida como forma de compreender a fisiopatologia da migrânea (Quadro 4). Alguns destes autores encontraram um LF menor em migranosos, em comparação com indivíduos saudáveis (AURORA *et al.*, 1998; BATTELLI ; BLACK & WRAY, 2002; YOUNG *et al.*, 2004; GERWIG *et al.*, 2005; GUNAYDIN *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2015), enquanto outros estudos indicaram não haver diferença entre migranosos e

saudáveis (AFRA *et al.*, 1998) ou um aumento do LF em migranosos (BOHOTIN *et al.*, 2003).

Quadro 4 - Estudos prévios que avaliaram limiar de fosfeno em indivíduos com migrânea.

Autor/ano	Nº de participantes	Principal achado	Interpretação
BOHOTIN <i>et al.</i> (2002)	10 MA; 20 MsA; 24 VS	Aumento do LF em indivíduos migranosos, em comparação com saudáveis.	Hipoexcitabilidade do córtex visual em migranosos
BOHOTIN <i>et al.</i> (2003)	13 MA; 24 MsA; 33 VS		
AFRA <i>et al.</i> (1998)	25 MA; 33 MsA; 27 VS	Não houve diferença na medida de LF em comparação com saudáveis.	Sem diferença entre migranosos e VS
AMBROSINI <i>et al.</i> (2015)	13 MsA; 15 VS		
ANTAL <i>et al.</i> (2006)	9 MA; 7 MsA; 9 VS		
AURORA <i>et al.</i> (1998)	11 MsA; 11 VS	Diminuição do LF em indivíduos migranosos, em comparação com saudáveis.	Hiperexcitabilidade do córtex visual em migranosos
AURORA ; WELCH and AL-SAYED (2003)	10 MA; 10 MsA; 10 VS		
BATTELLI ; BLACK and WRAY (2002)	16 MA; 9 MsA; 16 VS		
GERWIG <i>et al.</i> (2005)	19 MA; 19 MsA; 22 VS		

GUNAYDIN et al. (2006)	15 MA; 15 MsA; 31 VS	
KHEDR ; AHMED and MOHAMED (2006)	18 MA; 10 MsA; 20 VS	
MULLENERS et al. (2001)	16 MA; 12 MsA; 16 VS	
ROCHA et al. (2015)	11 MA; 12 MsA; 11 VS	
YOUNG et al. (2004)	11 MA; 10 MsA; 9 MM; 15 VS	

Legenda: LF – limiar de fosfeno; MA – migrânea com aura; MM – migrânea menstrual; MsA – migrânea sem aura; VS – voluntários saudáveis.

Um fator que deve ser considerado ao observar estes resultados divergentes é a forma como são considerados para análise aqueles que não reportaram ocorrência de fosfenos durante a avaliação. Alguns estudos calculam estas perdas considerando o valor de LF como 100%, o que pode justificar esta perda de significância estatística entre os grupos (BOHOTIN *et al.*, 2003).

Outro fator importante é o que está relatado em um estudo anterior (ANTAL *et al.*, 2006) em que foi observada uma maior variabilidade temporal nas medidas de LF em migranosos quando comparados a indivíduos saudáveis, o que pode justificar este resultado divergente. Este último resultado

também sugere que apenas medidas pontuais de LF podem não refletir, de fato, como se comporta a atividade elétrica do córtex occipital de migranosos.

Em uma revisão sistemática com metanálise realizada por Brigo e colaboradores (2013), foi encontrado que pacientes com migrânea com aura possuem LF menores, quando comparado ao grupo controle, quando avaliados com bobina circular. Porém quando esta avaliação é realizada com bobina em forma de oito, esta diferença pode não ser observada. Porém estes resultados devem ser observados com cautela, devido à alta heterogeneidade apresentada nas metanálises, além da diferença nas características clínicas e dos procedimentos experimentais dos estudos incluídos nesta revisão.

3.3.2 ELETROENCEFALOGRAFIA (EEG)

A eletroencefalografia é um método não invasivo capaz de captar a atividade elétrica cerebral. Através da mensuração de flutuações de voltagem resultantes do fluxo de corrente iônica, o EEG tem sido uma ferramenta utilizada para estudar o estado e a função do cérebro humano (WOODS *et al.*, 2016) há mais de 80 anos (KEIL *et al.*, 2014). Esta é uma ferramenta amplamente utilizada na comunidade científica e na prática clínica para diagnóstico e tratamento de diversos tipos de disfunções neurológicas (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009; RAYEGANI *et al.*, 2014; AMBROSINI *et al.*, 2015; JENSEN *et al.*, 2016).

Muitos estudos têm utilizado o EEG para entender melhor a fisiopatologia de migrânea, como dito anteriormente, um dos tópicos que vêm inquietando cada vez mais neurocientistas em todo o mundo. Para isso, vários

tipos de métodos têm sido desenvolvidos, como: análise espectral (MENDONCA-DE-SOUZA *et al.*, 2012) e avaliação de potenciais evocados auditivos (AMBROSINI *et al.*, 2003) ou visuais (SCHOENEN *et al.*, 2003).

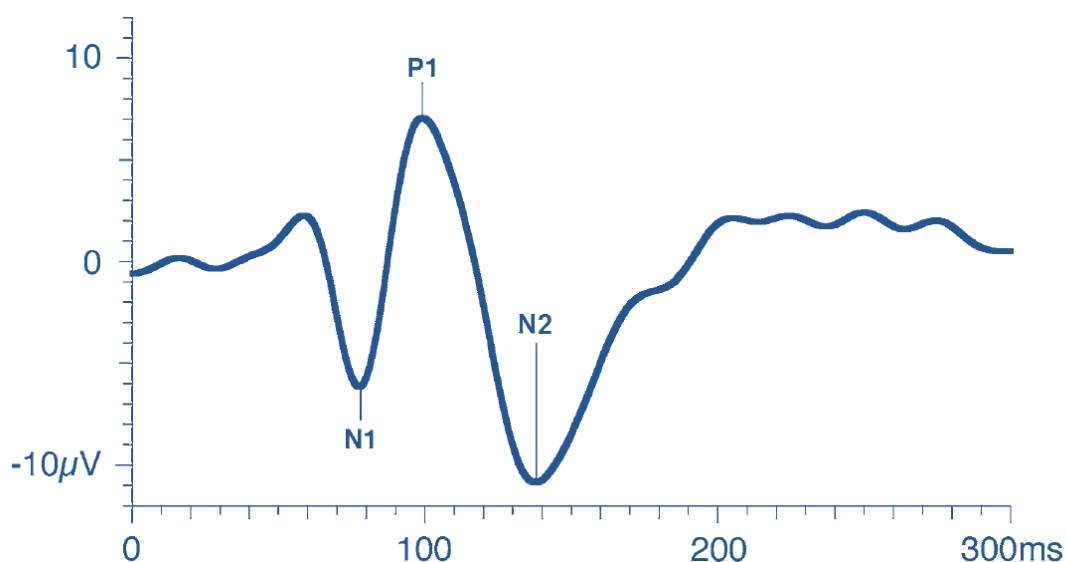
3.3.2.1 POTENCIAL EVOCADO VISUAL

O potencial evocado visual (PEV) refere-se a potenciais elétricos iniciados por breves estímulos visuais. Foram usados primeiramente para mensurar a integridade funcional das vias que caminham do nervo óptico para o córtex visual. O uso de PEV começou a ser reportado por volta dos anos 30 (CREEL, 2014). Como o córtex visual é ativado principalmente pelo campo visual central, PEVs dependem da integridade funcional da via visual, incluindo o olho, retina, nervo óptico, radiação óptica e córtex visual (ODOM *et al.*, 2010).

Para que seja realizado um bom exame de PEV, alguns tópicos foram pontuados pela *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV). Fatores como impedância (menor que 5 K Ω), posicionamento correto de eletrodos (de acordo com o sistema internacional de marcação 10 / 20) e iluminação do ambiente de estimulação são fatores importantes a serem considerados na realização do teste (ODOM *et al.*, 2010). Em geral, os eletrodos são posicionados nos pontos Fz e Oz, segundo o sistema de marcação 10/20 (JASPER, 1958; KLEM *et al.*, 1999). Os estímulos visuais consistem em um padrão quadriculado, preto e branco, alternado a uma frequência fixa (conhecidos como estimulação por padrão reverso) e o sujeito deve estar posicionado entre 50 a 150 cm da fonte emissora dos estímulos (ODOM *et al.*, 2010).

As regiões neuronais responsáveis pela geração da onda do PEV ainda não estão claramente definidas (CREEL, 2014). De maneira geral, existem três pontos importantes para a identificação e marcação correta das ondas do potencial evocado, a fim de mensurá-las da forma mais acurada possível, estes são denominados de acordo com as latências em que se apresentam para a composição da onda. O primeiro é o componente N1, ou N70, que ocorre entre as latências de 60-90 ms após o estímulo visual. O segundo é o componente P1, ou P100, que ocorre entre as latências de 80-130 ms. O último, é o componente N2, ou N150, ocorrente entre as latências de 90-200 ms, sempre após o componente P1 (VIGANÒ *et al.*, 2013). Os componentes das ondas de PEV estão representados na figura 5.

Figura 5 - Desenho representativo de uma onda de potencial evocado visual.



Legenda: ms – milissegundos; μV – microvolts. Ilustração dos componentes N1, que ocorre entre as latências de 60-90 ms após o estímulo visual; P1, ocorrente entre as latências de 80-130 ms e N2, que se evidencia entre as latências de 90-200 ms, sempre após o componente P1. Fonte: adaptado de: Odom e colaboradores (2010).

Para a avaliação da habituação, deve-se avaliar a diferença de potencial pico-a-pico entre os componentes N1 e P1 (n1-p1) e entre P1 e N2 (p1-n2) ao longo de todo o período de estimulação visual. Acredita-se que os componentes do PEV antes de P1 representem a atividade elétrica da região referente ao córtex visual (CREEL, 2014), enquanto que o componente N2 seja gerado por diversas regiões, principalmente pelo lobo parietal (DI RUSSO *et al.*, 2002). É considerado que houve a habituação, caso a amplitude de n1-p1 e p1-n2 diminua ao decorrer da estimulação visual.

Estudos que avaliaram PEV em migranosos observaram que nesta população há um déficit de habituação aos estímulos visuais por padrão reverso (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009; COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009; COPPOLA *et al.*, 2011; KALITA ; BHOI & MISRA, 2014; AMBROSINI *et al.*, 2015), porém outros estudos não tem confirmado esta assertiva (SAND *et al.*, 2008; OMLAND *et al.*, 2013; OMLAND *et al.*, 2015). A habituação é definida como a diminuição de resposta comportamental que resulta da estimulação repetida e que não envolve a adaptação sensorial, cansaço ou fadiga sensório-motora (GROVES & THOMPSON, 1970; RANKIN *et al.*, 2009).

Algumas hipóteses podem ser levantadas para justificar estes resultados discrepantes. Uma delas é o fato de que poucos estudos que avaliaram o PEV têm aplicado um procedimento cego durante a gravação do EEG (nenhum dos estudos cegos realizados encontraram comportamentos distintos entre migranosos e saudáveis) (SAND *et al.*, 2008; OMLAND *et al.*, 2013). No caso, torna-se importante o cegamento durante a gravação e análise do PEV, para garantir que os voluntários sejam submetidos à estimulação da mesma maneira

e que as ondas do EEG sejam tratadas de forma equivalente no momento da análise estatística, evitando superestimação dos resultados (OMLAND *et al.*, 2015).

Outro fator a ser considerado durante a avaliação do PEV é a atenção do voluntário durante a gravação do sinal. É importante que o técnico ajude o paciente a permanecer alerta e cooperativo durante toda a avaliação. Na pesquisa, diferentes abordagens podem ser escolhidas dependendo do objetivo do estudo. Em estudos de habituação, falar com os sujeitos durante a estimulação deve ser evitado, pois isso pode não gerar a habituação, devido à falta de atenção do indivíduo ao estímulo ofertado (RANKIN *et al.*, 2009). Portanto, estes cuidados durante a avaliação de migranosos devem ser considerados ao se extrapolar as características eletrofisiológicas de indivíduos desta população.

Todas as medidas citadas acima podem auxiliar no conhecimento do padrão fisiológico dos migranosos. Entender este mecanismo é importante para determinação de um tratamento adequado para essa população.

3.4 TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

Devido à alta prevalência da migrânea (BRIXNER, 2007) e a grande incapacidade gerada por esta doença, principalmente na população adulta jovem (STEINER ; STOVNER & BIRBECK, 2013), tem sido crescente o desenvolvimento de pesquisas que se propuseram a observar os efeitos de intervenções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas para o tratamento abortivo (interromper a crise) ou profilático (evitar a início da crise)

da migrânea (DIENER *et al.*, 2015). Estes tópicos serão abordados nas próximas subseções desta revisão.

3.4.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA

A terapia medicamentosa tem sido o principal método utilizado visando tanto o tratamento abortivo, quanto profilático da migrânea. Dentre os principais medicamentos prescritos, pode-se citar: triptanos, derivados de ergotamina, anti-inflamatórios não esteroidais e opióides (MARMURA ; SILBERSTEIN & SCHWEDT, 2015). Para o tratamento profilático, as classes de medicamento mais utilizadas são os neuromoduladores, antidepressivos tricíclicos e β -bloqueadores. Já para o tratamento abortivo, os triptanos e os anti-inflamatórios não-esteroidais são os mais prescritos (KRYMCHANTOWSKI & JEVOUX CDA, 2015).

As decisões terapêuticas devem ser baseadas no tipo de migrânea (crônica ou episódica), nível de comprometimento do paciente, histórico de tratamento prévio e preferências do paciente. Além disso, devem ser consideradas a presença de comorbidades e as interações medicamentosas com outros tratamentos farmacológicos já realizados pelo paciente (SHAPIRO, 2012; BORDINI *et al.*, 2014; LIPTON & SILBERSTEIN, 2015).

Por sua conveniência e facilidade de uso, as terapias farmacológicas orais são conhecidas e preferidas por muitos pacientes (LIPTON & SILBERSTEIN, 2015). Apesar destas vantagens, uma revisão sistemática recente reportou que há pouca adesão dos pacientes em relação à terapia medicamentosa profilática e que a maioria dos relatos de descontinuidade dos ensaios clínicos se deu por causa de efeitos adversos, especialmente em

pacientes tratados com topiramato e amitriptilina (HEPP ; BLOUDEK & VARON, 2014).

Outros fatores negativos das terapias farmacológicas são: a variação da sua eficácia (SMITHERMAN *et al.*, 2011), os efeitos colaterais (SILBERSTEIN *et al.*, 2007) e a resistência ao tratamento decorrente do uso excessivo de qualquer classe de medicamentos (isolada ou combinada com analgésicos) no tratamento de cefaleias primárias (ABRAMS, 2013). Logo, torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas para o tratamento da migrânea.

3.4.2 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

Como já foi visto na seção anterior, existem numerosas opções dentre os fármacos na tentativa de tratamento da migrânea, porém em sua maioria, há efeitos benéficos limitados e podem produzir efeitos adversos significativos. Desta forma, existe uma busca crescente de terapias eficientes, bem toleradas, com ação duradoura, e sem efeitos secundários sistêmicos.

Terapias que não envolvem estratégias medicamentosas também podem proporcionar alívio sintomático de migranosos (POMPILI *et al.*, 2010). As terapias não farmacológicas podem ser uma opção quando há uma diminuição da resposta do indivíduo a outros tratamentos ou podem ser recomendadas como adjuvantes da terapia farmacológica. Podem-se citar como exemplos, a terapia comportamental, as estimulações periféricas e as estimulações cerebrais não invasivas (ECNI).

Os pacientes precisam ser alertados acerca de fatores que possam desencadear as crises a fim de reduzir, pelo menos em parte, a frequência dos

episódios de migrânea. Estes fatores são múltiplos e individuais, tais como: estresse, emoções, irregularidade dos horários de sono, supressão de refeições ou jejum prolongado, uso regular excessivo de cafeína, ingestão de álcool e de alimentos específicos (BORDINI *et al.*, 2014). Durante a crise, medidas como repouso em um ambiente calmo, arejado e com pouca luminosidade podem ser eficazes para auxiliar o tratamento durante a crise (BORDINI *et al.*, 2014).

Além de medidas educativas, terapias da medicina alternativa, como a acupuntura, a meditação e a yoga também têm sido citadas como estratégias terapêuticas para a migrânea. Porém, os resultados destas técnicas ainda têm apontado para uma baixa eficácia terapêutica (JOHN *et al.*, 2007; LINDE *et al.*, 2009; GÖKSEL, 2013), necessitando de mais ensaios clínicos para resultados mais conclusivos acerca destes tratamentos.

Outros métodos fisioterapêuticos que podem ser citados como terapias alternativas para a migrânea são o *biofeedback*, a massoterapia e os exercícios terapêuticos. O *biofeedback* trata-se do uso de dispositivos de monitoramento (por exemplo, eletroencefalografia e eletromiografia) para ajudar os pacientes a aprenderem a controlar respostas físicas relacionadas com a dor de cabeça (PENZIEN *et al.*, 2015). Esta técnica possui nível de evidência alto, segundo um *guideline* desenvolvido pela *American Academy of Neurology* (SILBERSTEIN, 2003).

A massoterapia é benéfica no alívio da dor devido à tensão muscular, reduz aderências subcutâneas e fibroses, além de regular a circulação sanguínea e linfática e ajudar na regulação dos padrões de sono. Apesar de todos os seus benefícios, ainda não há evidência suficiente para recomendar

esta terapia como medida primária de tratamento (GÖKSEL, 2013). Em relação aos exercícios terapêuticos aeróbicos, apesar de possuir resultados positivos em relação ao controle da dor em migranosos (GÖKSEL, 2013), uma revisão sistemática recente cita a necessidade de estudos com desenhos mais rigorosos e com protocolos de exercícios mais homogêneos para que sejam observados os efeitos desta intervenção (GIL-MARTÍNEZ *et al.*, 2013).

As estimulações não invasivas também têm sido bastante utilizadas para o controle da dor de migranosos, seja ela periférica ou central. Em relação às estimulações periféricas, pode-se citar a estimulação do nervo occipital com evidência de eficácia ainda limitada e inconclusiva, segundo uma recente revisão sistemática com metanálise (CHEN *et al.*, 2015). A estimulação transcutânea supraorbitária também pode ser citada, porém, ainda com resultados ainda discretos (JURGENS & LEONE, 2013). As estimulações não-invasivas centrais serão abordadas na próxima sessão desta revisão.

3.4.3 ESTIMULAÇÕES CEREBRAIS NÃO INVASIVAS PARA O TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

O uso das ECNI em estudos envolvendo seres humanos, sejam eles saudáveis ou não, está embasado no potencial dessas ferramentas em modular a excitabilidade cortical e induzir plasticidade (FLOEL, 2014). Dentre elas, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT) têm demonstrado resultados positivos e assumido papel de destaque (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003; NITSCHKE *et al.*, 2008; BRUNONI *et al.*, 2012; LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

A ETCC e a EMT são técnicas indolores e seguras (NITSCHKE *et al.*, 2008; ROSSI *et al.*, 2009) capazes de modular a excitabilidade do sistema nervoso central, tanto nas regiões diretamente (áreas alvo), quanto nas indiretamente estimuladas (BOROS *et al.*, 2008; LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). O potencial neuromodulatório de ambas as técnicas é evidenciado, principalmente, no tratamento de pacientes com desordens psiquiátricas (NITSCHKE *et al.*, 2008; BRUNONI *et al.*, 2012) e neurológicas (BENNINGER *et al.*, 2010; BARROS GALVAO *et al.*, 2014).

Relatos de Scribonius Largus (século I d.C.), médico da corte do imperador Claudius, citam os efeitos das descargas elétricas do peixe torpedo para o tratamento da dor de cabeça (MAZZINI & SCINOCCHIA, 1985; KOEHLER & BOES, 2010). Desde então, as técnicas de ECNI têm sido utilizadas tanto para o tratamento profilático, como para o tratamento abortivo de migrâneos, com resultados promissores. Tem sido ressaltado, que por apresentar efeitos adversos mínimos, a ECNI pode ser uma alternativa a ser associada à terapia medicamentosa (SCHOENEN *et al.*, 2016). Os principais achados dos estudos estão sumarizados no quadro 5.

Quadro 5 – Principais achados dos estudos que aplicaram as estimulações cerebrais não invasivas para o tratamento profilático ou abortivo de indivíduos com migrânea.

Autor / desenho do estudo	Tipo de migrânea	Estimulação / tipo de tratamento	Principais achados
ANTAL <i>et al.</i> (2011) EC	Migrânea com aura Migrânea sem aura	ETCC catódica sobre córtex visual	Redução significativa do número de dias relatados de dor, duração das crises

		Profilático	e intensidade da dor apenas para o grupo submetido à ETCC real.
AUVICHAYAPAT et al. (2012) EC	Migrânea com aura Migrânea sem aura	ETCC anódica sobre córtex motor primário Profilático	Redução significativa da frequência das crises e intensidade da dor, após 12 semanas, apenas para o grupo submetido à ETCC real.
BHOLA et al. (2015) ENC	Migrânea com aura Migrânea sem aura Migrânea crônica	EMT-p sobre o córtex visual Abortivo	Redução significativa da frequência das crises, intensidade da dor e ingesta de medicamentos abortivos, após 12 semanas.
BRIGHINA et al. (2004) EC	Migrânea crônica	EMTr de alta frequência (20Hz) sobre o córtex pré-frontal Profilático	Redução significativa da frequência das crises, índice de cefaleia e ingesta de medicamentos abortivos, apenas para o grupo submetido à EMT real.
CHEN et al. (2016) ENC	Não especifica	Estimulação <i>Teta burst</i> (50 Hz) contínua sobre o córtex motor Profilático	Redução significativa da frequência das crises e ingesta de medicamentos abortivos, após 4 semanas.
CONFORTO et al. (2014) EC	Migrânea crônica	EMTr de alta frequência (10Hz) sobre o córtex pré-frontal Profilático	Redução significativa do número de dias com dor para o grupo submetido à EMT <i>sham</i> . Redução significativa da dor para ambos os grupos, após 8 semanas.
DASILVA et al. (2012) EC	Migrânea crônica	ETCC anódica sobre córtex motor primário Profilático	Redução significativa da intensidade da dor, após o quarto mês de follow-up, apenas para o grupo submetido à ETCC real.
LIPTON et al. (2010) EC	Migrânea com aura	EMT-p sobre o córtex visual Abortivo	Redução da dor após duas horas de tratamento maior no grupo submetido à EMT real.
MISRA ; KALITA and BHOI (2012) ENC	Não especifica	EMTr de alta frequência (8Hz) sobre o córtex frontal Profilático	Redução significativa da frequência das crises, intensidade da dor e ingesta de medicamentos abortivos, além de melhora da capacidade funcional, após 4 semanas.

MISRA ; KALITA and BHOI (2013) EC	Não especifica	EMTr de alta frequência (10Hz) sobre o córtex motor primário Profilático	Redução significativa da frequência das crises e intensidade da dor, além de melhora da capacidade funcional, após 4 semanas.
ROCHA <i>et al.</i> (2015) EC	Migrânea com aura Migrânea sem aura	ETCC catódica sobre córtex visual Profilático	Redução significativa do número de dias relatados de dor, duração das crises, intensidade da dor e ingesta de medicamentos abortivos apenas para o grupo submetido à ETCC real.
TEEPKER <i>et al.</i> (2010) EC	Migrânea com aura Migrânea sem aura	EMTr de baixa frequência (1Hz) sobre o vértex Profilático	Redução significativa da frequência das crises e duração das crises, apenas para o grupo submetido à EMT real.
VIGANÒ <i>et al.</i> (2013) ENC	Migrânea sem aura	ETCC anódica sobre córtex visual Profilático	Redução significativa da frequência das crises, número de dias com dor e ingesta de medicamentos abortivos, após 8 sessões de ETCC.
WICKMANN <i>et al.</i> (2015) EC	Migrânea menstrual	ETCC catódica sobre córtex visual Profilático	Redução significativa da frequência das crises, apenas para o grupo submetido à ETCC real.

Legenda: ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; EC = ensaio clínico controlado; EMT-p = estimulação magnética de pulso único; EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; ENC = estudo não-controlado; Hz - Hertz.

Torna-se importante ressaltar que apesar do crescente interesse acerca das ECNI no controle da dor de migranosos, os estudos que sumarizam os efeitos destas técnicas não trazem conclusões acerca da evidência dos estudos que utilizaram a ETCC e a EMT nesta população (BRIGHINA ; COSENTINO & FIERRO, 2013; JURGENS & LEONE, 2013; DIENER *et al.*, 2015; MAGIS, 2015). Portanto, torna-se importante averiguar a eficácia das ECNI tanto para o tratamento profilático quanto abortivo da migrânea, para

assim, traçar perspectivas futuras a respeito da prática clínica e da neurociência relacionada a cefaleias.

4 HIPÓTESES

A presente dissertação foi conduzida em dois estudos com hipóteses distintas:

4.1 HIPÓTESE DO ESTUDO 1

Os voluntários migranosos apresentam um aumento na excitabilidade do córtex visual e do córtex motor em resposta a estímulos visuais em comparação aos voluntários saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Há um déficit de habituação a estímulos visuais nos voluntários migranosos, em relação aos saudáveis e aos que apresentam outros tipos de cefaleia.

4.2 HIPÓTESE DO ESTUDO 2

As estimulações cerebrais não invasivas são eficazes em relação ao controle da dor em pacientes migranosos quando comparadas à estimulação *sham* e tem efeitos adversos mínimos em sua aplicação.

5 OBJETIVOS

Esta dissertação é composta por dois estudos com características e objetivos distintos:

5.1 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO 1

Comparar a atividade elétrica do córtex motor e visual quanto à resposta aos estímulos visuais entre indivíduos migranosos, indivíduos saudáveis e indivíduos com outros tipos de cefaleia.

5.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO 1

- (i) Observar a atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos visuais em indivíduos migranosos em comparação com sujeitos saudáveis e indivíduos com outros tipos de cefaleia, quanto a:
 - a. Excitabilidade do córtex motor;
 - b. Excitabilidade do córtex visual;
 - c. Conexões intracorticais inibitórias;
 - d. Conexões intracorticais facilitatórias;
 - e. Habituação do córtex visual.

5.2 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO 2

Avaliar, através de uma revisão sistemática, a eficácia das estimulações cerebrais não invasivas no controle da dor de indivíduos com migrânea episódica com e/ou sem aura e migrânea crônica.

5.2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO 2

Avaliar qualitativamente a evidência de ensaios clínicos que compararam as respostas dos pacientes com migrânea submetidos à estimulação cerebral não invasiva real e fictícia em relação à:

- (i) Número de dias relatados de migrânea;
- (ii) Intensidade da dor;
- (iii) Duração das crises;
- (iv) Frequência do uso de tratamento abortivo;
- (v) Segurança da técnica.

6 MÉTODOS

Os próximos tópicos abordarão os procedimentos experimentais realizados para esta dissertação:

6.1 ESTUDO 1 - EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL POR PADRÃO REVERSO SOBRE A ATIVIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS

6.1.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada, localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife- PE, no período de agosto de 2015 a janeiro de 2016.

6.1.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados e desenvolvidos respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), CEP/CCS/UFPE sob o CAAE 43765915.4.0000.5208 (ANEXO A) e registrado no www.clinicalTrials.gov (NCT02564822 – ANEXO B).

Antes de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C), todos os indivíduos foram esclarecidos acerca dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como dos riscos e benefícios da sua

participação. Também foram instruídos que a qualquer momento durante a realização do estudo poderiam retirar-se do mesmo, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

6.1.3 POPULAÇÃO/AMOSTRA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Após divulgação em meio digital e impresso, os indivíduos que demonstraram interesse em participar da pesquisa foram submetidos a uma triagem a fim selecionar os elegíveis de acordo com os critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão dos voluntários foram: (i) sujeitos que relataram ter apresentado pelo menos um episódio de cefaleia nos últimos 12 meses; (ii) indivíduos de ambos os sexos com idade entre 18 e 55 anos. Foram excluídos: sujeitos com implantes metálicos na cabeça, utilização de marcapasso cardíaco e/ou histórico de crise convulsiva, sendo estas consideradas contraindicações absolutas da EMT (ROSSI *et al.*, 2009); mulheres grávidas; presença de outros distúrbios neurológicos; indivíduos que estivessem em tratamento medicamentoso regular com antidepressivos ou ansiolíticos.

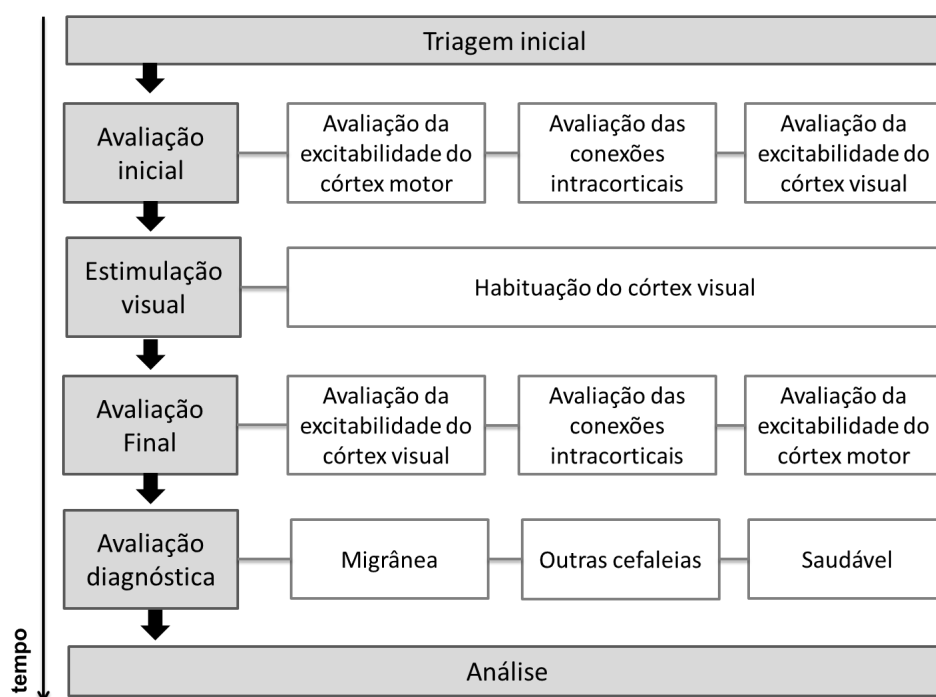
Para determinar o tamanho da amostra, foi realizado o cálculo amostral a partir dos resultados obtidos de 15 indivíduos. Para este, foi utilizado o software *GPower*, versão 3.1.3 para *Windows* (Franz Faul, Universität Kiel, Germany), considerando um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5%. Para isso, foram utilizadas as medidas de limiar de fosfeno (medida do desfecho primário do presente estudo) após estimulação visual. Os cálculos apontaram que para comparação dos grupos de indivíduos

(i) “saudável” ($71,8 \pm 25,75$) e “migrânea” ($48,8 \pm 11,94$) seria necessária uma amostra de 13 voluntários por grupo; (ii) “saudável” e “outras cefaleias” ($40,75 \pm 17,03$), de nove indivíduos por grupo; e (iii) “migrânea” e “outras cefaleias”, 54 indivíduos por grupo.

6.1.4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Os voluntários elegíveis, após concederem a autorização para participação no estudo através do TCLE, foram convidados a participar de uma única sessão para avaliação da atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos visuais por padrão reverso. Nesta avaliação foram consideradas as excitabilidades do córtex motor e visual, as conexões intracorticais inibitórias e facilitatórias e a habituação do córtex visual (Figura 6).

Figura 6 - Delineamento metodológico do estudo 1.



Em uma única visita ao laboratório, o voluntário foi submetido a avaliações da atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos visuais. Em seguida estes eram submetidos a uma avaliação diagnóstica e separados por grupos: migrânea, outras cefaleias e saudável.

As avaliações de excitabilidade e das conexões intracorticais foram feitas antes e após uma estimulação visual através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (EMT-p) e por pulso pareado (EMT-pp). E a habituação visual foi investigada através da análise do potencial evocado visual (PEV) durante a aplicação da estimulação visual.

Após a sessão de avaliação da atividade elétrica cerebral, os indivíduos foram avaliados clinicamente para serem classificados como indivíduos: com “migrânea”, “com outras cefaleias” ou “saudável”. Em seguida, os dados da atividade elétrica cerebral foram agrupados, segundo diagnóstico, e as comparações entre os grupos realizadas.

6.1.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

De modo a permitir o controle de variáveis que pudessem interferir na interpretação dos dados, antes do início das avaliações do padrão de atividade elétrica, os voluntários foram convidados a responder um questionário semiestruturado com dados epidemiológicos (idade, gênero, alimentação) e comportamentais (nível de estresse e depressão) (APÊNDICE D).

Todos os voluntários foram arguidos acerca da ingestão de alimentos contendo cafeína (quantidade, frequência e tipo de alimentos) durante as últimas 24 horas. Também foram indagados a respeito do período de tempo que dormiu na noite anterior, bem como a média de horas de sono habituais. Em seguida, os seguintes aspectos foram avaliados:

i. **Preferência manual** - para determinação do índice de preferência lateral foi empregado o Inventário de dominância lateral de Edimburgo (OLDFIELD, 1971). O inventário é composto por 10 questões acerca da preferência manual na execução de 10 tarefas realizadas usualmente pela maioria das pessoas. Consideram-se valores positivos para a mão direita e negativos para a mão esquerda. Foi atribuída a pontuação de +10 pontos, caso o paciente realizasse a atividade exclusivamente com a mão direita, e de -10 pontos caso fosse realizada exclusivamente com a esquerda. Para atividades realizadas com as duas mãos, foram atribuídos +5 pontos para direita e -5 para esquerda. O inventário pode totalizar 100 pontos positivos ou negativos, o somatório é representado pelo índice de preferência manual, que deve ser > 70 se a dominância for à direita e ≤ -70 se a dominância manual for à esquerda (BAUMER *et al.*, 2007).

ii. **Nível de ansiedade** – O inventário de ansiedade de Beck (BAI) (BECK *et al.*, 1988) foi utilizado para observação da percepção de ansiedade dos indivíduos. A escala consiste em 21 itens que descrevem sintomas comuns em quadros de ansiedade (MALUF, 2002), e o voluntário foi instruído a marcar de que forma este se sentiu incomodado numa escala de 0 (absolutamente não) a 3 (gravemente), durante a última semana. A soma total dos escores pode variar de 0 a 63, sendo maiores escores indicativos de níveis de ansiedade mais elevados. Trata-se de um inventário validado para a população brasileira (CUNHA, 2001).

iii. Depressão – O inventário de depressão de Beck (BDI) (BECK & BEAMESDERFER, 1974) foi aplicado para avaliar a intensidade de depressão. Trata-se de uma escala validada para a população brasileira (GORENSTEIN & ANDRADE, 1996), composta por 21 categorias que descrevem manifestações comportamentais cognitivas afetivas e somáticas da depressão, nos últimos sete dias. A pontuação para cada item pode variar de 0 a 3 pontos, sendo 0 ausência de sintomas e 3 a presença de sintomas mais intensos (MALUF, 2002). Escores totais de até nove pontos significam ausência de depressão; 10-18 pontos, depressão leve a moderada; de 19-29 pontos, depressão moderada a grave; 30-63 pontos, depressão grave.

iv. Incapacidade causada pela cefaleia – A incapacidade causada pela cefaleia num período de três meses foi avaliada a partir da aplicação do questionário *Migraine Disability Assessment* (MIDAS), composto por cinco itens (STEWART *et al.*, 1999). O MIDAS é um instrumento validado e reprodutível em vários países, e a sua versão em português pode ser utilizada para identificar casos severos de migrânea (FRAGOSO, 2002). Seu escore total é obtido pela soma de dias perdidos em cada um dos domínios, categorizado em quatro níveis: nenhuma ou pouca (0 a 5 dias); leve (6 a 10 dias); moderada (11 a 20 dias) e intensa incapacidade (≥ 21 dias) (LIPTON *et al.*, 2001).

v. Impacto da cefaleia nas atividades de vida diária – Avaliado pelo *Headache Impact Test* (HIT-6), instrumento válido e reprodutível para esta população (RENDAS-BAUM *et al.*, 2014). O escore total varia de 36 a 78 e é

categorizado em quatro níveis: pouco ou nenhum impacto (36 a 49 pontos); algum impacto (50 a 55 pontos); impacto substancial (56 a 59 pontos); impacto muito severo (60 ou mais pontos) (YANG *et al.*, 2011).

Todas as informações obtidas durante as triagens iniciais e avaliações foram registradas pelos avaliadores, por meio de um questionário estruturado idealizado pelos pesquisadores, aplicado através da ferramenta geradora de formulários online *Typeform* (www.typeform.com).

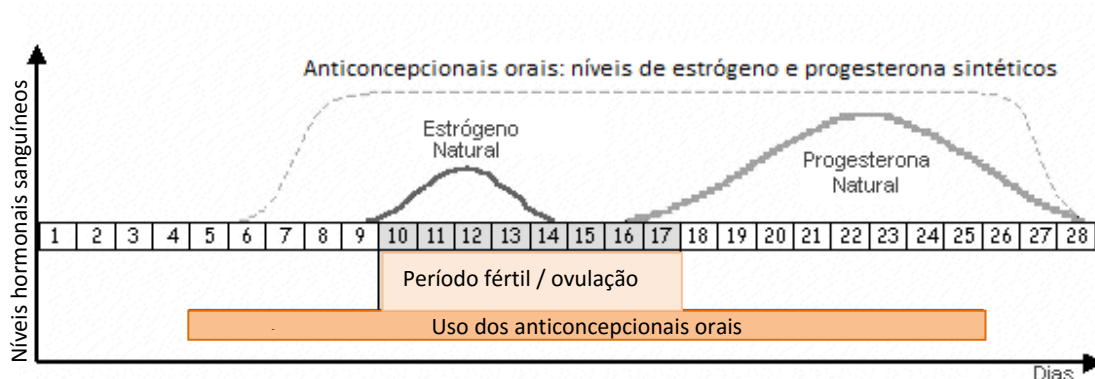
6.1.6 DESFECHOS FISIOLÓGICOS

A variação do limiar de fosfeno antes e após a estimulação visual foi usada como indicador do nível de excitabilidade do córtex visual, desfecho primário do estudo. Como desfechos secundários, foram analisados: a variação da excitabilidade do córtex motor, antes e após o estímulo visual (avaliado pelo potencial evocado motor); o comportamento das conexões intracorticais inibitórias e facilitatórias, antes e após o estímulo visual (mensuradas pela inibição intracortical de curto intervalo e pela facilitação intracortical, respectivamente) e a habituação do córtex visual a estímulos (observados pelo potencial evocado visual). As avaliações de medidas de desfechos foram realizadas no período interictal, pelo menos 72 horas antes e/ou depois da crise de cefaleia.

Para evitar viés de confusão, as mulheres foram avaliadas nos primeiros sete dias após o primeiro dia da menstruação, uma vez que alterações hormonais das fases do ciclo menstrual podem alterar a atividade elétrica cerebral (VASIL'EVA, 2005). Para as mulheres que faziam uso de anticoncepcional, as avaliações foram realizadas de 2 a 3 dias após a ingesta

dos comprimidos inativos, pois os níveis hormonais neste período encontram-se semelhantes aos da primeira fase do ciclo menstrual (Figura 7).

Figura 7 - Níveis de progesterona e estrógeno em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais e em mulheres com o ciclo menstrual natural.



Os níveis de estrógeno e progesterona encontram-se semelhantes no período menstrual (0-7 dias após a data da última menstruação) e no período de ingesta dos comprimidos inativos. Fonte: adaptado de THOMAS & JONES (1979).

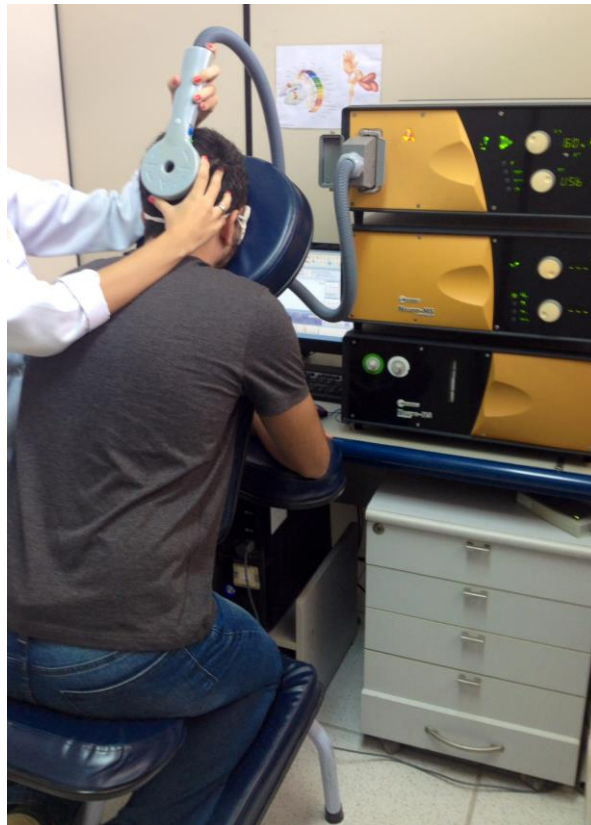
EXCITABILIDADE DO CÓRTEX VISUAL

Para avaliar a excitabilidade do córtex visual, foi determinado o limiar de fosfeno imediatamente antes e após a estimulação visual. Para esta avaliação, os voluntários foram instruídos a sentarem-se confortavelmente em uma cadeira de *Shiatsu*, com os olhos vendados e fechados, em uma sala semiescura (Figura 8).

Em seguida, uma bobina circular (10 cm de diâmetro), conectada a um estimulador magnético transcraniano (Neuro-MS – Neurosoft, Rússia), foi posicionada com o cabo apontando para cima e paralela à coluna do paciente. Pulsos únicos bifásicos foram aplicados em pontos marcados na linha sagital a 2, 3 e 4 cm acima do ínion (ponto mais proeminente do osso occipital). O

indivíduo foi instruído a relatar a presença ou ausência de fosfeno (fenômenos cintilantes ocorrentes no campo visual do sujeito) (AURORA *et al.*,1998).

Figura 8 - Avaliação do córtex visual através do limiar de fosfeno.



Posicionamento da bobina e do voluntário durante a avaliação do limiar de fosfeno. Fonte: acervo LANA.

Após determinar a posição ideal para o voluntário identificar o fosfeno, a bobina foi mantida pelo avaliador durante a estimulação, que foi repetida dez vezes em cada intensidade a uma frequência de 0,25 Hz e inicialmente aplicada a 60% da capacidade máxima do estimulador (2,2 T). A intensidade da estimulação foi mudada em blocos de 5%, seguidos de um ajuste fino de 2% e 1%, até a intensidade mínima que o voluntário conseguisse perceber o fosfeno cinco vezes em dez estímulos, tal intensidade foi determinada como o

limiar de fosfeno (STEWART ; WALSH & ROTHWELL, 2001), expresso em percentagem da capacidade máxima do estimulador magnético.

Para evitar mudanças na excitabilidade cortical devido a uma privação sensorial prolongada (BOROOJERDI *et al.*, 2001), os voluntários que necessitaram de um tempo maior do que 15 minutos para identificar o fosfeno tiveram o exame interrompido, por alguns minutos, e a exposição à luz foi fornecida. O teste foi reiniciado após cinco minutos (ROCHA *et al.*, 2015).

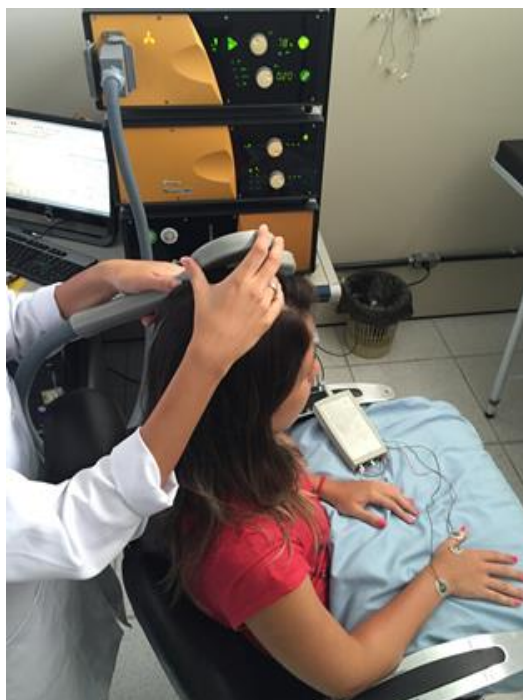
EXCITABILIDADE DO CÓRTEX MOTOR

Para avaliação da excitabilidade do córtex motor, os voluntários foram instruídos a sentar-se confortavelmente em uma cadeira com apoio (Figura 9). Inicialmente, estímulos de EMT foram administrados sobre o córtex motor esquerdo para determinar a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) direito - região cuja resposta de PEM ocorre de forma mais intensa, observada através de eletromiógrafo. Os voluntários foram instruídos a manter o músculo PID relaxado em toda a avaliação do córtex motor.

Os eletrodos, com diâmetro de 10 mm, foram colocados sobre o ventre do músculo alvo e o eletrodo de referência posicionado na articulação interfalangeana do polegar. Todos os cuidados para a aquisição do sinal eletromiográfico foram tomados de acordo com os critérios do *Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles* (SENIAM) (HERMENS *et al.*, 2000).

Para a localização da região cortical representativa do músculo PID, a bobina, conectada ao estimulador magnético transcraniano (Neuro-MS – Neurosoft, Rússia), foi posicionada a uma angulação de 45 graus, no ponto C3 de acordo com o sistema internacional de marcação 10-20 (PELLICCIARI ; BRIGNANI & MINIUSSI, 2013). Este posicionamento da bobina é capaz de gerar uma corrente iônica induzida na região neuronal subjacente de direção pósterio-anterior, indicada como o melhor posicionamento para avaliação do músculo PID em estudos anteriores (GROPPIA *et al.*, 2012).

Figura 9 - Avaliação do córtex motor primário com o estimulador magnético transcraniano.



Durante a avaliação, a atividade eletromiográfica do indivíduo foi captada por eletrodos posicionados no músculo primeiro interósseo dorsal. Fonte: LANA.

Foi escolhida esta região de interesse, pois em um estudo anterior que encontrou uma conexão occipito-motora, a região escolhida para a avaliação foi a referente à C3 (STRIGARO *et al.*, 2015). Para todas as avaliações foi

utilizada a mesma bobina (em forma de oito) e o mesmo avaliador realizou as medidas antes e após a estimulação, a fim de evitar viés de aferição. Para avaliar a excitabilidade cortical do hemisfério esquerdo, as seguintes medidas foram realizadas:

(i) Limiar motor de repouso - Para o LMR, foi utilizado o software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>) (GROPPA *et al.*, 2012). O limiar motor representa uma medida de excitabilidade dos neurônios piramidais (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1992).

(ii) Estudo do potencial evocado motor - Para determinação do PEM, a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 120% do LMR, com o sujeito completamente relaxado, no qual 10 estímulos monofásicos foram registrados, a uma frequência de 0,25 Hz. Foi observada a média das amplitudes dos potenciais evocados para a determinação do PEM médio (FILIPOVIC ; ROTHWELL & BHATIA, 2010).

CONEXÕES INTRACORTICAIS INIBITÓRIAS E FACILITATÓRIAS

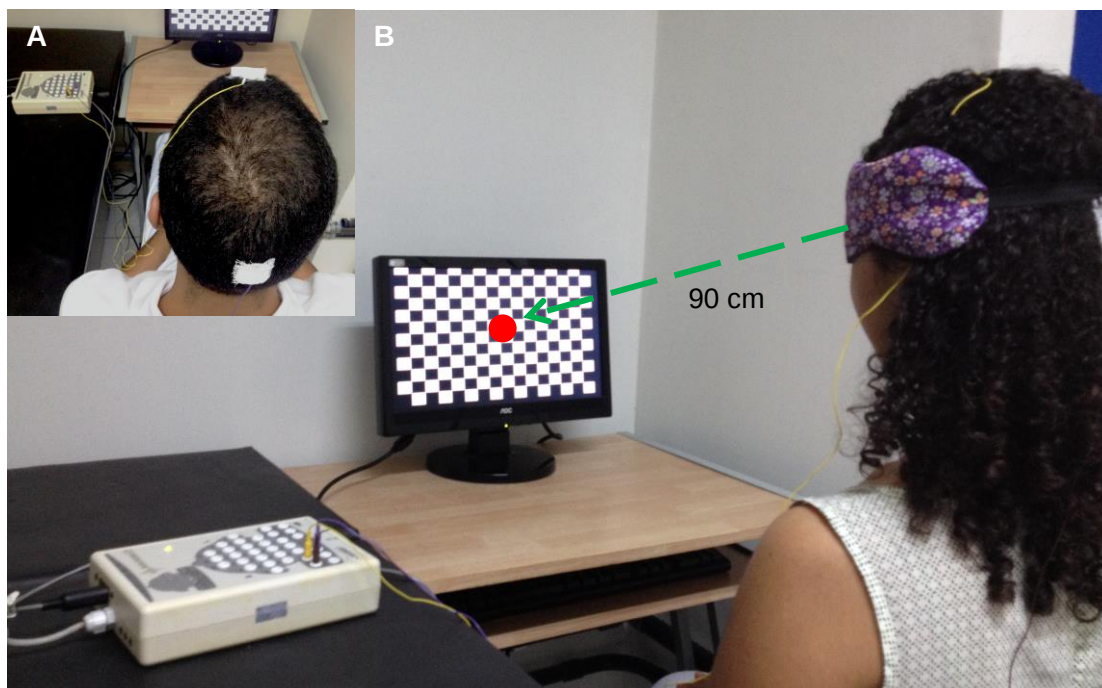
Para tal avaliação, um estímulo condicionante sublimiar (80% do LMR) e um estímulo supralimiar teste (120% do LMR) foram liberados, aleatoriamente e sem repetições, a um intervalo interestímulos (IIE) de 2 ms, caracterizando assim a inibição intracortical (IIC), enquanto a facilitação intracortical (FIC) foi avaliada pela liberação dos pulsos a um intervalo interestímulos de 10 ms. As três condições (estímulo teste não condicionado e estímulos condicionados com IIE de 2 e 10 milissegundos) foram aplicadas dez vezes cada (BRIGHINA

et al., 2005). Inibição e facilitação intracortical foram expressos como a porcentagem, dado um estímulo monofásico teste em relação ao estímulo monofásico não condicionado.

ESTIMULAÇÃO VISUAL

Para a estimulação visual, os indivíduos foram convidados a sentar em uma cadeira de maneira confortável, localizada em um ambiente calmo e escuro, a uma distância de 90 cm da tela do computador. Foi solicitado que o voluntário direcionasse o olhar direito (olho esquerdo vendado) em um ponto vermelho, localizado no centro da tela (Figura 10). O estímulo visual foi um padrão quadriculado preto e branco, alternando a uma frequência de 3,1 Hz (VIGANÒ *et al.*, 2013).

Figura 10 - Avaliação do córtex visual através do potencial evocado visual.



(A): posicionamento dos eletrodos nos pontos Oz e Fz segundo o sistema internacional 10-20 de marcação. (B): posicionamento do voluntário: durante a estimulação visual, o indivíduo deveria estar sentado confortavelmente a 90 cm de distância do centro da tela. Com o olho esquerdo vendado, o voluntário era instruído a direcionar o olhar para um ponto vermelho posicionado no centro da tela. Fonte: acervo LANA.

Durante a estimulação, foi avaliada a habituação do córtex visual pela medida de potencial evocado visual (PEV). Para esta, os eletrodos de AgCl utilizados para a captação da atividade eletroencefalográfica foram posicionados sobre os pontos Oz e Fz de acordo com o sistema 10-20 (JASPER, 1958; KLEM *et al.*, 1999) e a impedância controlada entre 1-5 K Ω . Durante o exame, 600 respostas corticais foram obtidas e os dados coletados, gravados em computador pessoal.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico dos voluntários foi realizado após a avaliação eletrofisiológica, de acordo com: (i) a avaliação clínica por um médico neurologista, (ii) uma avaliação segundo os critérios da *International classification of headache disorders Society* (ICHD-III, 2014) e (iii) pelo preenchimento do diário de cefaleia.

Na primeira etapa, a avaliação clínica foi realizada por um neurologista a partir de anamnese, seguindo um roteiro predeterminado (APÊNDICE E), e de exames físicos e clínicos, quando necessário. Após esta consulta, o indivíduo recebeu uma hipótese diagnóstica de: saudável, migranoso ou com outros tipos de cefaleia. Em seguida, o participante foi entrevistado por um pesquisador treinado, que aplicou um questionário estruturado desenvolvido segundo os critérios da ICHD-III (APÊNDICE F). Da mesma forma que na etapa anterior, também foi sugerida uma hipótese diagnóstica.

Na última etapa diagnóstica, o indivíduo foi instruído a detalhar as características das crises de cefaleia, a partir do preenchimento do diário de cefaleia (ANEXO N), ao longo de um mês. Características como intensidade da dor de cabeça, número e duração de crises de cefaleia foram preenchidas no diário, quando houvesse. De acordo com o que foi reportado nos diários, os indivíduos eram classificados como: com hipótese diagnóstica de migrânea ou outros tipos de cefaleia. Para a decisão diagnóstica nesta etapa, foram tomados como parâmetros os critérios da ICHD-III. Os voluntários que não reportaram crises de cefaleia foram classificados como saudáveis.

Ao findar todos os procedimentos da avaliação diagnóstica, cada voluntário foi classificado como: (i) com migrânea, (ii) com outras cefaleias ou (iii) saudável, na ocorrência de pelo menos dois diagnósticos concordantes.

6.1.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas (média, desvio padrão para as variáveis contínuas; mediana e intervalo interquartil para as variáveis discretas) e frequência para as variáveis categóricas. Toda a análise foi realizada a partir dos dados brutos e normalizados em relação aos valores basais. A verificação da distribuição normal dos dados foi realizada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*

Os valores do limiar de fosfeno, limiar motor, PEM, inibição e facilitação intracortical foram comparados entre os três grupos: (i) migrânea; (ii) outras cefaleias e (iii) indivíduos saudáveis. Estas medidas foram expressas como a

diferença entre as médias após a estimulação visual e antes da estimulação, como demonstra as equações:

- (a) $X = \text{média da medida (LF/LM/PEM) após a estimulação visual} - \text{média da medida (LF/LM/PEM) antes da estimulação visual}.$
- (b) $X = \text{média da medida (IIC/FIC) após a estimulação visual} / \text{média da medida (IIC/FIC) antes da estimulação visual}.$

Para a obtenção da medida de PEM, 10 ondas eletromiográficas foram analisadas individualmente e em seguida, foi calculada a média do valor da amplitude de cada onda (em mV). Este valor foi obtido pela variação entre o maior e menor ponto das ondas.

Para a obtenção dos valores de inibição e facilitação, foram comparadas (em percentagem) as médias de cada estímulo condicionado (com IIE de 2 ou 10 ms) em relação as médias dos estímulos não condicionados. Estas medidas serão expressas em percentagem, de acordo com as seguintes fórmulas:

- (a) Inibição: $\left(\frac{\text{média das ondas condicionadas com IIE de 2 ms (em mV)} - \text{média dos estímulos não condicionados (em mV)}}{\text{média dos estímulos não condicionados}} \right) * 100$
- (b) Facilitação: $\left(\frac{\text{média das ondas condicionadas com IIE de 10 ms (em mV)} - \text{média dos estímulos não condicionados (em mV)}}{\text{média dos estímulos não condicionados}} \right) * 100$

Para a avaliação do PEV, as 600 ondas gravadas foram agrupadas em seis blocos de 100. As 200 ondas, referentes ao primeiro (B1) e o sexto (B6)

bloco, foram analisadas individualmente. Primeiramente, foi aplicado o filtro passa-alta de 1 Hz e o filtro passa-baixa de 50 Hz. Após esta etapa, cada onda foi analisada de forma individual, e os marcadores dos pontos N1 (ponto de menor amplitude com latência entre 60-90 ms após o estímulo visual), P1 (ponto de maior amplitude com latência entre 80-130 ms após o estímulo visual) e N2 (ponto de menor amplitude com latência entre 90-200 ms após o estímulo visual) posicionados corretamente. Caso a onda apresentasse pontos de menor ou maior amplitude em outras latências, que não as citadas acima, esta era descartada da análise.

Em seguida, o valor médio das diferenças entre os pontos N1 e P1 ($n1-p1$) e entre os pontos P1 e N2 ($p1-n2$) em B1 e B6 foram calculados. Adicionalmente, o valor da média de ($n1-p1$) e ($p1-n2$) do sexto bloco foi normalizado pela média do primeiro bloco (B1). Por fim, a habituação foi expressa como a variação da porcentagem de N1-P1 entre o sexto e primeiro bloco, como já descrito por Ambrosini e colaboradores (2015). Os resultados negativos foram considerados como habituação, e os positivos, como déficit de habituação.

Posteriormente, foi realizada uma avaliação de subgrupo, considerando os indivíduos que apresentaram a habituação e aqueles que não apresentaram, em cada um dos grupos. Dessa forma, os três grupos foram divididos em: grupo de indivíduos com migrânea que habituaram (GM-H); grupo de indivíduos com migrânea que não habituaram (GM-NH); grupo de indivíduos com outras cefaleias que habituaram (GOC-H); grupo de indivíduos com outras cefaleias que não habituaram (GOC-NH); grupo de indivíduos saudáveis que habituaram (GS-H); grupo de indivíduos saudáveis

que não habituaram (GS-NH). O intuito desta análise foi observar (i) se a habituação está associada a diferentes características clínicas dos indivíduos e (ii) se houve diferença das medidas de excitabilidade do córtex visual e motor após o estímulo visual em indivíduos que, durante o mesmo, apresentaram padrões opostos de respostas.

Todos os dados foram analisados utilizando o teste ANOVA-*oneway* (com *post-hoc* LSD) ou o teste *Kruskal-Wallis* (com *post-hoc* Mann-Whitney) para a comparação das médias entre os grupos. O teste de medidas repetidas e o teste de Friedman foram utilizados para as comparações intragrupo, o teste t pareado e o teste *Wilcoxon* foram utilizados, quando necessário. Os dados categóricos foram analisados a partir do teste Exato de *Fisher* ou qui-quadrado.

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS, versão 20.0, adotando um nível de significância de 0,05. Além disso, o *software* *GraphPad Prism* versão 5 foi utilizado para a expressão gráfica dos resultados.

6.2 ESTUDO 2 - EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA NO CONTROLE DA DOR DE PACIENTES MIGRANOSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

6.2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos.

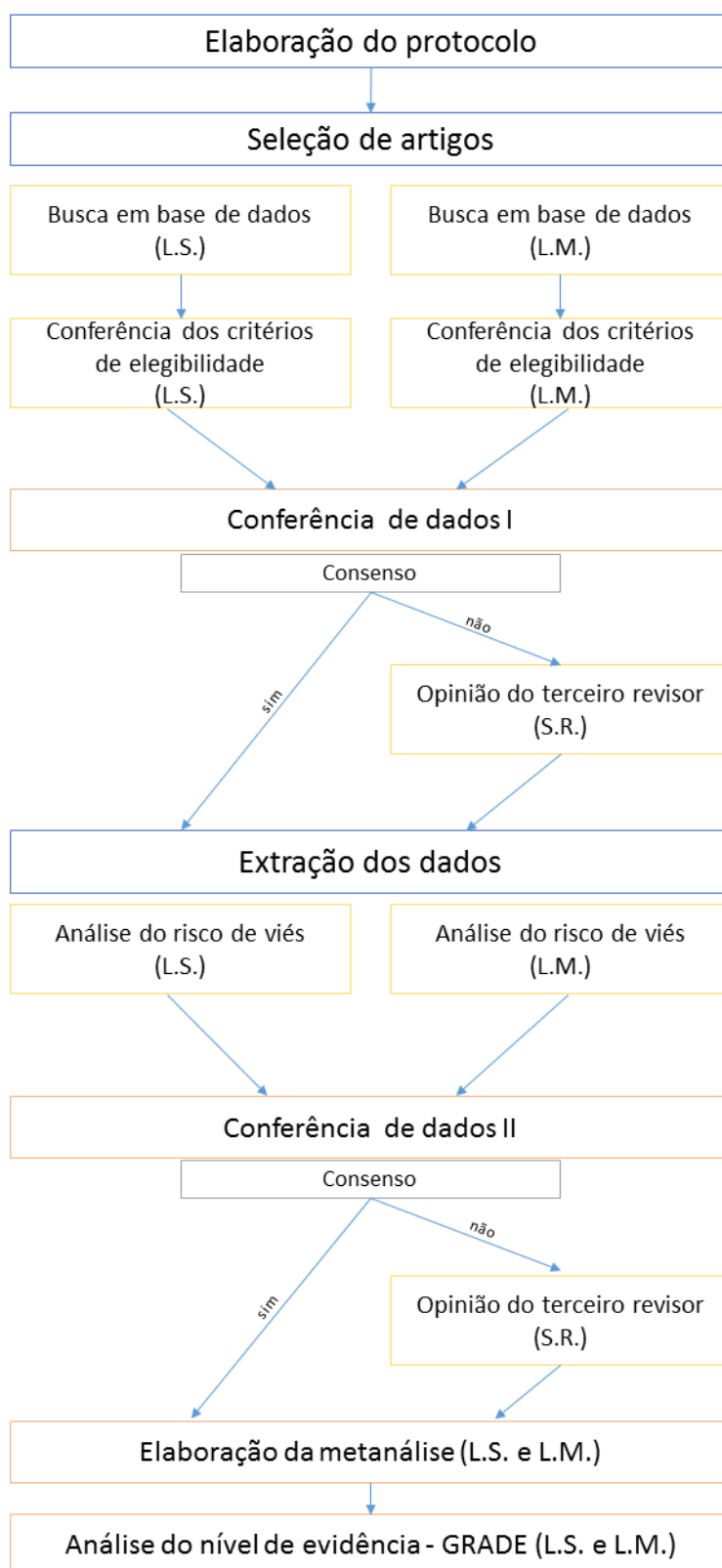
6.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos nesta revisão, estudos que: (i) recrutaram pacientes diagnosticados com migrânea crônica, migrânea com e/ou sem aura, acima de 18 anos; (ii) avaliaram a dor dos voluntários pelo diário de cefaleia ou pela escala visual analógica (EVA); (iii) utilizaram como intervenção a estimulação transcraniana por corrente contínua ou estimulação magnética transcraniana (facilitatória e inibitória) como método profilático; (iv) realizaram para comparação a estimulação fictícia; (v) ensaios clínicos controlados randomizados e estudos do tipo *crossover*, sem restrição linguística.

Foram excluídos da revisão estudos que: (i) não utilizaram os critérios da *International Classification of Headache Disorders* para classificação do tipo da migrânea dos indivíduos dos estudos, ou cujo diagnóstico não foi realizado por médico neurologista; (ii) que apresentem o resultado combinado da ECNI associada a outras modalidades terapêuticas.

6.2.3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

A figura 11 detalha os procedimentos metodológicos realizados no estudo 2 que se propõe a analisar a evidência da aplicação da ECNI em pacientes migranosos.

Figura 11 - Delineamento metodológico do estudo 2.

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos. L.S.: primeiro revisor, L.M.: segundo revisor, S.R.: terceiro revisor.

6.2.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A pergunta norteadora para esta revisão foi: Qual a eficácia das estimulações cerebrais não invasivas no controle da dor de pacientes migranosos se comparados àqueles submetidos à estimulação fictícia?

6.2.4.1 REVISÃO DA LITERATURA E BUSCA TEXTUAL

A busca textual incluiu artigos das seguintes bases de dados: *Medline* (via PubMed), LILACS (via BIREME), CINAHL (via EBSCO), *Scopus* (via EBSCO), *Web of Science* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Estudos em andamento e registros de ensaios clínicos foram analisados a partir dos sites: ClinicalTrials.gov e WHO *International Clinical Trials Registry Platform*. Não houve restrição linguística e todas as pesquisas foram realizadas até janeiro de 2016 (APÊNDICE G). A lista de referências dos artigos incluídos para a revisão também foi consultada para a inclusão de outros estudos elegíveis não encontrados na pesquisa em base de dados. O protocolo da presente revisão sistemática foi registrada no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o seguinte protocolo CRD42015029823.

As buscas foram realizadas utilizando os vocabulários indexados, bem como palavras-chave em cada base de dados. Os termos utilizados na MEDLINE e CINAHL estavam de acordo com o *Medical Subject Heading* (MeSH) e CINAHL *Headings*, sendo estes: “*migraine disorders*”, “*migraine with aura*”, “*migraine without aura*”, “*headache disorders*”, “*transcranial direct current stimulation*”, “*transcranial magnetic stimulation*”.

Para a busca na base de dados LILACS, foram utilizados os seguintes termos indexados nos descritores em ciências da saúde (*Descriptors in Health Sciences* - DeCS): “*migraine*”, “*migraine with aura*”, “*migraine without aura*”, “*electric stimulation*”, “*transcranial magnetic stimulation*”. Além disso, as seguintes palavras-chave foram adicionadas às estratégias de busca para todas as bases de dados: “*noninvasive brain stimulation*”, “*chronic migraine*” e “*transcranial direct current stimulation*” (apenas para a LILACS). Utilizou-se na pesquisa o operador booleano “AND” e não foi utilizado nenhum filtro nas bases de dados citadas (APÊNDICE G).

6.2.4.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos estudos foi realizada seguindo as etapas indicadas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). A seleção dos estudos foi realizada inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, e aqueles que se enquadraram pelos critérios de elegibilidade nesta fase foram selecionados para uma leitura mais detalhada em texto completo para a confirmação da elegibilidade (APÊNDICE H).

Todas as etapas da busca e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes (L.S. e L.M.). Em caso de discordância entre os dois autores, a opinião de um terceiro revisor foi consultada (S.R.).

6.2.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram extraídos pelos dois autores (L.S. e L.M.) utilizando um formulário estruturado e em seguida, revisados pelo terceiro revisor (S.R.). A extração de dados para análise do risco de viés foi realizada pelos três autores,

de forma independente, por um formulário padronizado (APÊNDICE D), e em seguida, foi construído um gráfico de risco de viés a partir do consenso entre os autores (L.S., L.M., K.M.S. e S.R.), como descrito no *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*, utilizando o software *Review Manager* (RevMan 5.6).

Quando um estudo não relatou em seus resultados valores de média e desvio padrão (caracterizando um alto risco de viés, para a sessão descrição seletiva do desfecho), os autores deste foram contatados. Em caso de perda ou descrição incompleta de dados, os investigadores principais do estudo foram solicitados a enviarem informações adicionais.

A homogeneidade dos resultados dos estudos foi avaliada pelo teste de heterogeneidade. Foi considerada uma meta-análise homogênea, aquela cujo valor de p para este teste era maior que 0,05 e cujo índice de heterogeneidade (I^2) apresentava-se menor que 25%. Em casos de I^2 maior que 25%, metanálises em modelo randômico foram apresentadas. Caso o I^2 fosse menor ou igual a 25%, foi aplicado o modelo fixo. Os resultados da revisão também foram exibidos através de uma tabela de análise qualitativa.

O tamanho do efeito das intervenções usadas nos estudos foi realizado utilizando o software RevMan 5.6. Para isso, foi calculada a diferença média (DM) entre os grupos, após a intervenção em cada estudo incluído na metanálise. Uma metanálise geral foi realizada considerando os efeitos da ECNI no controle da dor em seguida, uma análise de subgrupo foi realizada, levando em consideração: o tipo da estimulação (ETCC excitatória ou inibitória, EMT excitatória ou inibitória), o tipo de migração (crônica, com e/ou sem aura), local da estimulação (córtex visual ou motor) e objetivo do tratamento

(profilático ou abortivo). Também foi realizada uma análise de sensibilidade para avaliar os resultados com e sem os estudos classificados em “baixo risco de viés”.

Para avaliação da qualidade da evidência em relação ao uso das ECNI para o tratamento da migrânea e, foi utilizada a ferramenta *GRADE* e os dados foram sumarizados no *GRADEprofiler* 3.6.1.

7 RESULTADOS

Os resultados dos estudos são apresentados em forma de dois artigos originais:

7.1 ARTIGO ORIGINAL 1 – “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL POR PADRÃO REVERSO SOBRE A ATIVIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS”.

Este artigo (APÊNDICE A) foi elaborado segundo os objetivos, metodologias e resultados do estudo 1 dessa dissertação e será submetido à Revista *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para área 21 da CAPES, fator de impacto: 3,097).

7.2 ARTIGO ORIGINAL 2 – “EFFICACY OF NONINVASIVE BRAIN STIMULATION ON PAIN CONTROL IN MIGRAINE PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”.

Este artigo (APÊNDICE B) foi elaborado segundo os objetivos, metodologias e resultados do estudo 1 dessa dissertação, submetido ao jornal *Headache: The Journal of Head and Face Pain* (qualis B1 para área 21 da CAPES, fator de impacto: 2,578).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante os resultados apresentados pelo estudo 1 desta dissertação, pode-se inferir que a atividade cortical visual e motora de indivíduos migranosos em resposta a estímulos visuais comporta-se de maneira distinta em comparação com indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Apenas em indivíduos migranosos e com outras cefaleias, a estimulação visual por padrão reverso foi capaz de aumentar a excitabilidade do córtex visual. Talvez, este fato possa justificar uma maior propensão à fotofobia em indivíduos com dor de cabeça, em comparação com saudáveis.

Em relação ao córtex motor, observou-se que migranosos comportam-se de maneira contrária a estimulação visual quando comparados a indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Este pode ser um mecanismo compensatório importante que merece ser estudado com mais detalhes em futuros estudos. Talvez, observar as respostas do córtex motor primário mediante estimulações de intensidades e naturezas distintas possam nortear novas pesquisas para desenvolvimento de protocolos de tratamento mais direcionados e efetivos em migranosos.

Ao contrário do que foi observado em estudos anteriores, o déficit de habituação parece não ser considerado um marcador biológico da migrânea, uma vez que a habituação aos estímulos ofertados no estudo 1 ocorreu com frequências semelhantes nos três grupos. Este fato corrobora estudos mais recentes que refutam a hipótese que o déficit de habituação é uma característica inerente de migranosos.

Níveis de fotofobia e percepção do voluntário em relação à intensidade dos estímulos ofertados possam ser fatores que devam ser controlados em estudos futuros que objetivem avaliar a habituação em migranosos e não migranosos. Observar que características antropométricas e genéticas podem estar relacionadas com a ocorrência de habituação são temas interessantes a serem abordados em pesquisas eletrofisiológicas em migranosos.

Este é o primeiro estudo que compara repercussões da estimulação visual por padrão reverso sobre a atividade cortical de migranosos, indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Porém, algumas limitações devem ser consideradas. Uma delas é o reduzido número de participantes no grupo saudável, devido à dificuldade em encontrar indivíduos que não se enquadrem em nenhuma classificação de cefaleia.

Houve também algumas variáveis não controladas no estudo, como: tempo de diagnóstico de doença, tipo de migrânea e ingestão de medicamentos abortivos, estes podem ter sido fatores relacionados à ocorrência ou não de habituação. Outro aspecto a ser abordado em estudos futuros seria investigar se a ocorrência de habituação em saudáveis pode estar associada a uma predisposição a desenvolver cefaleia no futuro, ou se representa um indicativo de um quadro de cefaleia já resolvido.

Em relação aos achados do estudo 2, pode-se inferir que apesar da estimulação cerebral não-invasiva ser uma ferramenta promissora para o tratamento abortivo e profilático da migrânea, o nível da evidência desta técnica para os desfechos de controle da dor ainda está classificado como baixo ou muito baixo, exceto para ingestão de medicamento, no qual a evidência foi

classificada como moderada. Isto se deve devido ao alto risco de viés e o pequeno número amostral dos ensaios clínicos apresentados até a conclusão deste estudo.

No que diz respeito aos efeitos adversos da aplicação das estimulações cerebrais não invasivas em migranosos, pode-se observar que a EMT e a ETCC parecem ser técnicas seguras e com baixo risco de efeitos adversos graves. Apenas a EMT apresenta uma chance maior de desencadeamento de cefaleia após a sessão de tratamento. Porém, ainda são necessários estudos que objetivem padronizar e descrever com mais detalhes a avaliação de ocorrência de efeitos adversos após a estimulação.

Alguns aspectos devem ser ressaltados em relação aos resultados do estudo 2. O primeiro é o pequeno número de estudos que compuseram as metanálises. Além disso, os protocolos dos estudos apresentavam-se bastante heterogêneos, principalmente em estudos que aplicaram EMT. Estes fatores podem ter enviesado os resultados da presente revisão sistemática. Portanto, mais ensaios clínicos com boa qualidade metodológica e número amostral maior são necessários para afirmar a eficácia do uso das estimulações cerebrais não invasivas para o tratamento abortivo e profilático de migranosos.

REFERÊNCIAS

- ABRAMS, B. M. Medication overuse headaches. **Med Clin North Am**, 97, 2, 337-352, Mar, 2013.
- AFRA, J.; MASCIA, A.; PHY, P. G.; DE NOORDHOUT, A. M.; SCHOENEN, J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. **Annals of neurology**, 44, 2, 209-215, 1998.
- AMBROSINI, A.; IEZZI, E.; PERROTTA, A.; KISIALIOU, A.; NARDELLA, A.; BERARDELLI, A.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Correlation between habituation of visual-evoked potentials and magnetophosphene thresholds in migraine: A case-control study. **Cephalalgia**, Jun 8, 2015.
- AMBROSINI, A.; ROSSI, P.; DE PASQUA, V.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. **Brain**, 126, Pt 9, 2009-2015, Sep, 2003.
- ANTAL, A.; ARLT, S.; NITSCHKE, M. A.; CHADAIDE, Z.; PAULUS, W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. **Cephalalgia**, 26, 7, 865-870, Jul, 2006.
- ANTAL, A.; KRIENER, N.; LANG, N.; BOROS, K.; PAULUS, W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 31, 7, 820-828, May, 2011.
- ANTAL, A.; LANG, N.; BOROS, K.; NITSCHKE, M.; SIEBNER, H. R.; PAULUS, W. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. **Cereb Cortex**, 18, 11, 2701-2705, Nov, 2008.
- ARUMUGAM, M.; PARTHASARATHY, V. Increased incidence of migraine in women correlates with obstetrics and gynaecological surgical procedures. **Int J Surg**, 22, 105-109, Oct, 2015.
- AURORA, S.; AHMAD, B.; WELCH, K.; BHARDHWAJ, P.; RAMADAN, N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. **Neurology**, 50, 4, 1111-1114, 1998.
- AURORA, S. K.; AL-SAYEED, F.; WELCH, K. M. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. **Cephalalgia**, 19, 8, 708-712, Oct, 1999.
- AURORA, S. K.; WELCH, K. M.; AL-SAYED, F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. **Cephalalgia**, 23, 4, 258-263, May, 2003.
- AUVICHAYAPAT, P.; JANYACHAROEN, T.; ROTENBERG, A.; TIAMKAO, S.; KRISANAPRAKORNKIT, T.; SINAWAT, S.; PUNJARUK, W.; THINKHAMROP, B.; AUVICHAYAPAT, N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. **J Med Assoc Thai**, 95, 8, 1003-1012, Aug, 2012.
- AZIMOVA, J. E.; SERGEEV, A. V.; KOROBENNIKOVA, L. A.; KONDRATIEVA, N. S.; KOKAEVA, Z. G.; SHAIKHAIEV, G. O.; SKOROBOGATYKH, K. V.; FOKINA, N. M.; TABEEVA, G. R.; KLIMOV, E. A. Effects of MTHFR gene polymorphism on the

- clinical and electrophysiological characteristics of migraine. **BMC Neurol**, 13, 103, 2013.
- BADAWY, R. A.; JACKSON, G. D. Cortical excitability in migraine and epilepsy: a common feature? **J Clin Neurophysiol**, 29, 3, 244-249, Jun, 2012.
- BAPTISTA, C. M. M.; MENEGHELLI, U. G.; BORDINI, C. A.; SPECIALI, J. G. Cefaléia no Antigo Egito. **Migrâneas cefaleias**, 6, 2, 53-55, 2003.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **The Lancet**, 325, 8437, 1106-1107, 1985.
- BARROS GALVAO, S. C.; BORBA COSTA DOS SANTOS, R.; BORBA DOS SANTOS, P.; CABRAL, M. E.; MONTE-SILVA, K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil**, 95, 2, 222-229, Feb, 2014.
- BARTSCH, T.; PAEMELEIRE, K.; GOADSBY, P. J. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. **Current Opinion in Neurology**, 22, 3, 262-268, 2009.
- BASHIR, S.; PEREZ, J. M.; HORVATH, J. C.; PASCUAL-LEONE, A. Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. **J Clin Neurophysiol**, 30, 4, 390-395, Aug, 2013.
- BATTELLI, L.; BLACK, K. R.; WRAY, S. H. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. **Neurology**, 58, 7, 1066-1069, Apr 9, 2002.
- BAUMER, T.; DAMMANN, E.; BOCK, F.; KLOPPPEL, S.; SIEBNER, H. R.; MUNCHAU, A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. **Exp Brain Res**, 180, 2, 195-203, Jun, 2007.
- BECK, A. T.; BEAMESDERFER, A. **Assessment of depression: the depression inventory**. S. Karger, 1974.
- BECK, A. T.; EPSTEIN, N.; BROWN, G.; STEER, R. A. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal of consulting and clinical psychology**, 56, 6, 893, 1988.
- BENNINGER, D. H.; LOMAREV, M.; LOPEZ, G.; WASSERMANN, E. M.; LI, X.; CONSIDINE, E.; HALLETT, M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 81, 10, 1105-1111, Oct, 2010.
- BERRA, E.; SANCES, G.; DE ICCO, R.; AVENALI, M.; BERLANGIERI, M.; DE PAOLI, I.; BOLLA, M.; ALLENA, M.; GHIOTTO, N.; GUASCHINO, E.; CRISTINA, S.; TASSORELLI, C.; SANDRINI, G.; NAPPI, G. Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. **J Headache Pain**, 16, 532, 2015.
- BETTUCCI, D.; CANTELLO, R.; GIANELLI, M.; NALDI, P.; MUTANI, R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. **Headache**, 32, 7, 345-347, Jul, 1992.

- BHOLA, R.; KINSELLA, E.; GIFFIN, N.; LIPSCOMBE, S.; AHMED, F.; WEATHERALL, M.; GOADSBY, P. J. 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**, 16, 535, Dec, 2015.
- BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; BOHOTIN, C.; SCHOENEN, J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. **Cephalalgia**, 23, 4, 264-270, 2003.
- BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; GERARD, P.; BOHOTIN, C.; DE NOORDHOUT, A. M.; SCHOENEN, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. **Brain**, 125, 4, 912-922, 2002.
- BORDINI, C. A.; ROESLER, C.; DE OLIVEIRA, D. A.; DE SOUZA CARVALHO, D.; MACEDO, D. D. P.; PIOVESAN, É.; MELHADO, E. M.; DACH, F.; KOWACS, F.; DA SILVA JÚNIOR, H. M. Recomendações para o Tratamento da Crise Migranosa-Um consenso brasileiro. **Headache**, 5, 3, 70-81, 2014.
- BOROOJERDI, B.; BATTAGLIA, F.; MUELLBACHER, W.; COHEN, L. G. Mechanisms underlying rapid experience-dependent plasticity in the human visual cortex. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 98, 25, 14698-14701, Dec 4, 2001.
- BOROS, K.; POREISZ, C.; MUNCHAU, A.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. **Eur J Neurosci**, 27, 5, 1292-1300, Mar, 2008.
- BRAMANTI, P.; GRUGNO, R.; VITETTA, A.; DI BELLA, P.; MUSCARA, N.; NAPPI, G. Migraine with and without aura: electrophysiological and functional neuroimaging evidence. **Funct Neurol**, 20, 1, 29-32, Jan-Mar, 2005.
- BRASIL-NETO, J. P.; COHEN, L. G.; PANIZZA, M.; NILSSON, J.; ROTH, B. J.; HALLETT, M. Optimal Focal Transcranial Magnetic Activation of the Human Motor Cortex. **Journal of Clinical Neurophysiology**, 9, 1, 132-136, 1992.
- BRIGHINA, F.; COSENTINO, G.; FIERRO, B. Brain stimulation in migraine. **Handb Clin Neurol**, 116, 585-598, 2013.
- BRIGHINA, F.; COSENTINO, G.; VIGNERI, S.; TALAMANCA, S.; PALERMO, A.; GIGLIA, G.; FIERRO, B. Abnormal facilitatory mechanisms in motor cortex of migraine with aura. **Eur J Pain**, 15, 9, 928-935, Oct, 2011.
- BRIGHINA, F.; GIGLIA, G.; SCALIA, S.; FRANCOLINI, M.; PALERMO, A.; FIERRO, B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. **Exp Brain Res**, 161, 1, 34-38, Feb, 2005.
- BRIGHINA, F.; PALERMO, A.; DANIELE, O.; ALOISIO, A.; FIERRO, B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? **Cephalalgia**, 30, 1, 46-52, Jan, 2010.
- BRIGHINA, F.; PALERMO, A.; FIERRO, B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. **J Headache Pain**, 10, 2, 77-84, Apr, 2009.

- BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; DANIELE, O.; FIERRO, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. **Exp Brain Res**, 145, 2, 177-181, Jul, 2002.
- BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; VITELLO, G.; ALOISIO, A.; PALERMO, A.; DANIELE, O.; FIERRO, B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. **J Neurol Sci**, 227, 1, 67-71, Dec 15, 2004.
- BRIGO, F.; STORTI, M.; NARDONE, R.; FIASCHI, A.; BONGIOVANNI, L. G.; TEZZON, F.; MANGANOTTI, P. Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. **J Headache Pain**, 13, 5, 339-349, Jul, 2012.
- BRIGO, F.; STORTI, M.; TEZZON, F.; MANGANOTTI, P.; NARDONE, R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. **Neurological Sciences**, 34, 6, 819-830, 2013.
- BRIXNER, D. Prevalence and burden of migraine and the impact on managed care. **Managed care (Langhorne, Pa.)**, 16, 7 Suppl 7, 2, 2007.
- BRUNONI, A. R.; NITSCHKE, M. A.; BOLOGNINI, N.; BIKSON, M.; WAGNER, T.; MERABET, L.; EDWARDS, D. J.; VALERO-CABRE, A.; ROTENBERG, A.; PASCUAL-LEONE, A.; FERRUCCI, R.; PRIORI, A.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul**, 5, 3, 175-195, Jul, 2012.
- CACCHIO, A.; CIMINI, N.; ALOSI, P.; SANTILLI, V.; MARRELLI, A. Reliability of transcranial magnetic stimulation-related measurements of tibialis anterior muscle in healthy subjects. **Clinical neurophysiology**, 120, 2, 414-419, 2009.
- CERQUEIRA, V.; DE MENDONÇA, A.; MINEZ, A.; DIAS, A. R.; DE CARVALHO, M. Does caffeine modify corticomotor excitability? **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, 36, 4, 219-226, 2006.
- CHADAIDE, Z.; ARLT, S.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M.; LANG, N.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. **Cephalalgia**, 27, 7, 833-839, 2007.
- CHEN, P. R.; LAI, K. L.; FUH, J. L.; CHEN, S. P.; WANG, P. N.; LIAO, K. K.; WANG, S. J. Efficacy of continuous theta burst stimulation of the primary motor cortex in reducing migraine frequency: A preliminary open-label study. **J Chin Med Assoc**, Feb 10, 2016.
- CHEN, R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. **Muscle & nerve**, 23, S9, S26-S32, 2000.
- CHEN, Y. F.; BRAMLEY, G.; UNWIN, G.; HANU-CERNAT, D.; DRETZKE, J.; MOORE, D.; BAYLISS, S.; CUMMINS, C.; LILFORD, R. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, 10, 3, e0116786, 2015.
- CLARKE, B. M.; UPTON, A. R.; KAMATH, M. V.; AL-HARBI, T.; CASTELLANOS, C. M. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. **J Headache Pain**, 7, 5, 341-346, Oct, 2006.

- CONFORTO, A. B.; AMARO, E., JR.; GONCALVES, A. L.; MERCANTE, J. P.; GUENDLER, V. Z.; FERREIRA, J. R.; KIRSCHNER, C. C.; PERES, M. F. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. **Cephalalgia**, 34, 6, 464-472, May, 2014.
- CONFORTO, A. B.; MARIE, S. K.; COHEN, L. G.; SCAFF, M. Estimulação magnética transcraniana. **Arq Neuropsiquiatr**, 61, 1, 146-152, 2003.
- CONFORTO, A. B.; MORAES, M. S.; AMARO, E., JR.; YOUNG, W. B.; LOIS, L. A.; GONCALVES, A. L.; PERES, M. F. Increased variability of motor cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in migraine: a new clue to an old enigma. **J Headache Pain**, 13, 1, 29-37, Jan, 2012.
- CONTE, A.; BARBANTI, P.; FRASCA, V.; IACOVELLI, E.; GABRIELE, M.; GIACOMELLI, E.; AURILIA, C.; PICHIORRI, F.; GILIO, F.; INGHILLERI, M. Differences in short-term primary motor cortex synaptic potentiation as assessed by repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine patients with and without aura. **Pain**, 148, 1, 43-48, Jan, 2010.
- COPPOLA, G.; CREMERS, J.; GERARD, P.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Effects of light deprivation on visual evoked potentials in migraine without aura. **BMC Neurol**, 11, 91, 2011.
- COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Habituation and migraine. **Neurobiol Learn Mem**, 92, 2, 249-259, Sep, 2009.
- COSENTINO, G.; BRIGHINA, F.; TALAMANCA, S.; PALADINO, P.; VIGNERI, S.; BASCHI, R.; INDOVINO, S.; MACCORA, S.; ALFONSI, E.; FIERRO, B. Reduced Threshold for Inhibitory Homeostatic Responses in Migraine Motor Cortex? A tDCS/TMS Study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 54, 4, 663-674, 2014a.
- COSENTINO, G.; FIERRO, B.; BRIGHINA, F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. **Clin Neurophysiol**, 125, 9, 1721-1730, Sep, 2014.
- COSENTINO, G.; FIERRO, B.; VIGNERI, S.; TALAMANCA, S.; PALADINO, P.; BASCHI, R.; INDOVINO, S.; MACCORA, S.; VALENTINO, F.; FILECCIA, E.; GIGLIA, G.; BRIGHINA, F. Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. **Pain**, 155, 6, 1070-1078, Jun, 2014b.
- COSENTINO, G.; FIERRO, B.; VIGNERI, S.; TALAMANCA, S.; PALERMO, A.; PUMA, A.; BRIGHINA, F. Impaired glutamatergic neurotransmission in migraine with aura? Evidence by an input-output curves transcranial magnetic stimulation study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 51, 5, 726-733, 2011.
- CREEL, D. J. Visually Evoked Potentials by Donnell J. Creel. **Webvision: The Organization of the Retina and Visual System**, 2014.
- CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas Beck. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 11-13, 2001.
- DAMJANOV, I. **Pathology for the health-related professions**. WB Saunders Company, 2000.

- DASILVA, A. F.; MENDONCA, M. E.; ZAGHI, S.; LOPES, M.; DOSSANTOS, M. F.; SPIERINGS, E. L.; BAJWA, Z.; DATTA, A.; BIKSON, M.; FREGNI, F. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. **Headache**, 52, 8, 1283-1295, Sep, 2012.
- DE NOORDHOUT, A. M.; PEPIN, J.-L.; SCHOENEN, J.; DELWAIDE, P. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section**, 85, 2, 110-115, 1992.
- DI LAZZARO, V.; PILATO, F.; OLIVIERO, A.; DILEONE, M.; SATURNO, E.; MAZZONE, P.; INSOLA, A.; PROFICE, P.; RANIERI, F.; CAPONE, F.; TONALI, P. A.; ROTHWELL, J. C. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. **J Neurophysiol**, 96, 4, 1765-1771, Oct, 2006.
- DI RUSSO, F.; MARTINEZ, A.; SERENO, M. I.; PITZALIS, S.; HILLYARD, S. A. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. **Hum Brain Mapp**, 15, 2, 95-111, Feb, 2002.
- DIENER, H.-C.; CHARLES, A.; GOADSBY, P. J.; HOLLE, D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. **The Lancet Neurology**, 14, 10, 1010-1022, 2015.
- EISEN, A.; SIEJKA, S.; SCHULZER, M.; CALNE, D. Age-dependent decline in motor evoked potential (MEP) amplitude: with a comment on changes in Parkinson's disease. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section**, 81, 3, 209-215, 1991.
- FERRERI, F.; VECCHIO, F.; PONZO, D.; PASQUALETTI, P.; ROSSINI, P. M. Time-varying coupling of EEG oscillations predicts excitability fluctuations in the primary motor cortex as reflected by motor evoked potentials amplitude: an EEG-TMS study. **Hum Brain Mapp**, 35, 5, 1969-1980, May, 2014.
- FILIPOVIC, S. R.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. **Clin Neurophysiol**, 121, 7, 1129-1137, Jul, 2010.
- FLOEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **Neuroimage**, 85 Pt 3, 934-947, Jan 15, 2014.
- FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **Sao Paulo Med J**, 120, 4, 118-121, Jul 4, 2002.
- FREEDOM, T. Classification of headache. **Dis Mon**, 61, 6, 214-217, Jun, 2015.
- GERWIG, M.; NIEHAUS, L.; KASTRUP, O.; STUDE, P.; DIENER, H. C. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. **Headache**, 45, 10, 1394-1399, Nov-Dec, 2005.
- GIL-MARTÍNEZ, A.; KINDELAN-CALVO, P.; AGUDO-CARMONA, D.; MUÑOZ-PLATA, R.; LÓPEZ-DE-URALDE-VILLANUEVA, I.; LA TOUCHE, R. Ejercicio terapéutico como tratamiento de las migrañas y cefaleas tensionales: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. **Revista de Neurología**, 57, 10, 433-443, 2013.

- GÖKSEL, B. K. The use of complementary and alternative medicine in patients with migraine. **Arch Neuropsychiatr**, 50, Suppl 1, S41-46, 2013.
- GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica...**[et al.], 29, 4, 453-457, 1996.
- GROPPIA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L. G.; MALL, V.; KAELEN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. W.; ROSSINI, P. M.; ZIEMANN, U.; VALLS-SOLE, J.; SIEBNER, H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clin Neurophysiol**, 123, 5, 858-882, May, 2012.
- GROVES, P. M.; THOMPSON, R. F. Habituation: a dual-process theory. **Psychol Rev**, 77, 5, 419-450, Sep, 1970.
- GUNAYDIN, S.; SOYSAL, A.; ATAY, T.; ARPACI, B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, 33, 01, 63-67, 2006.
- HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. **Neuron**, 55, 2, 187-199, Jul 19, 2007.
- HARDWICK, R. M.; LESAGE, E.; MIAL, R. C. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth. **Brain Stimul**, 7, 5, 643-649, Sep-Oct, 2014.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, 33, 9, 629-808, Jul, 2013.
- HEPP, Z.; BLOUDEK, L. M.; VARON, S. F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. **J Manag Care Pharm**, 20, 1, 22-33, Jan, 2014.
- HERMENS, H. J.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of electromyography and Kinesiology**, 10, 5, 361-374, 2000.
- HOLROYD, K.; DREW, J.; COTTRELL, C.; ROMANEK, K.; HEH, V. Impaired functioning and quality of life in severe migraine: the role of catastrophizing and associated symptoms. **Cephalalgia**, 27, 10, 1156-1165, 2007.
- HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? **The Lancet Neurology**, 5, 8, 708-712, 2006.
- JALINOUS, R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. **Journal of Clinical Neurophysiology**, 8, 1, 10-25, 1991.
- JASPER, H. H. The ten twenty electrode system of the international federation. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, 10, 371-375, 1958.

- JENSEN, M. P.; GIANAS, A.; GEORGE, H. R.; SHERLIN, L. H.; KRAFT, G. H.; EHDE, D. M. Use of Neurofeedback to Enhance Response to Hypnotic Analgesia in Individuals With Multiple Sclerosis. **Int J Clin Exp Hypn**, 64, 1, 1-23, Jan-Mar, 2016.
- JOHN, P. J.; SHARMA, N.; SHARMA, C. M.; KANKANE, A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. **Headache**, 47, 5, 654-661, May, 2007.
- JURGENS, T. P.; LEONE, M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. **Cephalalgia**, 33, 8, 512-525, Jun, 2013.
- KALITA, J.; BHOI, S. K.; MISRA, U. K. Is lack of habituation of evoked potential a biological marker of migraine? **The Clinical journal of pain**, 30, 8, 724-729, 2014.
- KEIL, A.; DEBENER, S.; GRATTON, G.; JUNGHOFFER, M.; KAPPENMAN, E. S.; LUCK, S. J.; LUU, P.; MILLER, G. A.; YEE, C. M. Committee report: publication guidelines and recommendations for studies using electroencephalography and magnetoencephalography. **Psychophysiology**, 51, 1, 1-21, Jan, 2014.
- KHEDR, E. M.; AHMED, M. A.; MOHAMED, K. A. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, 36, 1, 13-18, 2006.
- KLEM, G. H.; LUDERS, H. O.; JASPER, H. H.; ELGER, C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, 52, 3-6, 1999.
- KLOMJA, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLEE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Ann Phys Rehabil Med**, 58, 4, 208-213, Sep, 2015.
- KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, 2, 3, 145-156, 2003.
- KOEHLER, P. J.; BOES, C. J. A history of non-drug treatment in headache, particularly migraine. **Brain**, 133, Pt 8, 2489-2500, Aug, 2010.
- KREUZER, P.; LANGGUTH, B.; POPP, R.; RASTER, R.; BUSCH, V.; FRANK, E.; HAJAK, G.; LANDGREBE, M. Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. **Neurosci Lett**, 493, 3, 63-66, Apr 15, 2011.
- KRYMCHANTOWSKI, A. V.; JEUVOUX, C. D. A. The pharmacological treatment of migraine in Brazil. **Headache**, 55 Suppl 1, 51-58, Feb, 2015.
- KUJIRAI, T.; CARAMIA, M.; ROTHWELL, J. C.; DAY, B.; THOMPSON, P.; FERBERT, A.; WROE, S.; ASSELMAN, P.; MARSDEN, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. **The Journal of physiology**, 471, 1, 501-519, 1993.
- LAAKSO, I.; HIRATA, A.; UGAWA, Y. Effects of coil orientation on the electric field induced by TMS over the hand motor area. **Phys Med Biol**, 59, 1, 203-218, Jan 6, 2014.

- LEFAUCHEUR, J.; DROUOT, X.; MENARD-LEFAUCHEUR, I.; KERAVEL, Y.; NGUYEN, J. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. **Neurology**, 67, 9, 1568-1574, 2006.
- LEFAUCHEUR, J. P.; ANDRE-OBADIA, N.; ANTAL, A.; AYACHE, S. S.; BAEKEN, C.; BENNINGER, D. H.; CANTELLO, R. M.; CINCOTTA, M.; DE CARVALHO, M.; DE RIDDER, D.; DEVANNE, H.; DI LAZZARO, V.; FILIPOVIC, S. R.; HUMMEL, F. C.; JAASKELAINEN, S. K.; KIMISKIDIS, V. K.; KOCH, G.; LANGGUTH, B.; NYFFELER, T.; OLIVIERO, A.; PADBERG, F.; POULET, E.; ROSSI, S.; ROSSINI, P. M.; ROTHWELL, J. C.; SCHONFELDT-LECUONA, C.; SIEBNER, H. R.; SLOTEMA, C. W.; STAGG, C. J.; VALLS-SOLE, J.; ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; GARCIA-LARREA, L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, 125, 11, 2150-2206, Nov, 2014.
- LEVIN, M. The International Classification of Headache Disorders, (ICHD III)–Changes and Challenges. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 53, 8, 1383-1395, 2013.
- LINDE, K.; ALLAIS, G.; BRINKHAUS, B.; MANHEIMER, E.; VICKERS, A.; WHITE, A. R. Acupuncture for migraine prophylaxis. **Cochrane Database Syst Rev**, 1, 1, 2009.
- LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E. Ten lessons on the epidemiology of migraine. **Headache**, 47 Suppl 1, S2-9, Apr, 2007.
- LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E.; DIAMOND, M.; FREITAG, F.; REED, M.; STEWART, W. F.; GROUP, A. A. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. **Neurology**, 68, 5, 343-349, 2007.
- LIPTON, R. B.; DODICK, D. W.; SILBERSTEIN, S. D.; SAPER, J. R.; AURORA, S. K.; PEARLMAN, S. H.; FISCHHELL, R. E.; RUPPEL, P. L.; GOADSBY, P. J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. **The Lancet Neurology**, 9, 4, 373-380, 2010.
- LIPTON, R. B.; SILBERSTEIN, S. D. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 55, S2, 103-122, 2015.
- LIPTON, R. B.; STEWART, W. F.; SAWYER, J.; EDMEDS, J. G. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. **Headache**, 41, 9, 854-861, Oct, 2001.
- MAGIS, D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. **Expert Rev Med Devices**, 12, 3, 329-339, May, 2015.
- MAGIS, D.; JENSEN, R.; SCHOENEN, J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. **Curr Opin Neurol**, 25, 3, 269-276, Jun, 2012.
- MAIER, J.; SEBASTIAN, I.; WEISBROD, M.; FREITAG, C. M.; RESCH, F.; BENDER, S. Cortical inhibition at rest and under a focused attention challenge in adults with migraine with and without aura. **Cephalalgia**, 31, 8, 914-924, Jun, 2011.

- MARMURA, M. J.; SILBERSTEIN, S. D.; SCHWEDT, T. J. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. **Headache**, 55, 1, 3-20, Jan, 2015.
- MENDONCA-DE-SOUZA, M.; MONTEIRO, U. M.; BEZERRA, A. S.; SILVA-DE-OLIVEIRA, A. P.; VENTURA-DA-SILVA, B. R.; BARBOSA, M. S.; DE SOUZA, J. A.; CRIADO, E. C.; FERRAREZI, M. C.; ALENCAR GDE, A.; LINS, O. G.; CORIOLANO, M.; COSTA, B. L.; RODRIGUES, M. C. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. **Front Hum Neurosci**, 6, 207, 2012.
- MISRA, U. K.; KALITA, J.; BHOI, S. K. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. **Neurol Res**, 34, 6, 547-551, Jul, 2012.
- MISRA, U. K.; KALITA, J.; BHOI, S. K. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. **J Neurol**, 260, 11, 2793-2801, Nov, 2013.
- MOCHIZUKI, H.; HUANG, Y. Z.; ROTHWELL, J. C. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. **The Journal of physiology**, 561, 1, 331-338, 2004.
- MULLENERS, W. M.; CHRONICLE, E. P.; PALMER, J. E.; KOEHLER, P. J.; VREDEVELD, J. W. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. **Headache**, 41, 6, 565-572, Jun, 2001.
- NAJIB, U.; BASHIR, S.; EDWARDS, D.; ROTENBERG, A.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. **Neurosurg Clin N Am**, 22, 2, 233-251, ix, Apr, 2011.
- NGUYEN, B. N.; MCKENDRICK, A. M.; VINGRYS, A. J. Abnormal inhibition-excitation imbalance in migraine. **Cephalalgia**, Mar 18, 2015.
- NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, 1, 3, 206-223, Jul, 2008.
- ODOBESCU, S.; ROTARU, L.; MOLDOVANU, I.; ROTARU, V.; GURSKY, N. Non-pharmacologic acute treatment of chronic migraine patients by transcranial cerebral electrical stimulation vs. placebo. **Cephalalgia**, 31, suppl 1, 101, 2011.
- ODOM, J. V.; BACH, M.; BRIGELL, M.; HOLDER, G. E.; MCCULLOCH, D. L.; TORMENE, A. P.; VAEGAN. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). **Doc Ophthalmol**, 120, 1, 111-119, Feb, 2010.
- OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, 9, 1, 97-113, 1971.
- OMLAND, P. M.; NILSEN, K. B.; UGLEM, M.; GRAVDAHL, G.; LINDE, M.; HAGEN, K.; SAND, T. Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation. **Headache**, 53, 7, 1071-1086, Jul-Aug, 2013.

- OMLAND, P. M.; UGLEM, M.; HAGEN, K.; LINDE, M.; TRONVIK, E.; SAND, T. Visual evoked potentials in migraine: Is the "neurophysiological hallmark" concept still valid? **Clin Neurophysiol**, Jun 6, 2015.
- ORGANIZATION, W. H. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011.
- OZTURK, V.; CAKMUR, R.; DONMEZ, B.; YENER, G. G.; KURSAD, F.; IDIMAN, F. Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura. A transcranial magnetic stimulation study. **J Neurol**, 249, 9, 1268-1271, Sep, 2002.
- PARKER, R. S.; LEWIS, G. N.; RICE, D. A.; MCNAIR, P. J. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain Stimul**, Apr 4, 2016.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; WASSERMANN, E. M.; BRASIL-NETO, J.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. **Brain**, 115 (Pt 4), 1045-1059, Aug, 1992.
- PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: A multimodal approach. **NeuroImage**, 83, 569-580, 2013.
- PENZIEN, D. B.; IRBY, M. B.; SMITHERMAN, T. A.; RAINS, J. C.; HOULE, T. T. Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. **Curr Pain Headache Rep**, 19, 7, 34, Jul, 2015.
- PIERELLI, F.; IACOVELLI, E.; BRACAGLIA, M.; SERRAO, M.; COPPOLA, G. Abnormal sensorimotor plasticity in migraine without aura patients. **Pain**, 154, 9, 1738-1742, Sep, 2013.
- POMPILI, M.; SERAFINI, G.; INNAMORATI, M.; SERRA, G.; DOMINICI, G.; FORTES-LINDAU, J.; PASTINA, M.; TELESFORO, L.; LESTER, D.; GIRARDI, P.; TATARELLI, R.; MARTELLETTI, P. Patient outcome in migraine prophylaxis: the role of psychopharmacological agents. **Patient Relat Outcome Meas**, 1, 107-118, Jul, 2010.
- QUEIROZ, L. P.; SILVA JUNIOR, A. A. The prevalence and impact of headache in Brazil. **Headache**, 55 Suppl 1, 32-38, Feb, 2015.
- RANKIN, C. H.; ABRAMS, T.; BARRY, R. J.; BHATNAGAR, S.; CLAYTON, D. F.; COLOMBO, J.; COPPOLA, G.; GEYER, M. A.; GLANZMAN, D. L.; MARSLAND, S.; MCSWEENEY, F. K.; WILSON, D. A.; WU, C. F.; THOMPSON, R. F. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. **Neurobiol Learn Mem**, 92, 2, 135-138, Sep, 2009.
- RAYEGANI, S. M.; RAEISSADAT, S. A.; SEDIGHIPOUR, L.; REZAZADEH, I. M.; BAHRAMI, M. H.; ELIASPOUR, D.; KHOSRAWI, S. Effect of neurofeedback and electromyographic-biofeedback therapy on improving hand function in stroke patients. **Top Stroke Rehabil**, 21, 2, 137-151, Mar-Apr, 2014.

- RENDAS-BAUM, R.; YANG, M.; VARON, S. F.; BLOUDEK, L. M.; DEGRYSE, R. E.; KOSINSKI, M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. **Health Qual Life Outcomes**, 12, 117, 2014.
- ROCHA, S.; MELO, L.; BOUDOUX, C.; FOERSTER, A.; ARAUJO, D.; MONTE-SILVA, K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. **J Neurol Sci**, 349, 1-2, 33-39, Feb 15, 2015.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A.; SAFETY OF, T. M. S. C. G. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, 120, 12, 2008-2039, Dec, 2009.
- ROSSINI, P. M.; BARKER, A.; BERARDELLI, A.; CARAMIA, M.; CARUSO, G.; CRACCO, R.; DIMITRIJEVIĆ, M.; HALLETT, M.; KATAYAMA, Y.; LÜCKING, C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, 91, 2, 79-92, 1994.
- ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZIEMANN, U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clin Neurophysiol**, 126, 6, 1071-1107, Jun, 2015.
- ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. **Neurology**, 68, 7, 484-488, Feb 13, 2007.
- SAND, T.; ZHITNIY, N.; WHITE, L. R.; STOVNER, L. J. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. **Clin Neurophysiol**, 119, 5, 1020-1027, May, 2008.
- SCALISE, A.; DESIATO, M. T.; GIGLI, G. L.; ROMIGI, A.; TOMBINI, M.; MARCIANI, M. G.; IZZI, F.; PLACIDI, F. Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. **SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER**, 29, 12, 1595, 2006.
- SCHOENEN, J.; AMBROSINI, A.; SÁNDOR, P. S.; DE NOORDHOUT, A. M. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. **Clinical neurophysiology**, 114, 6, 955-972, 2003.
- SCHOENEN, J.; ROBERTA, B.; MAGIS, D.; COPPOLA, G. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. **Cephalalgia**, Mar 29, 2016.
- SHAIK, M. M.; GAN, S. H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. **Biomed Res Int**, 2015, 469529, 2015.

- SHAPIRO, R. E. Preventive treatment of migraine. **Headache**, 52 Suppl 2, 65-69, Oct, 2012.
- SILBERSTEIN, S. Evidence-based guidelines for migraine headache. **FRONTIERS IN HEADACHE RESEARCH**, 11, 281-289, 2003.
- SILBERSTEIN, S.; LODER, E.; DIAMOND, S.; REED, M.; BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. **Cephalalgia**, 27, 3, 220-229, 2007.
- SINIATCHKIN, M.; KRONER-HERWIG, B.; KOCABIYIK, E.; ROTHENBERGER, A. Intracortical inhibition and facilitation in migraine--a transcranial magnetic stimulation study. **Headache**, 47, 3, 364-370, Mar, 2007.
- SMITH, M. J.; ADAMS, L. F.; SCHMIDT, P. J.; RUBINOW, D. R.; WASSERMANN, E. M. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. **Ann Neurol**, 51, 5, 599-603, May, 2002.
- SMITHERMAN, T. A.; WALTERS, A. B.; MAIZELS, M.; PENZIEN, D. B. The use of antidepressants for headache prophylaxis. **CNS neuroscience & therapeutics**, 17, 5, 462-469, 2011.
- SPARACO, M.; FELEPPA, M.; LIPTON, R. B.; RAPOPORT, A. M.; BIGAL, M. E. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. **Cephalalgia**, 26, 4, 361-372, Apr, 2006.
- STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; BIRBECK, G. L. Migraine: the seventh disabler. **J Headache Pain**, 14, 1, 2013.
- STEWART, L. M.; WALSH, V.; ROTHWELL, J. C. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. **Neuropsychologia**, 39, 4, 415-419, 2001.
- STEWART, W.; LIPTON, R.; WHYTE, J.; DOWSON, A.; KOLODNER, K.; LIBERMAN, J.; SAWYER, J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. **Neurology**, 53, 5, 988-988, 1999.
- STRIGARO, G.; RUGE, D.; CHEN, J. C.; MARSHALL, L.; DESIKAN, M.; CANTELLO, R.; ROTHWELL, J. C. Interaction between visual and motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. **J Physiol**, 593, 10, 2365-2377, May 15, 2015.
- STUART, S.; GRIFFITHS, L. R. A possible role for mitochondrial dysfunction in migraine. **Mol Genet Genomics**, 287, 11-12, 837-844, Dec, 2012.
- TEEPKER, M.; HÖTZEL, J.; TIMMESFELD, N.; REIS, J.; MYLIUS, V.; HAAG, A.; OERTEL, W.; ROSENOW, F.; SCHEPELMANN, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 2009.
- TEEPKER, M.; HOTZEL, J.; TIMMESFELD, N.; REIS, J.; MYLIUS, V.; HAAG, A.; OERTEL, W. H.; ROSENOW, F.; SCHEPELMANN, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 30, 2, 137-144, Feb, 2010.

- THICKBROOM, G. W.; MASTAGLIA, F. L. Plasticity in neurological disorders and challenges for noninvasive brain stimulation (NBS). **J Neuroeng Rehabil**, 6, 4, 2009.
- TORRES, R. D. C. S.; MARQUES, K. S.; LEAL, K. D. N. R.; ROCHA-FILHO, P. A. S. Main reasons for medical consultations in family healthcare units in the city of Recife, Brazil: a cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, 133, 4, 367-370, 2015.
- UGAWA, Y.; UESAKA, Y.; TERAOKA, Y.; HANAJIMA, R.; KANAZAWA, I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. **Annals of neurology**, 37, 6, 703-713, 1995.
- VAN DER KAMP, W.; VANDENBRINK, A. M.; FERRARI, M. D.; VAN DIJK, J. G. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. **Journal of the neurological sciences**, 139, 1, 106-110, 1996.
- VASIL'EVA, V. V. Spectral and coherent characteristics of EEG in women during various phases of menstrual cycle. **Bull Exp Biol Med**, 140, 4, 383-384, Oct, 2005.
- VETVIK, K. G.; MACGREGOR, E. A.; LUNDQVIST, C.; RUSSELL, M. B. A clinical interview versus prospective headache diaries in the diagnosis of menstrual migraine without aura. **Cephalalgia**, 35, 5, 410-416, 2015.
- VIGANÒ, A.; MAGIS, D.; SAVA, S. L.; DE PASQUA, V.; AUVÉ, M.; GIULIANI, A.; COLOSIMO, A.; DI PIERO, V.; SCHOENEN, J. Anodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex for migraine prevention: a proof-of-concept study. **The Journal of Headache and Pain**, 1, Suppl 1, P194, 2013.
- WERHAHN, K.; WISEMAN, K.; HERZOG, J.; FOÖRDERREUTHER, S.; DICHGANS, M.; STRAUBE, A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. **Cephalalgia**, 20, 1, 45-50, 2000.
- WICKMANN, F.; STEPHANI, C.; CZESNIK, D.; KLINKER, F.; TIMAUS, C.; CHAIEB, L.; PAULUS, W.; ANTAL, A. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. **J Neurol Sci**, 354, 1-2, 103-109, Jul 15, 2015.
- WOODS, A. J.; ANTAL, A.; BIKSON, M.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R.; CELNIK, P.; COHEN, L. G.; FREGNI, F.; HERRMANN, C. S.; KAPPENMAN, E. S.; KNOTKOVA, H.; LIEBETANZ, D.; MINIUSSI, C.; MIRANDA, P. C.; PAULUS, W.; PRIORI, A.; REATO, D.; STAGG, C.; WENDEROTH, N.; NITSCHKE, M. A. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clin Neurophysiol**, 127, 2, 1031-1048, Feb, 2016.
- YANG, M.; RENDAS-BAUM, R.; VARON, S. F.; KOSINSKI, M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. **Cephalalgia**, 31, 3, 357-367, Feb, 2011.
- YOUNG, W. B.; OSHINSKY, M. L.; SHECHTER, A. L.; GEBELINE-MYERS, C.; BRADLEY, K. C.; WASSERMANN, E. M. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. **Headache**, 44, 2, 131-135, Feb, 2004.

ZHU, S.; MARMURA, M. J. Non-Invasive Neuromodulation for Headache Disorders.
Curr Neurol Neurosci Rep, 16, 2, 11, Feb, 2016.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL POR PADRÃO REVERSO SOBRE A
ATIVIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS MIGRANOSOS**

Em preparação para submissão: Clinical Neurophysiology

Autores: Livia Shirahige¹, Fernanda Nogueira¹, Lorena Melo¹, Sérgio Rocha¹, Rodrigo Brito¹, Thyciane Mendonça¹, Abelardo de Farias², Maria das Graças Rodrigues Araújo³, Kátia Monte-Silva^{1*}.

Afiliação: ¹Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

²Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

³Laboratório de Cinesioterapia e Terapia Manual, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

***Contato:** Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Telefone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silvakk@gmail.com

Protocolo de registro: NCT02564822

HIGHLIGHTS

- Indivíduos com migrânea e com outras cefaleias apresentam aumento na excitabilidade do córtex visual após a estimulação por padrão reverso.
- A ocorrência de déficit de habituação pode não estar associada aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea.
- Indivíduos com migrânea apresentam um padrão de resposta do córtex motor em resposta a estímulos visuais opostos aos apresentados por saudáveis.

Resumo:

Objetivos: avaliar o padrão de atividade cortical de migranosos em resposta a estimulação visual por padrão reverso, quando comparado ao de indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. **Métodos:** 59 indivíduos foram classificados nos grupos: (i) migrânea (n=25); (ii) outras cefaleias (n=23); (iii) saudável (n=11). A medida do limiar de fosfeno (LF), considerada como desfecho primário, foi usada para avaliar a excitabilidade do córtex visual. Também foi analisada a excitabilidade do córtex motor (pelo potencial evocado motor e limiar motor); as conexões intracorticais inibitórias e facilitatórias (pela inibição intracortical e facilitação intracortical, respectivamente); a habituação do córtex visual a estímulos (observados pelo potencial evocado visual - PEV). Todas as medidas foram avaliadas antes e imediatamente após a estimulação visual que consistiu em um padrão quadriculado, alternando 600 vezes a uma frequência de 3,1 Hz. Durante a estimulação, foi avaliado o PEV. Após as avaliações, os indivíduos foram classificados de acordo com diagnósticos concordantes em três etapas: (i) avaliação por um neurologista, (ii) segundo os critérios da *International Classification of Headache Disorders*, e (iii) de acordo com as respostas do diário de cefaleia, durante um mês. **Resultados:** não foi observada diferença intergrupo antes e imediatamente após a estimulação visual, em relação às medidas de excitabilidade cortical, tanto visual, quanto motora. Observou-se apenas redução significativa do LF imediatamente após a estimulação visual, nos indivíduos com migrânea ($Z=-3,545$; $p=0,001$) e outras cefaleias ($Z=-3,608$; $p=0,000$). Foi observado que não houve diferença em relação às medidas de PEV intra e intergrupos. Em relação à ocorrência de habituação em cada grupo, não foi encontrada diferença intergrupos ($X^2=0,739$; $p=0,691$). **Conclusão:** indivíduos com migrânea e com outras cefaleias apresentam aumento na excitabilidade do córtex visual em resposta a estimulação visual por padrão reverso e a ocorrência de déficit de habituação pode não estar associada exclusivamente aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation. Noninvasive brain stimulation. Migraine disorders. Headache.

1. INTRODUÇÃO

Apesar da fisiopatologia da migrânea ter sido foco de inúmeros estudos, os mecanismos subjacentes a essa doença não estão completamente elucidados (1). Estudos apontam para um aumento da excitabilidade do córtex visual de indivíduos migranosos (1-3), no entanto, outros não observaram essa exacerbação (4, 5). Além disso, a literatura evidencia que indivíduos migranosos podem apresentar alterações da responsividade do sistema nervoso central (6, 7), déficit dos circuitos inibitórios (8) e déficit de habituação em resposta aos potenciais evocados (9, 10).

A habituação é uma diminuição progressiva na amplitude das respostas corticais a estímulos repetitivos, assim, o déficit de habituação tem sido considerado um possível marcador biológico da migrânea, de acordo com estudos anteriores (6, 9). A habituação pode ser avaliada por diferentes medidas, tais como: potencial evocado auditivo, potencial evocado somatossensorial e potencial evocado visual.

Dentre os métodos de potenciais evocados visuais, pode-se destacar a estimulação por padrão reverso, que possui a vantagem de maior precisão nas respostas individuais, e consequentemente fornecendo dados mais acurados, em relação a outros métodos de estimulação visual (11). Diante disso, uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença por métodos padronizados facilitará a elaboração de protocolos terapêuticos mais efetivos para indivíduos migranosos (12, 13).

Recentemente foi demonstrado que as medidas de excitabilidade cortical em indivíduos migranosos como, por exemplo, o limiar motor (14) e o limiar de fosfeno (15) apresentam uma grande variabilidade quando são mensuradas em um único momento devido a alterações que cada indivíduo pode sofrer mediante estímulos ambientais / fenomenológicos que não são controlados previamente. Portanto, é possível pressupor que medidas pontuais podem não ser capazes de refletir de forma fidedigna a atividade neuronal destes indivíduos.

O presente estudo objetivou avaliar o padrão de atividade cortical em resposta à estimulação visual por padrão reverso, um método já utilizado para avaliar a habituação dos potenciais evocados visuais, em indivíduos migranosos quando comparados a indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Espera-se que a atividade elétrica do córtex motor e visual de migranosos após estímulos visuais responda de forma distinta quando comparada à atividade de indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Aspectos éticos

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco UFPE (CEP/CCS/UFPE) sob o CAAE 43765915.4.0000.5208 e registrada no www.clinicalTrials.gov (NCT02564822). O estudo foi realizado entre agosto de 2015 e janeiro de 2016, no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), localizado no Departamento de Fisioterapia da UFPE. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de participarem dos procedimentos experimentais do estudo.

2.2. Amostra

A amostra deste estudo foi constituída por indivíduos com relato de pelo menos um episódio de cefaleia nos últimos 12 meses. Foram excluídos: indivíduos com qualquer contraindicação à aplicação da estimulação magnética transcraniana (EMT) como, por exemplo, utilização de implantes metálicos na cabeça, marca-passo cardíaco, gravidez ou histórico de crise convulsiva (16), bem como presença de distúrbios neurológicos e utilização regular de medicamentos antidepressivos ou ansiolíticos.

O cálculo amostral foi baseado em uma análise inicial a partir de um estudo piloto com quinze voluntários (cinco migranosos, cinco com outras cefaleias e cinco saudáveis), considerando um nível de significância de 0,05,

um poder de 80% e teste não direcional. Para isso, foi utilizado o software *GPower*, versão 3.1.3 para *Windows* e as medidas de limiar de fosfeno após estimulação visual foram utilizadas. Os cálculos apontaram que para comparação dos grupos de indivíduos (i) “saudável” ($71,8 \pm 25,75$) e “migrânea” ($48,8 \pm 11,94$) seria necessária uma amostra de 13 voluntários por grupo; (ii) “saudável” e “outras cefaleias” ($40,75 \pm 17,03$), de nove indivíduos por grupo; e (iii) “migrânea” e “outras cefaleias”, 54 indivíduos por grupo.

2.3. *Procedimentos Experimentais*

De modo a permitir o controle de variáveis que pudesse interferir na interpretação dos dados, antes do início das avaliações do padrão de atividade elétrica, os voluntários responderam um questionário semiestruturado, aplicado através da ferramenta geradora de formulários online Typeform (www.typeform.com), com dados epidemiológicos (idade e gênero), comportamentais (nível de estresse e depressão) e informações a respeito da cefaleia (presença de aura, impacto nas atividades de vida diária e incapacidade relacionada à cefaleia). Em seguida, foram avaliados: preferência manual, pelo Inventário de dominância lateral de Edimburgo (17); nível de ansiedade, através do Inventário de ansiedade de Beck (18); depressão, por meio do Inventário de depressão de Beck (19); impacto da cefaleia nas atividades de vida diária (20) e incapacidade relacionada à cefaleia (21).

Após essa etapa, os voluntários foram submetidos a uma única sessão de avaliação da excitabilidade cortical (Figura 1). A avaliação foi realizada no período interictal, pelo menos 72 horas antes e/ou depois da crise de cefaleia. Para evitar viés de confundimento, as mulheres foram avaliadas até sete dias após o primeiro dia da menstruação, uma vez que alterações hormonais das fases do ciclo menstrual podem alterar a atividade elétrica cerebral (VASIL'EVA, 2005).

FIGURA 1

2.4. Medidas de desfecho

A avaliação do limiar de fosfeno (LF) foi usada como indicador do nível de excitabilidade do córtex visual, desfecho primário do estudo. Como desfechos secundários, foram analisados: a avaliação da excitabilidade do córtex motor (avaliado pelo potencial evocado motor – PEM - e limiar motor de repouso - LMR); o comportamento das conexões intracorticais inibitórias e facilitatórias (mensuradas pela inibição intracortical de curto intervalo – IIC - e pela facilitação intracortical - FIC, respectivamente) e a habituação do córtex visual a estímulos (observados pelo potencial evocado visual - PEV). Todas as medidas de desfecho foram avaliadas antes e imediatamente após a estimulação visual de padrões reversos.

2.5. Avaliação eletrofisiológica

Para a avaliação do LF, medida de desfecho da excitabilidade do córtex visual, os voluntários foram instruídos a sentar confortavelmente em uma cadeira de *Shiatsu*, com os olhos vendados e fechados, em uma sala semiescura. Na linha sagital, foram marcados três pontos: 2, 3 e 4 cm acima do ínion. Em seguida, uma bobina circular (10 cm de diâmetro), conectada a um estimulador magnético transcraniano (Neuro-MS – *Neurosoft*, Rússia), foi posicionada na região occipital, com o cabo apontando para cima e paralela à coluna do voluntário. Pulsos únicos bifásicos foram aplicados sobre um dos pontos previamente marcados e o indivíduo foi instruído a relatar a presença ou ausência de fosfeno (fenômenos cintilantes no campo visual) (2).

Após determinar a posição ideal para o voluntário identificar o fosfeno, a estimulação foi repetida a uma frequência de 0,25 Hz e inicialmente aplicada a 60% da capacidade máxima do estimulador (2,2 Tesla). A intensidade da estimulação foi mudada em blocos de 5%, seguidos de um ajuste fino de 2% e 1%, até a intensidade mínima que o voluntário conseguisse perceber o fosfeno cinco vezes em dez estímulos. Tal intensidade foi determinada como o LF (22), expresso em percentagem da

capacidade máxima do estimulador magnético. Quanto maior o LF, menor a excitabilidade do córtex visual.

A fim de evitar mudanças na excitabilidade cortical devido a uma privação sensorial prolongada (23), os voluntários que necessitaram de um tempo maior do que 15 minutos para identificar o fosfeno tiveram o exame interrompido. A exposição à luz foi permitida por 5 minutos, e, então, o teste foi reiniciado (12).

Para avaliação das medidas de excitabilidade do córtex motor (LM, PEM, IIC e FIC), os voluntários foram instruídos a sentar confortavelmente em uma cadeira com apoio de membros inferiores e superiores. Inicialmente, estímulos de EMT foram administrados sobre o córtex motor para determinar a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) - região cuja resposta de amplitude do PEM (pico a pico) é maior. Para isto, uma bobina em forma de oito, conectada ao estimulador magnético transcraniano (Neurosoft – Rússia), foi posicionada a uma angulação de 45 graus, no ponto C3 de acordo com o sistema internacional de marcação 10-20 (24).

Em todas as avaliações foi utilizada a mesma bobina e o mesmo avaliador realizou as medidas antes e após a estimulação visual, a fim de evitar viés de aferição. Também foi solicitado que o indivíduo mantivesse o músculo alvo avaliado em repouso durante a realização das medidas. Para avaliar a excitabilidade cortical do hemisfério esquerdo, as seguintes medidas foram realizadas:

(i) LM, utilizando o software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>) (25). O limiar motor representa uma medida de excitabilidade dos neurônios piramidais (26). Maiores valores de LM refletem menor excitabilidade do córtex motor.

(ii) Para determinação do PEM, a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 120% do LMR e, com o voluntário completamente relaxado, foram registradas as respostas eletromiográficas decorrentes da aplicação de 10 estímulos monofásicos de EMT-p, a uma frequência de 0,25 HZ (27). Quanto maior valor de PEM, maior excitabilidade cortical.

(iii) Para avaliação da IIC e FIC, um estímulo monofásico condicionante sublimar e um estímulo monofásico teste (120% do LMR) foram liberados aleatoriamente a um intervalo interestímulo (IIE) de 2 ms, caracterizando assim a IIC, enquanto a FIC foi avaliada pela liberação dos pulsos a um intervalo interestímulo de 10 ms. As três condições (estímulo teste não condicionado e estímulos condicionados com IIE de 2 e 10 milissegundos) foram aplicadas dez vezes cada (28). Inibição e facilitação intracortical foram expressas como a porcentagem, dado um estímulo teste condicionado em relação ao estímulo não condicionado.

2.6. *Estimulação visual por padrão reverso*

Para a estimulação visual, os indivíduos foram convidados a sentar em uma cadeira de maneira confortável, localizada em um ambiente calmo e escuro, a uma distância de 90 cm da tela do computador. O olho esquerdo do voluntário foi vendado e, dessa forma, foi solicitado que o participante direcionasse a atenção para um ponto vermelho (localizado no centro da tela) com o olho direito. O estímulo visual foi um padrão quadriculado preto e branco, alternando a uma frequência de 3,1 Hz (13).

Durante a estimulação, foi avaliada a habituação do córtex visual pela medida de potencial evocado visual (PEV). Para esta, os eletrodos de AgCl utilizados para a captação da atividade eletroencefalográfica foram posicionados sobre os pontos Oz e Fz de acordo com o sistema 10-20 (29) e a impedância controlada entre 1-5 K Ω . Durante o exame, 600 respostas corticais foram gravadas, e os dados coletados gravados em computador pessoal.

2.7. *Avaliação diagnóstica*

Após a coleta das medidas de excitabilidade cortical, os pacientes foram classificados em saudável, com migrânea ou outras cefaleias. O diagnóstico foi realizado de acordo com: (i) a avaliação clínica; (ii) uma avaliação segundo os critérios da *International classification of headache disorders Society* (ICHD-III, 2014) e (iii) pelo preenchimento do diário de cefaleia.

Na primeira etapa, a avaliação clínica foi realizada por um neurologista a partir de anamnese, seguindo um roteiro predeterminado, e de exames físicos e clínicos, quando necessário. A partir desta consulta, o indivíduo foi diagnosticado como: saudável, migranoso ou com outros tipos de cefaleia. Em seguida, o participante foi entrevistado por um pesquisador treinado, que aplicou um questionário estruturado desenvolvido segundo os critérios da ICHD-III. Da mesma forma que na etapa anterior, também foi sugerida uma hipótese diagnóstica.

Adicionalmente, o indivíduo foi instruído a detalhar as características das crises de dor de cabeça ocorridas ao longo de um mês, quando houvesse, pelo preenchimento do diário de cefaleia. De acordo com as características reportadas, os indivíduos eram classificados, de acordo com os critérios da ICHD-III, como: com hipótese diagnóstica de migrânea ou outros tipos de cefaleia e se não reportaram crises de dor de cabeça, como saudáveis.

Ao findar das três etapas de avaliação diagnóstica, cada voluntário foi classificado como: (i) com migrânea, (ii) com outras cefaleias ou (iii) saudável, na ocorrência de pelo menos dois diagnósticos concordantes.

2.8. *Processamento e análise dos dados*

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas (média e desvio padrão, para as variáveis contínuas; mediana e intervalo interquartil para as variáveis discretas) e de frequência para as variáveis categóricas. Os valores do LF, LM, PEM, IIC e FIC foram comparados entre os três grupos: (i) migrânea; (ii) outras cefaleias e (iii) indivíduos saudáveis. Os dados foram analisados a partir dos valores brutos, e em seguida, a partir dos valores normalizados em relação ao *baseline*. A normalidade da distribuição dos dados foi checada pelo teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Para a obtenção da medida de PEM, 10 ondas eletromiográficas foram analisadas individualmente e em seguida, foi calculada a média do valor da

amplitude (pico a pico) de cada onda (em mV). Para a obtenção dos valores de inibição e facilitação, foram comparadas (em percentagem) as médias de cada estímulo condicionado (com IIE de 2 ou 10 ms) em relação as médias dos estímulos não condicionados. Estas medidas foram expressas em percentagem, em relação à média dos estímulos não condicionados.

Para a avaliação do PEV, as 600 ondas gravadas foram agrupadas em seis blocos de 100. As 200 ondas, referentes ao primeiro (B1) e o sexto (B6) bloco, foram analisadas individualmente. Primeiramente, foi aplicado o filtro passa-alta de 1Hz e o filtro passa-baixa de 50Hz. Após esta etapa, cada onda foi analisada de forma individual, e os marcadores dos pontos N1 (ponto de menor amplitude com latência entre 60-90 ms após o estímulo visual), P1 (ponto de maior amplitude com latência entre 80-130 ms após o estímulo visual) e N2 (ponto de menor amplitude com latência entre 90-200 ms após o estímulo visual) foram posicionados corretamente. Caso a onda apresentasse pontos de menor ou maior amplitude em outras latências, que não as citadas acima, esta era descartada da análise.

Em seguida, o valor médio das diferenças entre os pontos N1 e P1 (N1-P1) e entre os pontos P1 e N2 (P1-N2) em B1 e B6 foram calculados. Adicionalmente, o valor da média de N1-P1 e P1-N2 foi normalizado pela média de B1. Por fim, a habituação foi expressa como a variação da porcentagem de N1-P1 entre o sexto e primeiro bloco, como já descrito por Ambrosini e colaboradores (30). Os resultados negativos foram considerados como habituação, e os positivos, como déficit de habituação.

Para a análise destes dados, foi utilizado o teste ANOVA-one way (com *post-hoc* LSD) ou o teste *Kruskal-Wallis* (com *post-hoc* Mann-Whitney) para a comparação das médias entre grupos. O teste t pareado e o teste Wilcoxon para as comparações intragrupo. Os dados categóricos foram analisados a partir do teste Exato de Fisher ou qui-quadrado. Toda a análise estatística foi realizada utilizando o SPSS, versão 20.0, adotando um nível de significância $\leq 0,05$.

3. RESULTADOS

Inicialmente, 202 indivíduos foram contatados e convidados a participar do presente estudo (Figura 2). Destes, 93 demonstraram interesse em participar da pesquisa e foram triados. Trinta e um indivíduos foram excluídos por motivos diversos e três não suportaram a EMT (um apresentou cefaleia severa durante a avaliação de LF, um sentiu tontura e vertigem durante a avaliação de IIC e FIC e outro apresentou respostas motoras reflexas de membros superiores e face mediante os estímulos magnéticos).

Ao total, 59 indivíduos foram analisados, sendo classificados nos grupos: (i) migrânea (n=25); (ii) outras cefaleias (n=23); (iii) saudável (n=11), porém dois voluntários não foram analisados em todas as variáveis. Um voluntário migranoso não foi considerado para as medidas de PEM, IIC e FIC, devido uma intercorrência durante a aquisição dos dados. Outro voluntário apenas não foi incluído na análise de PEV, devido a um problema ocorrido na gravação dos dados.

FIGURA 2

Ao analisar as medidas basais de todos os voluntários, pode-se observar que os grupos não diferiram entre si quanto às características comportamentais, exceto para as variáveis inerentes à cefaleia (Tabela 1). Também não foi observada diferença entre os grupos antes ou imediatamente após a estimulação visual (Tabela 2), em relação às medidas (brutas e normalizadas) de excitabilidade cortical, tanto visual, quanto motora.

TABELA 1

TABELA 2

Em comparação aos valores basais, observou-se uma redução significativa do LF após a estimulação visual por padrão reverso (Tabela 2), nos indivíduos com diagnóstico de migrânea ($Z=-3,545$, $p<0,001$) e de outras cefaleias ($Z=-3,608$, $p<0,001$). Contudo, não foi verificada diferença com relação aos valores do LF (% do estimulador) entre os indivíduos com diagnósticos diferentes.

Não houve diferença em relação às medidas de PEV intra e intergrupos (Tabela 3). Como o déficit de habituação é considerado um possível marcador biológico da migrânea (9), a ocorrência de habituação em cada grupo foi analisada (Figura 3A). O teste qui-quadrado não revelou diferença entre os grupos ($X^2=0,739$; $p=0,691$).

TABELA 3

Entretanto, optou-se por realizar uma avaliação de subgrupo, considerando os indivíduos que apresentaram a habituação e aqueles que não apresentaram, em cada um dos grupos. Dessa forma, os três grupos foram divididos em: grupo de indivíduos com migrânea que habituaram (GM-H); grupo de indivíduos com migrânea que não habituaram (GM-NH); grupo de indivíduos com outras cefaleias que habituaram (GOC-H); grupo de indivíduos com outras cefaleias que não habituaram (GOC-NH); grupo de indivíduos saudáveis que habituaram (GS-H); grupo de indivíduos saudáveis que não habituaram (GS-NH). O intuito desta análise foi observar (i) se a habituação está associada a diferentes características clínicas dos indivíduos e (ii) se houve diferença das medidas de excitabilidade do córtex visual e motor após o estímulo visual em indivíduos que, durante o mesmo, apresentaram padrões opostos de respostas. Não houve diferença entre os subgrupos quanto às características clínicas e medidas basais dos indivíduos.

Em relação à análise de subgrupo (habituação e não habituação), também não foi observada nenhuma diferença nas medidas de LF antes da aplicação da estimulação visual. Porém, houve uma diminuição significativa

no LF nos subgrupos GM-H ($Z=-2,521$, $p=0,012$), GM-NH ($Z=-2,670$, $p=0,008$), GOC-H ($Z=-2,320$, $p=0,020$) e GOC-NH ($Z=-2,805$, $p=0,005$) quando comparados aos valores basais (Figura 3B).

FIGURA 3

Além disso, a ANOVA-*one way* identificou uma diferença entre os subgrupos para a medida de PEM normalizado ($F=2,428$; $p=0,047$). O *post-hoc* LSD revelou que o GM-H, apresentou diferença estatística em relação ao GM-NH ($p=0,05$) e ao GOC-H ($p=0,029$) (Figura 3C). Já o GM-NH apresentou diferença estatística em relação ao GS-NH ($p=0,018$). Pode-se inferir que houve um aumento na medida de PEM após a estimulação visual no grupo GM-H e no GS-NH, que não ocorreu nos demais grupos. Há uma tendência ao aumento da excitabilidade cortical motora em migranosos que habituaram mediante a estimulação visual (antes da estimulação: $0,6770 \pm 0,441$; após: $0,944 \pm 0,695$; $t=-1,956$; $p=0,086$). Comportamento oposto ao observado em indivíduos saudáveis, que aumentaram a atividade do córtex motor quando estes não apresentavam a habituação (antes: $0,606 \pm 0,293$; após: $0,997 \pm 0,539$; $t=-3,128$; $p=0,026$).

4. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido com o intuito de investigar o comportamento da atividade cortical visual e motora após estimulação visual por padrão reverso. Diferente de indivíduos saudáveis foi observado que pacientes com cefaleia (independente do tipo) apresentaram redução no limiar de fosfeno após a estimulação visual por padrões reversos. Tal resultado pode ter ocorrido visto que os indivíduos migranosos apresentam maior variabilidade desta medida (15), o que pode ter gerado uma alteração da excitabilidade do córtex visual, mesmo mediante estímulos não tão intensos. Ademais, pode-se inferir que esta tendência de maior variação de

excitabilidade não seja específica aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea, uma vez que também foi observada em indivíduos com outros tipos de cefaleia.

Outro aspecto relevante deste estudo foi o fato de não haver diferença significativa das medidas eletrofisiológicas basais entre os grupos. Em estudos anteriores, foi observada uma hiperexcitabilidade do córtex visual em indivíduos migranosos (1-3, 12, 31, 32). Um fator que deve ser levado em consideração é a forma como foram analisados os indivíduos que não reportaram ocorrência de fosfenos durante a avaliação. Para estes casos, foi considerado o valor de LF como 100%. Isto pode ter gerado um aumento do desvio padrão apresentado, justificando não haver diferença entre grupos devido a uma diminuição da inferência estatística (4).

Por outro lado, estudos que avaliaram medidas pontuais de FIC e IIC em migranosos, também não encontraram diferença em comparação a indivíduos saudáveis (5, 33). O estudo de Brighina e colaboradores (34) encontrou uma redução paradoxal da inibição em indivíduos migranosos quando comparados a saudáveis mediante uma estimulação inibitória. Apesar dos achados do presente estudo não concordarem com estes, um fator relevante deve ser considerado, o estímulo aplicado por Brighina (2010) foi realizado diretamente sobre o córtex parietal, enquanto os estímulos aplicados no presente estudo atuaram diretamente no córtex visual. Desta forma, é possível que a estimulação visual por padrão reverso, não tenha sido capaz de ativar as vias GABAérgicas motoras (5).

De forma similar, foi observado que a privação de estímulos luminosos não foi capaz de promover alterações nas vias inibitórias e facilitatórias de migranosos (14). Apesar de ter sido observada conectividade entre o córtex visual e motor (35), é possível sugerir que a FIC e IIC não sejam medidas sensíveis o suficiente para detectar o efeito da modulação visual, em uma única avaliação, sobre o córtex motor.

Medidas de LM parecem apresentar maior susceptibilidade de variação em indivíduos migranosos, mediante exposição ou privação luminosa (14). Porém isto não foi confirmado pelo presente estudo. Indivíduos saudáveis, indivíduos com diagnóstico de migrânea e de outras

cefaleias aparentemente não alteraram seus padrões de excitabilidade do córtex motor em resposta à estimulação visual por padrão reverso. Apesar de gerar alteração de excitabilidade de córtex visual, talvez a estimulação aplicada, não tenha sido suficientemente intensa a ponto de gerar repercussões a nível motor.

Em relação à excitabilidade do córtex visual durante a estimulação visual (avaliada pelas medidas de potencial evocado visual), não foi observada redução significativa das amplitudes de N1-P1 e P1-N2 no bloco 6, em relação ao bloco 1 em nenhum dos grupos. Isto pode significar que, apesar de ter sido considerado um “marcador biológico” da migrânea (6, 9), o déficit de habituação pode não estar associado aos mecanismos fisiopatológicos desta. Os resultados do presente estudo podem sugerir que a teoria de considerar o déficit de habituação como marcador biológico pode ser uma decisão enviesada (36).

Ao realizar a análise de subgrupo a partir da ocorrência de habituação ou não em cada grupo, algumas hipóteses puderam ser formuladas. Inicialmente foi observado que não houve diferença entre as proporções de ocorrência de habituação ou não em cada grupo, ou seja, indivíduos com os mesmos diagnósticos apresentaram respostas distintas mediante a mesma estimulação fornecida. Porém o risco de não apresentar habituação parece ser 10% maior em quem apresenta cefaleia, independente do tipo. Quando comparadas as características comportamentais e clínicas dos indivíduos que habituaram e que não habituaram em cada grupo, não pôde ser observada diferença. Talvez, outros fatores, não controlados no presente estudo podem estar associados ao padrão de resposta dos indivíduos ao padrão reverso.

Estudos anteriores em animais observaram que as respostas eletrofisiológicas mediante a exposição de estímulos intensos, repetitivos e contínuos tendem a diminuir. No entanto, a exposição ao mesmo protocolo de estímulos, com intensidade moderada, gera um aumento destas respostas (37, 38). Em humanos, foi observada uma relação negativa entre a atividade eletroencefalográfica e a fotofobia auto referida (39). Mediante estes achados, pode-se supor que a fotofobia pode ser um fator de suma

importância para a ocorrência ou não de habituação. Portanto, pesquisas que avaliem a habituação em indivíduos com diferentes níveis de fobia podem auxiliar na investigação de ocorrer respostas distintas durante a estimulação dentro de um mesmo grupo, no presente estudo.

Ao observar as respostas do córtex visual (avaliados por LF) após a estimulação por estímulos luminosos em migranosos e indivíduos com outras cefaleias, observou-se que houve um aumento da excitabilidade cortical tanto em indivíduos que habituaram, quanto naqueles que não habituaram. Pode-se inferir que a ativação do córtex visual, seja o estímulo de natureza inibitória ou excitatória, gera um aumento (pós-estimulação) na excitabilidade cortical de indivíduos com cefaleia.

Os achados do presente estudo estão de acordo com pesquisas anteriores, que encontraram uma redução significativa do LF em migranosos, em resposta a uma estimulação não invasiva aplicada diretamente sobre o córtex visual, tanto de natureza excitatória (8) quanto inibitória, (12, 40). Provavelmente, um déficit de circuitos inibitórios pode ser o motivo deste aumento da excitabilidade mesmo após uma estimulação inibitória (8, 40). Porém, em indivíduos com outras cefaleias, a efetividade da ativação de circuitos inibitórios pós-estímulos visuais ainda necessita ser mais estudada.

Por fim, foi observado que indivíduos com migrânea têm uma tendência a aumentar a excitabilidade cortical motora mediante estímulos inibitórios sobre o córtex visual, o que se opõe ao comportamento cortical motor de indivíduos saudáveis. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Conforto e colaboradores (2012), que encontrou um aumento da excitabilidade cortical após a privação de luz.

Estudos com EEG tem observado a coerência parieto-occipital, em saudáveis (35) e em migranosos (41). Em saudáveis, foi constatado que uma maior coerência entre os córtices occipital e parietal acompanhou respostas de PEM mais elevadas (35). Talvez, quando a estimulação visual gerou respostas excitatórias (de não habituação) em indivíduos saudáveis, esta pode ter reforçado a conectividade entre as regiões occipito-parietal, justificando o aumento do PEM em saudáveis que potenciaram. Por sua vez,

indivíduos migranosos tem uma tendência contrária ao que acontece com saudáveis.

Este é o primeiro estudo que compara as repercussões da estimulação visual por padrão reverso sobre o córtex visual e motor de indivíduos saudáveis, migranosos e com outros tipos de cefaleia. Foi observado que independentemente de diagnóstico, indivíduos que apresentem cefaleia são mais susceptíveis ao aumento da excitabilidade do córtex visual em resposta a estímulos visuais. Além disto, foi observado que indivíduos migranosos podem apresentar um padrão contrário de resposta em comparação a indivíduos saudáveis e outras cefaleias, quanto à variabilidade de excitabilidade do córtex motor.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. Uma delas é o reduzido número de participantes no grupo saudável. O fato de não ter sido atingido o cálculo amostral estimado pode aumentar o risco do erro tipo II, no qual a hipótese nula não é rejeitada (42). Apesar disso, torna-se importante ressaltar que existe uma dificuldade em encontrar indivíduos sem nenhum diagnóstico de cefaleia. O fato desta doença ser sub-diagnosticada e sub-tratada, subestima ainda mais a real prevalência desta doença (43). Além disso, a maioria dos estudos não especificam os critérios utilizados para classificação dos indivíduos considerados saudáveis. Ao utilizar como grupo comparação, indivíduos sem migrânea, porém que apresentem outros tipos de cefaleia, pode ser um viés de seleção importante, que deve ser considerado em estudos futuros.

Outro ponto que merece ser levado em consideração é o fato de não ter sido controlada a percepção do indivíduo quanto à intensidade do estímulo ofertado. Apesar de nenhum voluntário ter apresentado cefaleia durante ou imediatamente após a estimulação visual, observar as respostas corticais em indivíduos com diferentes níveis de ftofobia pode ser interessante para confirmar as teorias já estabelecidas de habituação.

Torna-se importante, também, a avaliação de outros possíveis fatores preditivos para a ocorrência de habituação. Variáveis como tempo de diagnóstico de doença, tipo de migrânea e ingesta de medicamentos abortivos podem ser aspectos importantes a serem considerados em futuros

estudos. Outra lacuna a ser explorada seria investigar se a ocorrência de habituação em saudáveis está associada com uma predisposição a desenvolver cefaleia no futuro, ou pode representar um indicativo de um quadro de cefaleia já resolvido. Comparar respostas de indivíduos que apresentem ou não habituação mediante protocolos de estimulações cerebrais não invasivas, pode guiar protocolos terapêuticos mais eficazes em relação ao controle da dor de indivíduos com migrânea e outros tipos de cefaleia.

Além disso, os resultados apresentados pelo presente estudo apontam que a atividade cortical visual e motora de indivíduos migranosos em resposta a estímulos visuais comporta-se de maneira distinta em comparação com indivíduos não migranosos. Apenas em indivíduos migranosos e com outras cefaleias, a estimulação visual por padrão reverso foi capaz de aumentar a excitabilidade do córtex visual.

Em relação ao córtex motor, observou-se que migranosos comportam-se de maneira contrária a estimulação visual quando comparados a indivíduos saudáveis e com outros tipos de cefaleia. Este pode ser um mecanismo compensatório importante que merece ser estudado com mais detalhes em futuros estudos. Observar as respostas do córtex motor primário mediante estimulações visuais de intensidades e naturezas distintas possam nortear novas pesquisas para desenvolvimento de protocolos de tratamento mais direcionados e efetivos em migranosos.

REFERÊNCIAS

1. Brigo F, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Nardone R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2013;34(6):819-30.
2. Aurora S, Ahmad B, Welch K, Bhardhwaj P, Ramadan N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50(4):1111-4.
3. Gunaydin S, Soysal A, Atay T, Arpacı B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2006;33(01):63-7.
4. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*. 2003;23(4):264-70.
5. Afra J, Mascia A, Phy PG, de Noordhout AM, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Annals of neurology*. 1998;44(2):209-15.
6. Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain*. 2009;10(2):77-84.
7. Nguyen BN, McKendrick AM, Vingrys AJ. Abnormal inhibition-excitation imbalance in migraine. *Cephalalgia*. 2015.
8. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche M, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(7):833-9.
9. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiology of learning and memory*. 2009;92(2):249-59.
10. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Is lack of habituation of evoked potential a biological marker of migraine? *The Clinical journal of pain*. 2014;30(8):724-9.
11. Moreira Filho PF, Dantas AM. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine subjects without aura. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1994;52(4):484-8.
12. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences*. 2015;349(1-2):33-9.
13. Viganò A, Magis D, Sava SL, De Pasqua V, Auvé M, Giuliani A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex for migraine prevention: a proof-of-concept study. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;1(Suppl 1):P194.
14. Conforto AB, Moraes MS, Amaro E, Jr., Young WB, Lois LA, Goncalves AL, et al. Increased variability of motor cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in migraine: a new clue to an old enigma. *J Headache Pain*. 2012;13(1):29-37.
15. Antal A, Arlt S, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia*. 2006;26(7):865-70.
16. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*. 2009;120(12):2008-39.
17. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
18. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893.
19. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory: S. Karger; 1974.

20. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-67.
21. Fragoso YD. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2002;120(4):118-21.
22. Stewart L, Walsh V, Rothwell J. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia*. 2001;39(4):415-9.
23. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms underlying rapid experience-dependent plasticity in the human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(25):14698-701.
24. Pellicciari MC, Brignani D, Miniussi C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: A multimodal approach. *NeuroImage*. 2013;83:569-80.
25. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012;123(5):858-82.
26. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*. 1992;115 (Pt 4):1045-59.
27. Filipovic SR, Rothwell JC, Bhatia K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121(7):1129-37.
28. Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Experimental brain research*. 2005;161(1):34-8.
29. Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1958;10:371-5.
30. Ambrosini A, Iezzi E, Perrotta A, Kisialiou A, Nardella A, Berardelli A, et al. Correlation between habituation of visual-evoked potentials and magnetophosphene thresholds in migraine: A case-control study. *Cephalalgia*. 2015.
31. Gervig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache*. 2005;45(10):1394-9.
32. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002;58(7):1066-9.
33. Werhahn K, Wiseman K, Herzog J, Foerderreuther S, Dichgans M, Straube A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2000;20(1):45-50.
34. Brighina F, Palermo A, Daniele O, Aloisio A, Fierro B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia*. 2010;30(1):46-52.
35. Ferreri F, Vecchio F, Ponzo D, Pasqualetti P, Rossini PM. Time-varying coupling of EEG oscillations predicts excitability fluctuations in the primary motor cortex as reflected by motor evoked potentials amplitude: an EEG-TMS study. *Human brain mapping*. 2014;35(5):1969-80.
36. Omland PM, Uglem M, Hagen K, Linde M, Tronvik E, Sand T. Visual evoked potentials in migraine: Is the "neurophysiological hallmark" concept still valid? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015.
37. Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychological review*. 1970;77(5):419-50.

38. Davis M, Wagner AR. Habituation of startle response under incremental sequence of stimulus intensities. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1969;67(4):486-92.
39. Bjork M, Hagen K, Stovner L, Sand T. Photic EEG-driving responses related to ictal phases and trigger sensitivity in migraine: a longitudinal, controlled study. *Cephalalgia*. 2011;31(4):444-55.
40. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research*. 2002;145(2):177-81.
41. Mendonca-de-Souza M, Monteiro UM, Bezerra AS, Silva-de-Oliveira AP, Ventura-da-Silva BR, Barbosa MS, et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. *Frontiers in human neuroscience*. 2012;6:207.
42. Dancey CP, Reidy J. *Statistics without maths for psychology*: Pearson Education; 2007.
43. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6(6):429-40.

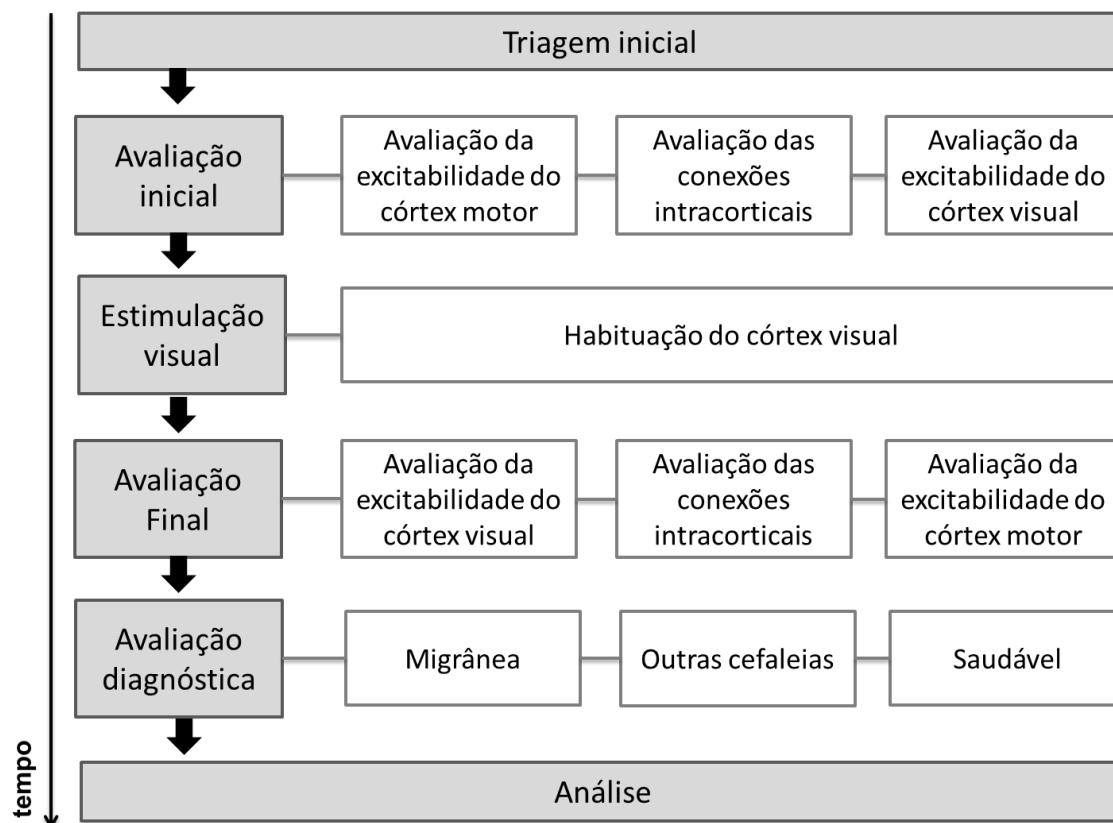


Figura 1. Delineamento metodológico do estudo. Em uma única visita ao laboratório, o voluntário foi submetido a avaliação da atividade elétrica cerebral em resposta a estímulos visuais. Em seguida estes eram submetidos a uma avaliação diagnóstica e alocados nos grupos migrânea, outras cefaleias e saudável.

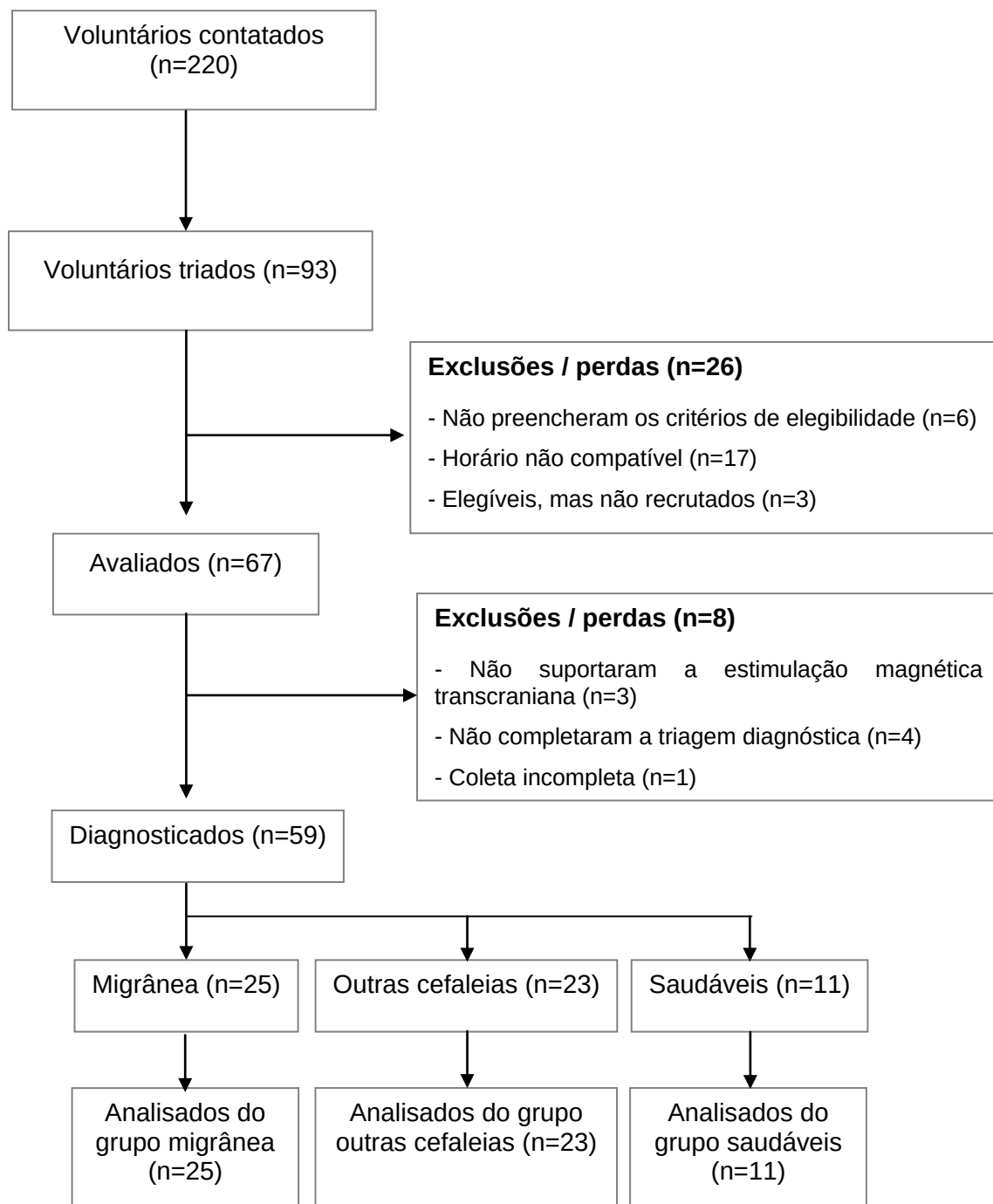


Figura 2. Fluxograma amostral do estudo.

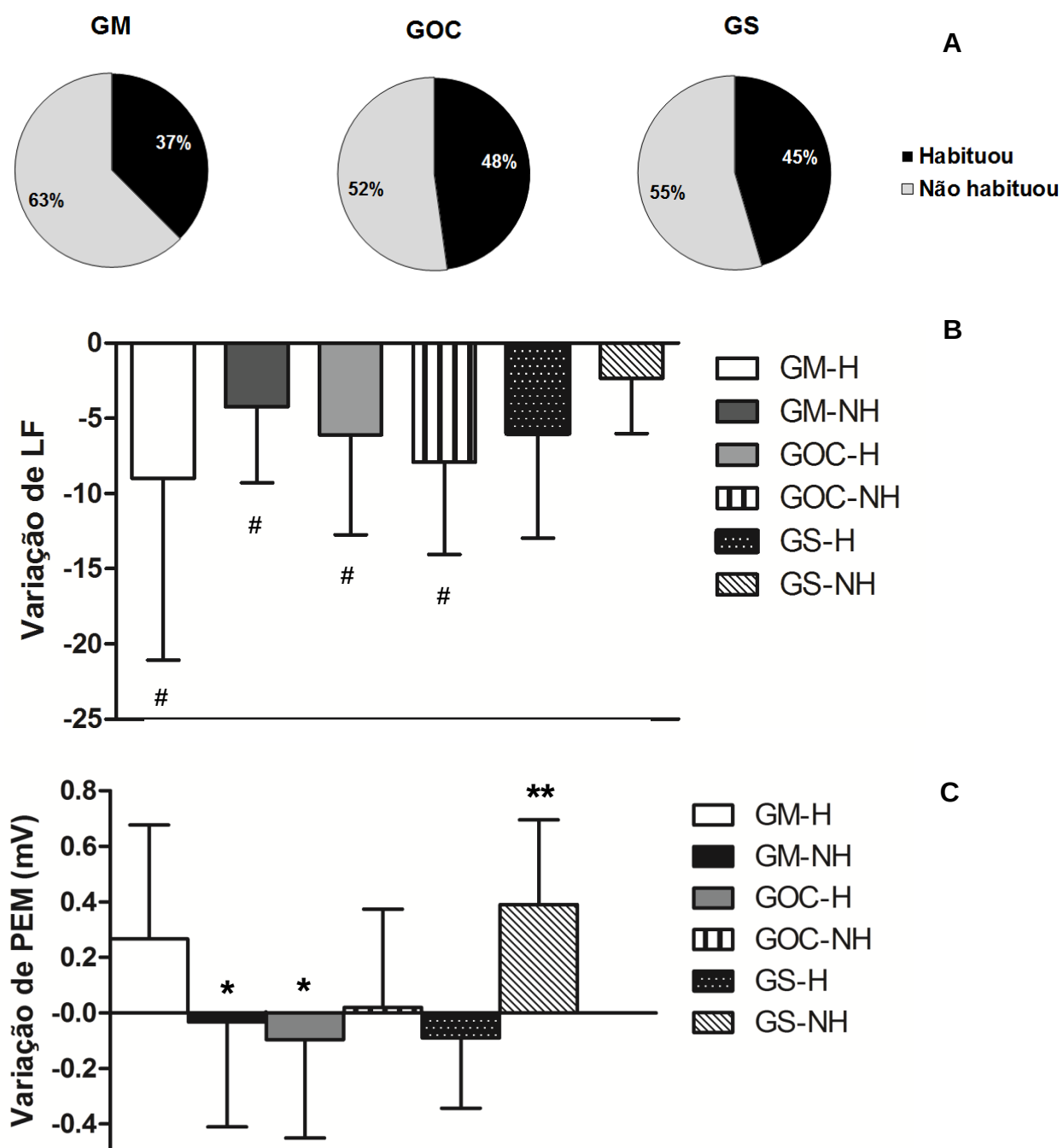


Figura 3. A: percentagem de indivíduos que habituaram e não habituaram em cada grupo. Não houve diferença entre os subgrupos (teste qui-quadrado: $p > 0,05$). **B:** variação do limiar de fosfeno (LF) antes e após a estimulação visual em cada subgrupo. **C:** variação da amplitude do potencial evocado motor (PEM) antes e após a estimulação visual, entre os subgrupos. Legenda: GM-H – indivíduos do grupo migrânea que habituaram; GM-NH – indivíduos do grupo migrânea que não habituaram; GOC-H – indivíduos do grupo outras cefaleias que habituaram; GOC-NH – indivíduos do grupo outras cefaleias que não habituaram; GS-H – indivíduos do grupo saudável que habituaram; GS-NH – indivíduos do grupo saudável que não habituaram. Os dados estão apresentados em média e as barras verticais representam o desvio padrão em cada grupo. (#) Significância estatística em relação a T0 (GM-H: $Z = -2,521$, $p = 0,012$; GM-NH: $Z = -2,670$, $p = 0,008$; GOC-H: $Z = -2,320$, $p = 0,020$; GOC-NH: $Z = -2,805$, $p = 0,005$). (*) Diferença em relação ao GM-H (post-hoc LSD $< 0,05$). (**) Diferença em relação ao GM-NH (post-hoc LSD $< 0,05$).

Tabela 1. Tabela de caracterização da amostra

Características	GM (n=25)	GOC (n=23)	GS (n=11)	p-valor
Sexo, n (%)				
Feminino	20 (80)	17 (73,9)	6 (54,5)	0,283 ¹
Idade (anos), média (DP)	23,8 (3,5)	25,5 (6,6)	24,4 (5,1)	0,452 ²
PC (cm), média (DP)	56,3 (3,1)	55 (2,3)	56 (1,8)	0,180 ³
Horas de sono nas últimas 24hs, mediana (IIQ)	6 (5,5-7,5)	7 (6-8)	6 (6-7)	0,689 ²
Horas de sono habitual, mediana (IIQ)	7 (6-8)	6 (5-7)	7 (6-8)	0,009²
Dominância, n (%)				
Direita	21 (84)	19 (82,6)	8 (72,7)	0,712 ¹
Ambidestra	4 (16)	4 (17,4)	3 (27,3)	
Nível de depressão, n (%)				
Mínimo	23 (92)	18 (78,3)	11 (100)	0,400 ¹
Leve	1 (4)	3 (13)	-	
Moderado	1 (4)	2 (8,7)	-	
Nível de ansiedade, n (%)				
Mínimo	19 (76)	16 (69,6)	10 (90,9)	0,317 ¹
Leve	5 (20)	4 (17,4)	1 (9,1)	
Moderado	-	3 (13)	-	
Grave	1 (4)	-	-	
Intensidade da crise, mediana (IIQ)	5 (4-7)	5 (4-8)	-	0,631 ⁴
Presença de aura, n (%)				
Sim	9 (36)	4 (17,4)	-	0,200 ⁵
Classificação segundo o HIT, n (%)				
Pouco impacto	3 (12)	6 (26,1)	-	0,464 ¹
Algum impacto	3 (12)	4 (17,4)	-	
Impacto substancial	4 (16)	4 (17,4)	-	
Impacto muito severo	15 (60)	9 (39,1)	-	
Classificação segundo o MIDAS, n (%)				
Nenhuma ou pouca incapacidade	7 (28)	11 (47,8)	-	0,313 ¹
Leve incapacidade	3 (12)	4 (17,4)	-	
Moderada incapacidade	7 (28)	5 (21,7)	-	
Intensa incapacidade	8 (32)	3 (13)	-	

DP, desvio padrão; GM: grupo migrânea; GOC: grupo outras cefaleias; GS: grupo saudável; IIQ, intervalo interquartil; PC, perímetro cefálico total; HIT-6: *Headache impact test*; MIDAS: *Migraine disability scale*. 1: teste qui-quadrado; 2: teste Kruskal-wallis; 3: ANOVA one-way; 4: teste Mann-Whitney; 5: teste exato de Fisher.

Tabela 2. Medidas de excitabilidade do córtex visual e motor antes e após a estimulação visual por padrão reverso, ou potencial evocado visual.

LIMIAR DE FOSFENO – mediana (IIQ)			
Grupos	Antes	Depois	Análise intragrupo
GM	50,5 (45-64,5)	46,5 (41-58)	p: 0,000 ¹
GOC	57,0 (51-70)	47,0 (44-75)	p: 0,000 ¹
GS	58,0 (42-100)	55,0 (39-100)	p: 0,260 ¹
Análise intergrupo	p:0,411 ²	p:0,547 ²	
LIMIAR MOTOR – mediana (IIQ)			
Grupos	Antes	Depois	Análise intragrupo
GM	56,5 (47,5-63)	55,00 (47-61)	p: 0,536 ¹
GOC	59,5 (46-70)	57,0 (46-64)	p: 0,096 ¹
GS	56,0 (52-63)	56,0 (52-58)	p: 0,151 ¹
Análise intergrupo	p:0,919 ²	p:0,818 ²	
POTENCIAL EVOCADO MOTOR – média (DP)			
Grupos	Antes	Depois	Análise intragrupo
GM	0,628 (0,469)	0,708 (0,642)	p: 0,348 ³
GOC	0,687 (0,509)	0,651 (0,570)	p: 0,631 ³
GS	0,609 (0,320)	0,782 (0,470)	p: 0,151 ³
Análise intergrupo	p:0,867 ⁴	p:0,828 ⁴	
INIBIÇÃO INTRACORTICAL – média (DP)			
Grupos	Antes	Depois	Análise intragrupo
GM	-57,315 (21,680)	-53,935 (23,310)	p: 0,408 ³
GOC	-48,707 (26,461)	-47,358 (33,955)	p: 0,850 ³
GS	-52,158 (28,710)	-51,970 (29,870)	p: 0,975 ³
Análise intergrupo	p:0,501 ⁴	p:0,737 ⁴	
FACILITAÇÃO INTRACORTICAL – média (DP)			
Grupos	Antes	Depois	Análise intragrupo
GM	34,515 (78,833)	31,778 (55,709)	p: 0,811 ³
GOC	24,375 (55,664)	31,527 (70,977)	p: 0,511 ³
GS	3,130 (40,874)	19,892 (57,072)	p: 0,321 ³
Análise intergrupo	p:0,414 ⁴	p:0,854 ⁴	

Legenda: 1 – Teste Wilcoxon; 2: Teste Kruskal-Wallis; 3: teste *t* pareado; 4: ANOVA-*oneway*. DP, desvio padrão; GM: grupo migrânea; GOC: grupo outras cefaleias; GS: grupo saudável; IIQ, intervalo interquartil.

Tabela 3. Medidas de potencial evocado visual em cada grupo.

Medidas	GM			GOC			GS			<i>p valor (intergrupo)</i>
	<i>B1</i>	<i>B6</i>	%	<i>B1</i>	<i>B6</i>	%	<i>B1</i>	<i>B6</i>	%	
N1-P1, média (DP)										B1: F=0,065; p=0,937 ¹
	24,5 (6,6)	24,9 (6,3)	2,7 (11,3)	23,9 (6,1)	24,0 (6,8)	0,7 (10,8)	24,3 (6,9)	24,4 (6,1)	1,7 (11,0)	B6: F=0,128; p=0,880 ¹
										%: F=0,188; p=0,829 ¹
P1-N2 média (DP)										B1: F=0,202; p=0,818 ¹
	25,9 (6,2)	26,8 (6,2)	-	26,1 (6,6)	26,3 (7,7)	-	27,5 (9,1)	26,6 (8,3)	-	B6: F=0,031; p=0,970 ¹

Legenda: 1: ANOVA oneway, GM: Grupo migrânea; GOC: Grupo outras cefaleias; GS: Grupo saudável; B1: bloco 1; B6: bloco 6; %: percentual de variação de habituação.

APÊNDICE B – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA
EFFICACY OF NONINVASIVE BRAIN STIMULATION ON PAIN CONTROL IN
MIGRAINE PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Submitted to: Headache: The Journal of Head and Face Pain

Title page:

Title: Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis

Authors: Lívia Shirahige¹, Lorena Melo¹, Fernanda Nogueira¹, MSc Sérgio Rocha¹, PhD Kátia Monte-Silva^{1*}

Affiliation: ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

***Contact:** Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy, Recife, Brazil. Phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silvakk@gmail.com

Prospero protocol: CRD42015029823

Conflict interest statement: All authors declare no potential conflict of interest and this research was not supported by any funding source.

Keywords: Noninvasive brain stimulation. Migraine disorders. Transcranial direct current stimulation. Transcranial magnetic stimulation. Headache.

Abbreviations:

WHO – World Health Organization

NIBS – noninvasive brain stimulation

TMS – transcranial magnetic stimulation

tDCS – transcranial direct current stimulation

V1 – visual cortex

CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials

VAS – visual analogue scale

ICHD – International classification of headache disorders

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SD – standard deviation

CI - confidence interval

OR - Odds ratio

MID - minimal important difference

rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation

Acknowledgement: The authors would like to thank Eduarda Moretti, Andrea Lemos and Abrahão Baptista for the valuable help and expertise on methodological analysis. We also want to thank the authors (Adriana Conforto, Andrea Antal, Felipe Fregni, Michael Teepker, and Richard Lipton) who gently provided additional data and relevant information on their studies.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of noninvasive brain stimulation (NIBS) on pain control in migraine patients. **Background:** Recent studies have used NIBS as an abortive and prophylactic treatment for migraine, however its efficacy regarding meaningful clinical effects remains to be critically analysed. **Design:** Systematic review of controlled clinical trials. **Methods:** Searches were conducted in six databases: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BIREME), CINAHL (via EBSCO), Scopus (via EBSCO), Web of Science and CENTRAL. Two independent authors searched for randomized controlled clinical trials published until January 2016 that involved the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) in migraineurs. Studies which met the eligibility criteria were assessed and methodological quality was examined using the Cochrane's tool for assessing risk of bias. **Results:** Eight studies were included in the quantitative analysis with 153 migraine patients that received NIBS and 143 sham NIBS. In overall meta-analysis, we did not find significant results for pain intensity (SMD: -0.61; CI: -1.35 to 0.13; $p=0.11$), for migraine attacks (SMD: -0.44; 95% CI: -1.15 to 0.26; $p=0.22$) and for painkiller intake (SMD: -0.57; 95% CI: -1.21 to 0.07; $p=0.08$). However, subgroup analysis considering only tDCS effects have demonstrated a decrease for pain intensity (SMD: -0.91; 95% CI: -1.79 to -0.03; $p=0.04$), migraine attacks (SMD: -0.75; 95% CI: -1.25 to -0.24; $p=0.004$) and painkiller intake (SMD: -0.64; 95% CI: -1.21 to -0.07; $p=0.03$). Subgroup analysis for TMS did not reveal significant effects for any outcome. **Conclusion:** Low or very low quality of evidence suggests that NIBS techniques are not effective for migraine treatment. Although, subgroup analysis reveals that tDCS have moderate to

high effects and could be a promising non-pharmacological alternative to pain control, mainly for painkiller intake reduction. However, there is a need for larger controlled trials with methodological rigor, which could increase the power of result inference.

INTRODUCTION

Migraine is considered by the World Health Organization (WHO) the 3rd most prevalent disease in the world ¹ and is the seventh largest among specific causes of disability worldwide, taking into account only inability during the attack ². Therapeutic strategies are mainly based on both preventive and abortive drug therapy. Preventive pharmacological therapies aim to reduce clinical symptoms as pain intensity, length and frequency of attack. On the other hand, abortive medications relieve pain during the attack and prevent attack progression ³. Overuse of any class of drugs alone or associated with analgesic drugs in acute treatment of primary headaches, especially migraine, could lead to drug resistance ⁴. Therefore, it is essential to explore non-pharmacological therapeutic strategies for migraine.

Recently, noninvasive brain stimulation (NIBS) techniques, as transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), have been used to induce durable changes on cortical excitability and correct neural activity abnormalities found in migraine patients ⁵. By delivering low-intensity direct current on the skull, tDCS stands out as a reliable, painless, easy and noninvasive tool to induce cortical modulation ^{6, 7}. Studies have shown that tDCS is capable of modulating cortical excitability and decrease clinical symptoms related to pain control in migraine patients ^{5, 8-10}. Similarly, TMS over the visual cortex ^{11, 12} or other brain areas ¹³⁻¹⁵ in migraine patients have shown a high percentage of pain reduction.

Despite the growing body of evidence from NIBS effects as an abortive or prophylactic treatment for migraine, its efficacy and evidence level requires further investigation. Considering evidence-based practice scenario, patient-

centered care reinforces that NIBS` efficacy regarding meaningful outcomes for migraine patients must be assessed before its clinical application. According to the guideline developed by the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee`s Task Force, the primary outcome of studies on migraine treatment should include headache days with moderate/severe pain intensity, migraine days or frequency of migraine episodes ¹⁶, considered as clinically important outcomes for patients.

Therefore, the aim of this systematic review is to assess the evidence from randomized controlled clinical trials and crossover trials that used NIBS to promote pain control (considered as a clinically important outcome) in episodic migraine patients with and/or without aura and chronic migraine. We hypothesized that NIBS is effective on pain control when compared to sham stimulation and also with minimal adverse effects.

METHODS

Outcome measures

This review considered outcome measures performed at the end of treatment period. The primary outcome focused on pain intensity evaluated by headache diary or visual analogue scale (VAS). As secondary outcome measures, other parameters related to pain management were investigated such as frequency of migraine attacks, abortive drugs intake and adverse effects (sleepiness and headache) during or after stimulation. Low scores for all measures indicate better results.

Literature search and selection criteria

Literature search included studies from: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BIREME), CINAHL (via EBSCO), Scopus (via EBSCO), Web of Science and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Ongoing trials and research registers were analyzed assessing ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform. Language restriction was not applied and all searches were performed from November 11th, 2015 until January 15th, 2016 (see Appendix I). The review protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, Protocol CRD42015029823).

Searches included the controlled vocabulary indexed on databases as well as keywords. Terms used on Medical Subject Heading (MeSH) and CINAHL Headings were “migraine disorders”, “migraine with aura”, “migraine without aura”, “headache disorders”, “transcranial direct current stimulation”, “transcranial magnetic stimulation”. For Descriptors in Health Sciences (DeCS), “migraine”, “migraine with aura”, “migraine without aura”, “electric stimulation”, “transcranial magnetic stimulation” were used. Furthermore, the following keywords were added as a search strategy: “noninvasive brain stimulation” and “chronic migraine” for all databases and “transcranial direct current stimulation” was used for LILACS. In order to find all relevant studies, the boolean operator “AND” was used to perform a broad range of combinations and no filter was used in databases.

Two reviewers (LS and LM) independently screened titles and abstracts of studies to determine if they met the selection criteria. Any disagreement was solved by consensus or consulting a third reviewer’s opinion (SR). Then, full texts were analyzed and all eligibility criteria are shown on Table 1.

TABLE 1

Studies selection and data extraction

Studies selection was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>). Data selection and extraction were conducted at the same time by two independent reviewers (LS and LM), using a structured form and checked by the third reviewer (SR) (available in Appendix II). Risk of bias was performed separately by two authors (LS and LM). Any disagreement was solved through discussion between the review authors (LS, LM, SR and KMS).

We assessed the risk of bias using the criteria suggested in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The following criteria were considered: sequence generation (selection bias), allocation sequence concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), selective outcome reporting (reporting bias) and other potential sources of bias ¹⁷. We classified the risk of bias of each criteria as: low, unclear or high risk of bias. Moreover, quality of evidence assessment was performed by GRADE profiler, considering risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias ¹⁸.

In order to minimize publication bias, we searched reference lists of included articles, poster and conference abstracts publications, ongoing trials and contacted authors to request data or further information. In case of missing

and incomplete data or methodological enquiries, the main investigators of each study were contacted. Those who did not reply to our data request were excluded from the meta-analysis.

Data analysis

We calculated the standard deviation from confidence interval data for one study ⁹. For this, we used the following formula: $SD = \sqrt{N \times (\text{upper limit} - \text{lower limit})/3.92}$, as recommended by Chapter 7 of Cochrane Handbook ¹⁷.

Risk of bias evaluation was performed using the Cochrane Handbook and data was analyzed by Cochrane Collaboration Review Manager Software 5.6 (RevMan). The quality of evidence was summarized using the GRADE profiler 3.6.1. To perform meta-analysis, we compared means of two groups (NIBS and control groups) at the trial's end. For adverse effects (headache and sleepiness), odds ratio (OR) was calculated. To perform this analysis, we calculated the number of headache/sleepiness occurrence by the "rule-of-three".

Homogeneity was evaluated by heterogeneity test. Meta-analysis was considered homogeneous when p value was greater than 0.05 and heterogeneity index (I^2) up to 25%. When heterogeneity was greater than 25%, random effect model was used. And when heterogeneity index was less or equal to 25%, the fixed effect model was applied. Subgroup analyses were performed according to migraine (episodic or chronic) and stimulation (tDCS or TMS) type. Additional analysis (sensitivity) was also performed to determine effect size when low-quality studies were excluded.

RESULTS

Identification and selection of studies

Figure 1 shows the flow diagram of study selection for the meta-analysis. Search strategies yielded 4050 results. After duplicates removal, 2301 articles were identified but only 27 remained after reading titles and abstracts. Of these, eight were included in the quantitative analysis with 153 migraine patients and 143 control patients. The baseline measures of these volunteers are presented in Table 2. Furthermore, five studies were presented in abstract form. Only one ended up in an original article ¹³ and four ¹⁹⁻²² had not been published until the end of this review. Thus, none had data available for risk of bias evaluation and meta-analyses. Included studies were published between 2004 and 2015, table 3 (3a and 3b) presents main characteristics and outcome measures of each included study.

FIGURE 1

TABLE 2

TABLE 3A

TABLE 3B

Risk of bias

Figure 2 summarized the risk of bias of eight selected studies considering main outcomes. For the criteria sequence generation, we judged three trials as having an uncertain risk of bias ^{9, 10, 15} because they did not report the method used for randomization. Only one study ⁸ performed random

sequence generation by using the patient order of entrance in the study, considered as high risk of bias.

The majority of the studies did not report allocation concealment or did not describe how it was performed, therefore, we judged these studies as having an uncertain risk of bias^{8-10, 15, 23}. Seven studies used the headache diary to evaluate pain control (Table 3b). For this measure, patients in all studies filled headache diaries by themselves. Hence, evaluators could not influence this outcome measure. We consider, therefore, the studies as low risk of bias.

A quarter of the included studies was considered as having a high risk of bias because authors did not report all pre-specified outcomes or the primary outcomes were incompletely reported. Therefore, we performed sensitivity analysis comprising the three studies with no high risk of bias^{9, 13, 23} for pain control measures and the five studies with no high risk of bias for adverse effects^{9-11, 13, 23}.

FIGURE 2

NIBS protocols

Of the included studies, four^{5, 8-10} investigated tDCS effects and four^{11, 13, 15, 23} analyzed TMS effects. Three papers had applied NIBS techniques in chronic migraine^{10, 13, 23} and the others in episodic migraine^{5, 8, 9, 15}. Only one study¹¹ had used NIBS technique (single pulse TMS) as an abortive approach.

The target brain areas were occipital cortex^{5, 8, 11}, dorsolateral prefrontal cortex^{13, 23}, motor cortex^{9, 10} and vertex¹⁵ (Table 3a and 3b).

All tDCS studies reported relevant parameters necessary to replicate their protocols in future studies, except to fade in and fade out times. All protocols applied direct current through 35 cm² electrodes surface area, with current intensity between 1-2 mA, for 15-20 minutes. For the sham protocol, studies used 30 seconds of stimulation.

With regard to rTMS, all the studies used figure “8” coil and stimulation frequency ranged between 1-20 Hz and 400-1000 pulses. In contrast to tDCS studies, sham rTMS protocols were heterogeneous. One study applied the coil in another brain region (vertex)¹³, one used sham coil¹⁵, another applied the same parameters in the same brain region of experimental group; however, the coil was positioned perpendicular to the brain surface²³. The summary of noninvasive brain stimulation protocols are presented in Table 4 (tDCS) and 5 (rTMS).

NIBS effects on migraine

In order to quantify NIBS effects in migraineurs, we performed an overall meta-analysis considering all tDCS and TMS studies that provided required data for pain control (six articles)^{5, 8, 9, 13, 15, 23} and adverse effects^{5, 8-11, 13, 15, 23} (eight articles). In addition, we performed a sensitivity analysis with low-quality studies excluded and a subgroup analysis considering the migraine type (chronic and episodic) for all outcomes. We intended to perform other subgroup analysis considering NIBS effects (excitatory and inhibitory), but we did not

have a large number of included studies that could achieve meaningful and reliable results.

Pain intensity

There was no difference between groups regarding to pain intensity for overall effects (SMD: -0.61; 95% CI: -1.35 to 0.13; $p=0.11$). When we considered the pooled effect only for tDCS, we found significant reduction on pain intensity (SMD: -0.91; 95% CI: -1.79 to -0.03; $p=0.04$) with a large effect size (Figure 3A). In addition, for sensitivity analysis (Figure 3B), we did not find any significant effect (SMD: -0.68; 95% CI: -1.49 to 0.13; $p=0.10$).

Migraine attacks

The pooled analysis by random model, showed no effect for NIBS on migraine attacks (SMD: -0.44; 95% CI: -1.15 to 0.26; $p=0.22$). Similar to pain intensity results, analyzing only tDCS pooled SMD, we showed moderate effect size for tDCS protocols (SMD: -0.75; 95% CI: -1.25 to -0.24; $p=0.004$) showing a decrease in migraine attacks (Figure 4A). For sensitivity analysis (Figure 4B), we included both tDCS and TMS studies but we did not observe relevant results (SMD: -0.49; 95% CI: -2.26 to 1.28; $p=0.59$).

Painkiller intake

For painkiller intake, the meta-analysis did not show significant results for NIBS pooled effect (SMD: -0.57; 95% CI: -1.21 to 0.07; $p=0.08$) (Figure 5A). On

the other hand, when we considered again only tDCS results, a moderate effect size was found for painkiller intake reduction (SMD: -0.64; 95% CI: -1.21 to -0.07; $p=0.03$). Sensitivity analysis did not reveal significant effects for painkiller intake (SMD: -9.80; 95% CI: -25.13 to 5.53; $p=0.21$) (Figure 5B).

Effects on chronic and episodic migraine

Analyzing NIBS effects for chronic and episodic migraine, pooled SMD effect did not show consistent results for migraine attacks (SMD: -0.44; 95% CI: -1.15 to 0.26; $p=0.22$), pain intensity (SMD: -0.61; 95% CI: -1.35 to 0.13; $p=0.11$) or painkiller intake (SMD: -0.57; 95% CI: -1.21 to 0.07; $p=0.08$). However, regarding tDCS effects, SMD showed a moderate size effect for headache attacks frequency (SMD: -0.75; 95% CI: -1.25 to -0.24; $p=0.01$). NIBS effects for migraine types are presented on Figure 3C, 4C and 5C.

NIBS adverse effects

Headache and sleepiness were the most common effects present during or after stimulation for both tDCS and TMS. Thus, we performed a meta-analysis considering presence or absence of these outcomes. Odds was 75% higher for present headache in patients submitted to NIBS when compared to sham but no significant effects were revealed (OR: 1.75; 95% CI: 0.69 to 4.45; $p=0.24$). With respect to sleepiness, the odds was 36% less in patients submitted to NIBS when compared to those stimulated by sham protocol.

However, there was no significant difference between the groups (OR: 0.64; 95% CI: 0.24 to 1.74; $p=0.38$).

In sensitivity analysis, odds for present headache during or after NIBS protocols was almost three times higher in comparison to sham stimulation (OR: 3.55; 95% CI: 1.24 to 10.15; $p=0.02$). In addition, for sleepiness, odds was 13% less in sham stimulation when compared to NIBS protocols (OR: 1.13; 95% CI: 0.42 to 3.09; $p=0.81$). Figures 6 and 7 present the adverse effects meta-analysis.

FIGURE 6

FIGURE 7

For tDCS, other typical adverse effects were reported such as tingling^{5, 8, 10}, itching, neck and scalp pain^{5, 10} and skin alterations (redness and rash)^{5, 9, 10}. Moreover, one study described presence of fatigue in both experimental and control group⁸. In another study, transient mild first-degree skin burn was reported⁹.

GRADE analysis

Figures 8 and 9 show GRADE approach to assess quality of evidence for all outcomes evaluated in this review. The highest rating of the quality of evidence was 'moderate'.

FIGURE 8

FIGURE 9

DISCUSSION

Despite growing evidence of NIBS as an abortive and prophylactic treatment for migraineurs, the effect of this approach remains uncertain. However, subgroup analysis with four studies showed that tDCS is effective to promote pain control with low to moderate quality of evidence. On the other hand, TMS studies had heterogeneous results and very low quality of evidence.

Pain intensity

Meta-analysis of all clinical trials that measured pain intensity after NIBS treatment in migraineurs demonstrated significant heterogeneity. Sensitivity analysis also showed this result. However, predetermined subgroup analysis suggests a decrease in pain intensity with moderate effect for tDCS and low heterogeneity. On the other hand, TMS studies did not present these results. These findings of TMS studies could probably reflect the high risk of bias and small sample sizes of included trials. We have taken into consideration that test for subgroup differences in this meta-analysis was homogenous ($P=0.40$; $I^2=0\%$), it indicates that tDCS and TMS effects are similar for this outcome, presenting nonsignificant effects (SMD:-0.61 CI% -1.35 to 0.13, $p=0.11$).

Furthermore, it is relevant to mention that pain perception is a subjective measure and it may change depending on hormonal influences ²⁴, ethnic group and cultural aspects ²⁵. Pain perception is also related to pain threshold, pain

tolerance and pain sensitivity and then, it is a particular experience of each individual. The absence of NIBS effects could be due to this subjective experience.

Another reason may be related to inappropriate analysis for pain perception of included studies. In some protocols, headache diary provided a qualitative method to evaluate pain level, classified as (i) mild; (ii) moderate or (iii) severe pain ^{26, 27}. Other studies used pain intensity scales to rate pain level using 0 – 10 scales ²⁸. We believe that analysis by mean $\pm$ SD (performed in the studies) should not be the most sensitive and appropriate way to evaluate the pain level measured by qualitative methods.

We suggest some tests to analyze pain intensity: chi-square test for qualitative classification ²⁹ and non-parametric tests for discrete data. By the same reasoning, calculation of percent change in 0–10 numeric rating scale should be taken into account. Perhaps, tests to analyze mean differences could not be sensitive enough to detect variations in pain perception, especially when baseline pain levels are very heterogeneous among participants in the same group ³⁰. Therefore, to evaluate the percentage of change for each volunteer may be a more appropriate approach to analyze the real effect of NIBS for pain intensity.

Migraine attacks

The overall pooled effect and sensitivity analysis suggest that there is no effect for NIBS in relation to migraine attacks. However, predetermined subgroup analysis showed a decrease of migraine attacks if we consider only the effect of tDCS studies and those that treated episodic migraine. We may

account that for these meta-analysis, GRADE evaluation indicates low quality of evidence, reflecting the high risk of bias and imprecision of these studies.

We must consider some aspects before making definitive conclusions. The majority of studies that compound the meta-analysis presented unclear risk of bias for random sequence generation and allocation concealment and high risk of bias for incomplete outcome data. In addition, overall heterogeneity index was high. These aspects might have overestimated the results. Moreover, test for subgroup differences in this meta-analysis was homogenous ($P=0.79$; $I^2=0\%$), presenting nonsignificant effects (SMD:-0.44 CI% -1.15 to 0.26, $p=0.22$).

We should take into account that migraine attacks are an objective and relevant outcome, hence more reliable in comparison to other pain control measures. In addition, we must highlight that reduced number of days with migraine should be taken into consideration as much as pain intensity for patient decision, since they have to be active choosing among treatment options³¹. For that reason, migraine attacks were commonly considered as primary outcome in prophylactic treatment studies^{5, 8, 9, 13, 15, 16, 23}. However, more researches with methodological quality and evaluating this outcome measure still need to be developed.

Painkiller intake

Evidence from trials is not suggestive of a significant positive effect of NIBS on decreasing painkiller intake. However, similar to the performed meta-analysis, tDCS seems to present moderate effect to reduce painkiller intake. It is relevant to cite that test for subgroup differences in this meta-analysis was

homogenous ($P=0.88$; $I^2=0\%$), presenting nonsignificant effects (SMD:-0.57 CI% -1.21 to 0.07, $p=0.08$).

In sensitivity analysis, despite tDCS and TMS studies having revealed positive results, pooled effect did not present the same conclusion. Perhaps, the limited number of researches included in this meta-analysis could underestimate NIBS effect size for painkiller intake reduction. However, if we consider the test for subgroup differences, it was heterogenous ($P=0.00$; $I^2=87.7\%$), we could observe favorable results for TMS.

As previously mentioned, objective measures (e.g. painkiller intake) could support assessment of subjective measures such as pain intensity. Medicine intake should also be assessed as an outcome because despite acute medication treatment having strong evidence supporting its efficacy, it could cause potential serious adverse effects, contraindications and drug-drug interactions.

Moreover, acute medication treatment can be associated with adverse effects such as tolerance and dependence (with barbiturates or opioids), peptic ulcer or renal disease (with nonsteroidal anti-inflammatory drugs), or worsening of migraine due to medication-overuse headache ³². Therefore, painkiller intake reduction after tDCS intervention could reflect in a reduction of costs for migraineurs, reduction in adverse effects from medication and less susceptibility to develop other diseases.

It is also relevant to consider that there are some articles that did not use sham comparator in order to demonstrate NIBS efficacy on pain control in migraineurs ^{12, 33-36}, similarly to previous medication studies ³⁷. Thus, the

development of more randomized controlled clinical trials is necessary for future researches.

Adverse effects

The overall pooled effect and sensitivity analysis suggest that there is no effect between NIBS and sham NIBS in relation to sleepiness or headache occurrence. Although in sensitivity analysis, the occurrence of headache is more frequent in patients submitted to NIBS when compared to sham NIBS. In addition, it was observed that this adverse effect is more frequent in TMS studies.

It is important to point out that the overall GRADE analysis was presented as low or very low, because the studies had high risk of bias and imprecision. However, for sensitivity analysis, the quality of evidence was revealed as moderate, due to larger confidence intervals presented in studies results.

No included studies in this systematic review have specified whether a headache that occurred after treatment protocols was a transitory adverse effect. It is not clear if stimulation could be capable to trigger a migraine attack. Perhaps, to rate headache events and to relate its characteristics could simplify safety analysis of NIBS techniques.

Adverse effects were described in more detail and standardized in tDCS studies. Since 2011, there is a proposal of a questionnaire surveying for tDCS adverse effects ³⁸. Since then, tDCS researches have been based on this questionnaire to rate the adverse effects during or after stimulation. In TMS studies, no adverse effects form has been developed until now. Perhaps, this

fact is the main reason for non-standardized reports of these effects. Additionally, it could underestimate the results depending on researchers' perception about what "adverse events" means. For this reason, the present meta-analysis results are likely to be biased. Future studies that aim to develop accurate strategies to investigate adverse effects provoked by TMS are extremely important.

Potential biases in the studies

There is variation between the included rTMS and tDCS studies. Studies varied in relation to number of sessions, stimulation parameters and location. This difference among studies was reflected in I^2 statistic for overall NIBS meta-analysis. However, pre-planned subgroup investigation significantly reduced the heterogeneity, except for TMS studies.

One possible reason for the heterogeneity in TMS studies is the difference in sham protocols among the studies. For example, Conforto and co-workers (2014) had the vertex as target area for sham stimulation¹³. A previous study¹⁵ has demonstrated that low frequency rTMS on vertex is capable of reducing the number of headache attacks. Perhaps, sham protocol in the study developed by Conforto managed to modulate cortical activity, increasing the risk of bias in the study. In fact, different from the other studies, Conforto's study presented positive results for sham, but not for NIBS (see Table 3b). We recommend avoiding stimulation of other cortical areas to perform sham protocols in future studies.

Potential biases in the review process

We could point out the sensitivity analyses as main potential biased results in our review. There were some articles that present uncertain risk of bias that composed these meta-analyses. For this, the results of these analyses should be interpreted with prudence. Moreover, other possible reason could increase the risk of bias in review process: the calculation used by authors to convert CI in SD, for example. We also did not control the follow-up period that the NIBS effects remained in each study. Because of this, it is not clear if the effects of NIBS techniques on pain control and adverse effects are temporary or lasting.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Although NIBS techniques seem to be a safe approach with minimal adverse effects, except to headache occurrence, low or very low-quality evidence suggests that NIBS techniques could not be effective for migraine treatment. Subgroup analysis pointed out that tDCS has moderate to high effects on pain control, although it may be overrated considering that the included studies have small sample sizes and other important biases. In sensitivity analysis, the absence of tDCS effects may be a result of the small number of studies that compound this meta-analysis or could reflect the overestimation of tDCS effects in overall meta-analysis due to studies that present high risk of bias. However, even considering studies that presented high risk of bias, tDCS seems to present moderate level of recommendation, and in this way, a promising non-pharmacological alternative for painkiller intake reduction.

Moreover, the safety and tolerability of the therapy must be considered in patient-centered care. According to our analysis, NIBS is a safe and well-tolerated technique. However, more studies are necessary to rate the adverse events provoked by NIBS and therefore provide more detailed information to patients.

Implications for research

The current evidence across non-invasive brain stimulation as an abortive or prophylactic approach involves few studies with reduced sample size, high or unclear risk of bias. Thus, there is a need for larger controlled trials with methodological rigor, which could increase the power of results. All studies using NIBS techniques should also clearly report adverse effects from both active and sham stimulation. We recommend the development of rating scales to assess headaches and migraine attacks occurrence during or after NIBS protocols. Moreover, it is also relevant to encourage the development of standardized questionnaires in order to report adverse events provoked by TMS with more details. It is also considerable to perform studies applying NIBS associated to other techniques, in order to evaluate if NIBS could optimize the effects of other treatment approaches in pain control of migraineurs.

REFERENCES

1. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6:429-440.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *J Headache Pain*. 2013;14:1.
3. Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed M, Bigal ME, Lipton RB. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia*. 2007;27:220-229.
4. Abrams BM. Medication overuse headaches. *The Medical clinics of North America*. 2013;97:337-352.
5. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences*. 2015;349:33-39.
6. Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 2007;97:3109-3117.
7. Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2016;127:1031-1048.
8. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:820-828.
9. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2012;95:1003-1012.
10. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012;52:1283-1295.
11. 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. *The Lancet Neurology*. 2010;9:373-380.
12. Bhola 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.
13. Conforto AB, Amaro E, Jr., Goncalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2014;34:464-472.
14. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of neurology*. 2013;260:2793-2801.
15. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2010;30:137-144.
16. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008;28:484-495.
17. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008.

19. Dalla Libera D, Colombo B, Nuara A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as Preventive Treatment of Chronic Migraine: A Safe Approach with a Promising Effect (S59. 005). *Neurology*. 2013;80:S59. 005.
20. Libera DD, Colombo B, Nuara A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the prophylactic treatment of chronic migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of neurology*. 2013;260:S199-S200.
21. Mohammad Y, Hughes G, Krumah M, et al. Self-administered transcranial magnetic stimulation (TMS) during the aura phase improves and aborts migraine headache. In. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY: BLACKWELL PUBLISHING* 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND; 2006, pp. 247-247.
22. Mohammad Y, Kothari R, Hughes G, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) relieves migraine headache. In. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY: BLACKWELL PUBLISHING* 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND; 2006, pp. 23-23.
23. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*. 2004;227:67-71.
24. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009;10:447-485.
25. Torensma B, Thomassen I, van Velzen M, In 't Veld BA. Pain Experience and Perception in the Obese Subject Systematic Review (Revised Version). *Obesity surgery*. 2016;26:631-639.
26. Rothrock JF. Headache Diary. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46:831-832.
27. Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M. Commercially Available Mobile Phone Headache Diary Apps: A Systematic Review. *JMIR mHealth and uHealth*. 2014;2:e36.
28. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, et al. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016;56:95-103.
29. McHugh ML. The chi-square test of independence. *Biochemia medica*. 2013;23:143-149.
30. Farrar JT, Polomano RC, Berlin JA, Strom BL. A comparison of change in the 0-10 numeric rating scale to a pain relief scale and global medication performance scale in a short-term clinical trial of breakthrough pain intensity. *Anesthesiology*. 2010;112:1464-1472.
31. Epstein RM, Street RL, Jr. The values and value of patient-centered care. *Annals of family medicine*. 2011;9:100-103.
32. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
33. Viganò A, Magis D, Sava SL, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex for migraine prevention: a proof-of-concept study. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;1:P194.
34. Chen PR, Lai KL, Fuh JL, et al. Efficacy of continuous theta burst stimulation of the primary motor cortex in reducing migraine frequency: A preliminary open-label study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2016.
35. Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain*. 2006;7:341-346.
36. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurological research*. 2012;34:547-551.
37. Hougaard A, Tfelt-Hansen P. General lack of use of placebo in prophylactic, randomised, controlled trials in adult migraine. A systematic review. *Cephalalgia*. 2015.

38. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2011;14:1133-1145.

Table 1. Eligibility criteria for considering articles for the review

	INCLUSION	EXCLUSION
PARTICIPANTS	Migraine patients with and/or without aura and also chronic migraine patients, over 18 years old.	(i) Studies that did not used the ICHD criteria for classifying the type of migraine. (ii) Those that the diagnosis was not conducted by a neurologist.
INTERVENTION	Studies that applied NIBS (excitatory and/or inhibitory) as prophylactic or abortive intervention method.	Researches that presented results of NIBS associated with other therapeutic approach.
COMPARISON	Studies in which the control group received only sham stimulation.	
OUTCOME	(i) Pain intensity, measured by headache diary or by VAS. (ii) Frequency of migraine attacks and ingestion of abortive drugs reported at headache diary. (iii) Adverse effects during and/or after stimulation.	
TRIAL DESIGN	Randomized controlled clinical trials or crossover studies.	Non-controlled studies.
TYPE OF PUBLICATION	Published in a peer-reviewed journal; regardless of the year of publication; studies regardless of languages.	

Abbreviations: ICHD: International Classification of Headache Disorders; NIBS: non-invasive brain stimulation; VAS: visual analogue scale.

Table 2. Characteristics of the patients at baseline.

Study characteristics									
Study	Groups (n)	Age (mean±SD)	Type of migraine	Frequency of migraine attacks (month) (mean±SD)	Duration of the attacks (hours) (mean± SD)	Number of migraine related days (month) (mean± SD)	Pain intensity (mean± SD)	Painkiller intake (mean± SD)	Headache index
Antal et al., 2011	EG = 13	EG = 33.2±10.4	Episodic (with or without aura)	EG = 28.9± 24.0 per year	EG = 8.9±1.6	EG = 16.2±2.4	EG =2.0±0.1	-	-
	CG = 13	CG = 32.3±12.3		CG = 27.7±24.5 per year * 8 weeks before the treatment	CG =9.9±1.5 * 8 weeks before the treatment	CG = 12.8±2.8 * 8 weeks before the treatment	CG =1.9±0.1 (headache diary) * 8 weeks before the treatment		
Auvichayapat et al., 2012	EG = 20	EG = 28.6±6.8	Episodic (with or without aura)	EG =3.9± 0.9			EG = 4.5±1.0	EG = 19.4 ±2.6	
	CG = 17	CG = 35.1±13.5		CG =3.8± 0.9 *4 weeks before the treatment	-	-	CG =4.2±1.1 (VAS) *4 weeks before the treatment	CG = 20.7±3.6 (tablets) *4 weeks before the treatment	-
Brighina et al., 2004	EG = 6	EG and CG = 47±7	Chronic	EG = 24.8±2.60				EG = 35.5±6.4	EG = 59.6±11
	CG = 5			CG = 24.6±2.40 *4 weeks before the treatment	-	-	-	CG = 33.1±7.6 (number of pills) *4 weeks before the treatment	CG = 59.3±7.6 *4 weeks before the treatment

Conforto et al., 2014	EG = 9	EG = 41.4±12.5	Chronic	-	-	EG = 25±3.7	EG = 8.3±1.6	EG = 23±19.7	-
	CG = 9	CG = 36.2±11.3				CG = 24.4±5.0	CG = 8.9±1.1	CG = 28±17.5	
						* 28 days before the treatment	(VAS) *4 weeks before the treatment	(number of pills) * 28 days before the treatment	
DaSilva et al., 2012	EG = 8	EG = 45.2±6.9	Chronic		EG = 8±8.5	EG = 28.4±2	EG = 4.6±2.1		
	CG = 5	CG = 45±4.2		-	CG = 12±10.7	CG = 29.5±0.7	CG = 4.4±1.9	-	-
					*1 week before the treatment	*1 week before the treatment	(VAS) *1 week before the treatment		
Lipton et al., 2010	EG = 82	EG = 38.8±11.2	Episodic (with aura)	EG = 4.2±1.95			EG = 1.52±0.84		
	CG = 82	CG = 40.1±10.8		CG = 4.6±2.16 *4 weeks before the treatment	-	-	CG = 1.55±0.67	-	-
							(headache diary) *4 weeks before the treatment		
Rocha et al., 2015	EG = 10	EG = 22±4	Episodic (with or without aura)	EG = 7.3±4.7	EG = 11±5.7		EG = 2.2±0.3	EG = 3.7±2.2	
	CG = 9	CG = 28±14		CG = 14.7±13.6 *4 weeks before the treatment	CG = 11.8±6.3	-	CG = 1.9±0.4	CG = 12.7±15.1	-
					*4 weeks before the treatment		(headache diary) *4 weeks before the treatment	(number of pills) *4 weeks before the treatment	

Table 3a. Characteristics of the included studies

Study (design)	Groups (n)	Dropouts (reasons)	Adverse effects	Deaths	ITT	Country / population	Duration of sessions (frequency)	Type of stimulation
Antal et al., 2012 (RCT)	EG = 13	EG = 2 (did not correctly complete headache diary)	EG = yes	EG = no	No	Germany / Migraine with and without aura	18 (3/week)	tDCS
	CG = 13	CG = 2 (did not correctly complete headache diary)	CG = yes	CG = no				
Auvichayapat et al., 2012 (RCT)	EG = 20	EG = 2 (2=nonspecific reason)	EG = yes	EG = no	yes	Thailand / Migraine with and without aura	20 (not known)	tDCS
	CG = 17	CG = 5 (3=nonspecific reason; 2=lack of improvement)	CG = yes	CG = no				
Brighina et al., 2004 (RCT)	EG = 6	EG = non reported	EG = no	EG = no	No	Italy / Chronic migraine	12 (3/week)	rTMS
	CG = 5	CG = non reported	CG = no	CG = no				
Conforto et al., 2014 (RCT)	EG = 9	EG = 2 (considered the rTMS too painful)	EG = yes	EG = no	No	Brazil / Chronic migraine	23 (3/week)	rTMS
	CG = 9	CG = 2 (1=personal reasons; 1=lack of noticeable improvement after 14 sessions)	CG = yes	CG = no				
DaSilva et al., 2012 (RCT)	EG = 8	EG = non reported	EG = yes	EG = no	yes	USA / Chronic migraine	10 (3 and 2/week)	tDCS
	CG = 5	CG = non reported	CG = yes	CG = no				
Lipton et al., 2010 (RCT)	EG = 82	EG = 7 (1= exclusion criteria violation; 1= protocol violation; 1= change in migraine prophylaxis drug; 1= withdrawal of consent; 3= loss to follow-up)	EG = yes	EG = no	yes	USA / Migraine with and without aura	-	s-TMS
	CG = 82	CG = 3 (1=absence of treatment response; 1= noncompliance; 1=no reason given)	CG = yes	CG = no				
Rocha et al., 2015 (RCT)	EG = 10	EG = 0	EG = yes	EG = no	No	Brazil / Migraine with and without aura	12 (3/week)	tDCS
	CG = 9	CG = 4 (1=personal reasons; 1=lack of noticeable improvement after six sessions; 2= worsening of headache after second session)	CG = yes	CG = no				
Teepker et al., 2010 (RCT)	EG = 14	Both groups = 3 (2= did not correctly complete headache diary; 1= without giving any reason)	EG = yes	EG = no	no	Germany / Migraine with and without aura	12 (5 sessions/ week)	rTMS
	CG = 13		CG = yes	CG = no				

EG: 1=considered the stimulation procedure
as unpleasant

CG: 1=considered the stimulation procedure
as unpleasant

Abbreviations: CG – control group; DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex; EG – experimental group; ITT – intention-to-treat analysis; M1 – primary motor cortex; Oz – visual cortex; PDA – personal digital assistant; RCT – randomized controlled trial; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation; s-TMS – single pulse transcranial magnetic stimulation; tDCS – transcranial direct current stimulation; USA – United States of America; VAS – visual analogue scale.

Table 3b. Characteristics of the included studies (continuation)

Study (Type of stimulation)	Strategies for randomization and allocation concealment	Extent of blinding of subjects and administrators	Control of auditory, visual, tactile, electrical effects	Were subjects asked to identify real vs sham?	Were subjects asked to rate sensory and/or auditory and visual sensations?	Outcomes (assessment tool) *Time point(s) of measurement	Results
Antal <i>et al.</i>, 2012 (tDCS)	During the first 3 weeks all patients received only sham stimulation, during the second period half of them sham, half of them cathodal stimulation. Using the order of entrance into the study, every second patient was stimulated with cathodal tDCS.	Only patients	Yes	Yes	Not known	(i) Frequency of migraine attacks (headache diary) (ii) Migraine related days (headache diary) (iii) Duration of the attacks (headache diary) (iv) Pain intensity (headache diary) (v) Adverse effects after intervention *headache diary was filled by patients before (8 weeks), during (6 weeks) and after (8 weeks) tDCS sessions **adverse effects were asked to patients after treatment sessions	(i) No difference between groups after intervention; (ii) There was a significant reduction in migraine-related days after stimulation in EG, but not in CG. However, there was no difference between groups after intervention; (iii) There was a significant reduction in the mean duration of the migraine attacks after stimulation in EG but not in CG. However, there was no difference between groups after intervention; (iv) There was a significant reduction in migraine-related days after stimulation in EG, but not in CG. There was difference between groups after intervention; (v) None of the patients terminated the stimulation, or needed any medical intervention during or after tDCS. * 21.3% of patients in the sham group reported that they got different types of stimulation, while 100% of patients in the cathodal group stated that they received only one type of stimulation

Auvichayapat et al., 2012 (tDCS)	1:1 ratio in blocks of four randomizations to receive either sham or active tDCS.	Patients and researchers who analyzed the data.	Not known	Not known	Not known	(i) Frequency of migraine attacks (headache diary) (ii) Pain intensity (headache diary) (iii) Painkiller intake (headache diary) (iv) Adverse effects after intervention *headache diary was filled by patients 4-weeks before, during and 12-weeks after tDCS sessions	(i) There was difference in relation to baseline only for active group at week four and week eight, there was no statistical reduction in groups by week 12; (ii) There was difference in relation to baseline in both groups at week four and only for EG by week eight. There was no statistical reduction in groups by week 12; (iii) There was a significant reduction in relation to baseline in both groups and at week four to week eight. There was a statistical reduction only in the EG at week 12; (iv) All the patients could well tolerate to tDCS and no serious adverse event was found.
Brighina et al., 2004 (rTMS)	Table of random numbers	Patients and researchers who analyzed the data.	Not known	Not known	Not known	(i) Frequency of migraine attacks (headache diary) (ii) Headache index - (headache diary) (iii) Number of abortive medications (headache diary) *headache diary was filled by patients before, after 4-weeks and 8-weeks of treatment	(i) There was a significant long-lasting effect in reducing attack frequency, only for EG(1 and 2 months before the treatment in relation to 1 month after the treatment); (ii) There was a significant long-lasting effect in reducing attack frequency, only for EG(1 and 2 months before the treatment in relation to 1 month after the treatment); (iii) There was a significant long-lasting effect in reducing attack frequency, only for EG(1 and 2 months before the treatment in relation to 1 month after the treatment). * In one patient the rTMS treatment was quite ineffective (only slight reduction of outcome measures at 1 and 2 months before the treatment) and in another one the therapeutic effect lasted only for the month of the treatment.

Conforto et al., 2014 (rTMS)	1:1 ratio in blocks of randomizations to receive either sham or active tDCS	Patients and researchers involved in evaluations.	Yes	Yes	Yes	(i) Adverse effects after intervention (ii) Number of headache days (headache diary) (iii) Pain intensity (headache diary) *headache diary was filled by patients before, after four weeks and after eight weeks of treatment	(i) EG: 14.3%=fatigue; 78%=sleepiness; 78%=headache during stimulation; CG: 78%=sleepiness; 33%= headache during stimulation; (ii) The number of headache days decreased significantly only in CG, in week 4 and 8 in relation to baseline; (iii) There was a significant improvement in both groups from baseline to week 8, but not to week 4. * There were no significant differences in compliance with the sessions of treatment between the sham and active groups.
DaSilva et al., 2012 (tDCS)	Simple randomization method	Patients and researchers involved in treatment.	Yes	No	Yes	(i) Perception of daily pain* (VAS) (ii) duration of migraine episodes* (iii) Adverse effects ** * asked to patients before, during (15 days after the treatment beginning), after tDCS sessions (at the end of treatment, follow-up at 60 and 120 days after the end of treatment) ** adverse effects were asked to patients after treatment sessions	(i) There was no difference in relation to baseline after intervention for EG. However there is a significant decrease at the last follow-up – after 4 months. (ii) There was no difference in relation to baseline after intervention for EG. However, there is a significant decrease at the last follow-up – after 4 months. (iii) Frequency of adverse effects was not significantly different between the 2 groups of stimulation.
Lipton et al., 2010 (TMS)	Using PROC PLAN, SAS version 8, allocating patients in a 1:1 ratio to either active sTMS or sham	Patients, investigators and researchers involved in treatment.	Not known	Yes	Yes	(i) Pain cessation at 2h post-treatment for the first treated attack (PDA) (ii) Photophobia, nausea or phonophobia at 2h post-treatment for the first treated attack (PDA) (iii) Mild or no pain 2h after treatment of the first aura	(i) More participants achieved the a pain-free response with sTMS compared with sham stimulation; (ii) Associated symptoms were diminished 2 h after treatment in both groups for photophobia, phonophobia and nausea; (iii) Incidence of pain at 2 h was much lower in

stimulation						episode (PDA) (iv) Sustained pain-free response 24h and 48h after treatment (PDA) (v) Rescue drugs intake during every migraine attack (PDA) (vi) Consistency of pain-free episodes in two of three aura episodes (PDA) (vii) Patient's global assessment of pain relief (PDA) (viii) Occurrence of vomiting (PDA) *headache diary was filled by patients before, after 3 months of treatment	EG compared with CG for the subgroup who used preventive drugs; (iv) More participants achieved the sustained pain-free with sTMS compared with sham stimulation at 24h and 48h post-treatment; (vii) There was no difference between groups in relief of migraine-associated symptoms. * 58 (71%) patients in the sham group and 55 (67%) in the sTMS group thought they had received active treatment. *No patients discontinued because of adverse events from treatment.
Rocha et al., 2015 (tDCS)	Generated by a noninvolved researcher using the website www.randomization.com .	Patients and researchers involved in evaluations.	Yes	No	Yes	(i) Frequency of migraine attacks (headache diary) (ii) Pain intensity (headache diary) (iii) Duration of each attack (headache diary) (iv) Painkiller intake (headache diary) (v) Adverse effects after intervention *headache diary was filled by patients 30 days before, during and after tDCS sessions ** adverse effects were asked to patients after treatment sessions	(i) There was difference in relation to baseline after intervention, only for EG; (ii) No difference between groups after intervention; (iii and iv) There was difference in relation to baseline during and after sessions, only for EG; (v) No difference between groups, except to skin redness after intervention.
Teepker et al., 2010 (rTMS)	Not known	Only patients	Yes	Not known	Not known	(i) Number of headache attacks (headache diary) (ii) Number of headache days (headache diary)	(i) There was a significant reduction 8 weeks after treatment in relation to baseline, only in EG. There was not difference between groups;

	(iii) Duration of headache days (headache diary) (iv) Pain intensity (VAS) (v) Painkiller intake (headache diary) (vi) Adverse effects after intervention *headache diary was filled by patients 8-weeks before, and s after 8-week of treatment	(ii) There was a significant reduction of migraine days during 8 weeks in both groups; (iii) There was a significant reduction 8 weeks after treatment in relation to baseline, only in EG. There was not difference between groups; (iv / v) There was not difference in time or between groups; (iv) There was no difference between groups during or after rTMS treatment.
--	--	--

Abbreviations: CG – control group; EG– experimental group; PDA – personal digital assistant; RCT – randomized controlled trial; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation; SD – standard deviation; s-TMS – single pulse transcranial magnetic stimulation; tDCS – transcranial direct current stimulation; VAS – visual analogue scale.

Table 4. Characteristics of the tDCS protocol of the included studies.

Study (design)	tDCS characteristics							
	Groups (n)	Polarity (brain target area)	Reference electrode	Electrodes surface (cm ²)	Intensity (mA)	Current density (mA/cm ²)	Duration of stimulation (min) / Ramp periods (s)	Stimulator
Antal et al., 2011	EG = 13	Cathodal (Oz)	Cz	35	1	0.029	EG = 15 / X	NeuroConn, Germany
	CG = 13						CG = 0.5 / X	
Auvichayapat et al., 2012	EG = 20	Anodal (M1 – referent to C3 position)	Contralateral supraorbital Area	35	2	0.057	EG = 20 / X	Pattawit Electronic, JP advance LTD, Thailand
	CG = 17						CG = 0.5 / X	
Da Silva et al., 2012	EG = 8	Anodal (M1 – contralateral to the most painful side or the side where the symptoms begin)	Contralateral supraorbital area	35	2	0.057	EG = 20 / X	Magstim, UK
	CG = 5						CG = 0.5 / X	
Rocha et al., 2015	EG = 10	Cathodal (Oz)	Cz	35	2	0.057	EG = 20 / 10	NeuroConn, Germany
	CG = 9						CG = 0.5 / 10	

Abbreviations: C3 – left primary motor cortex; CG – control group; cm – centimeter; Cz – vertex; EG – experimental group; M1 – primary motor cortex; mA – milliamps; Oz – visual cortex; s – seconds; tDCS – transcranial direct current stimulation; X – lack of information.

Table 5. Characteristics of the rTMS protocol of the included studies.

Study	Stimulator	Coil design	Coil Placement		Stimulation Parameters				Session Parameters		
		Shape / Size (cm)	Orientation	Stimulation site	Method for locating stimulation site	Pulse intensity	Pulse frequency	Train duration (s)	Number of trains/ intertrain interval (s)	Total pulses per session	Between session intervals
Brighina et al., 2004	Cadwell high-frequency magnetic stimulator	figure-of-eight / 9	EG: - CG: perpendicular to the brain surface	HF-rTMS (left DLPFC)	5 cm anterior to the optimal site for right FDI	90 % of resting motor threshold	20Hz	2	10 / 30	400	24 h (except for weekends)
Conforto et al., 2014	MagPro X100 (Alpine Biomed)	figure-of-eight / 10	45-degree angle with the midline	EG: HF-rTMS (left DLPFC) CG: HF-rTMS (vértex)	5 cm anterior to the optimal site for right FDI	110% of resting motor threshold	10Hz	5	32 / 30	1600	48 h
Lipton et al., 2010	Cerena Transcranial Magnetic Stimulator	Size= 32.5 cm / weight= 1.54 kg	-	Oz	Just below the occipital bone	0.9 T	-	-	2 / 30	2	-
Teepker et al., 2010	MagPro compact, Denmark	EG: Round / 13 CG: sham coil figure-of-eight, / 11	-	LF-rTMS (Vertex)	10-20 EEG System	98% of visual motor threshold	1Hz	500	2 / 60	1000	24 h

Abbreviations: CG – control group; cm – centimeter; Cz – vertex; DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex; EG – experimental group; FDI – first dorsal interosseous muscle; h – hours; HF-rTMS – high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; Hz – Hertz; kg – kilograms; LF-rTMS – low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; Oz – visual cortex; s – seconds; T – tesla.

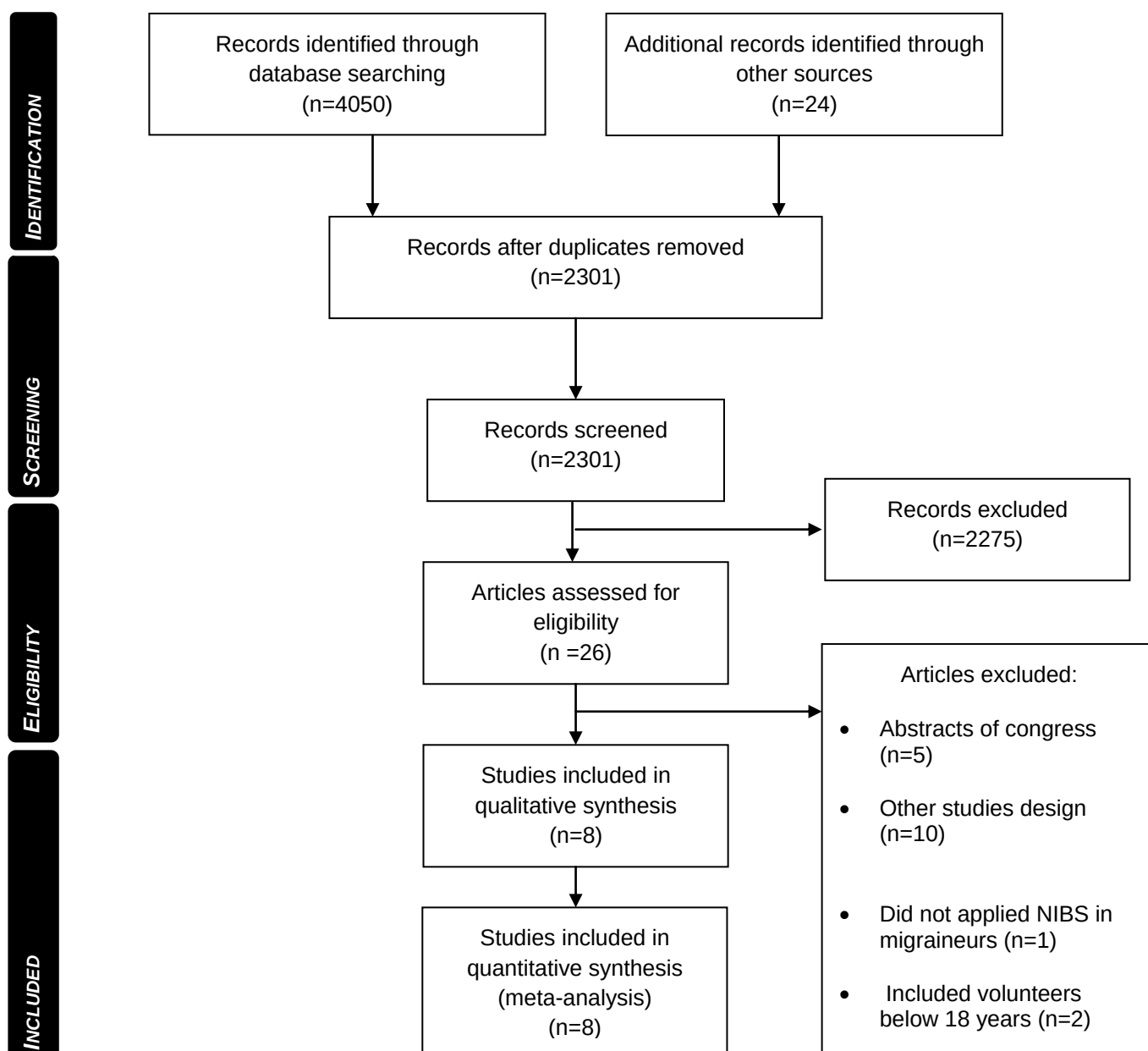


Figure 1. PRISMA flow diagram. Abbreviations: PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; NIBS – non-invasive brain stimulation.

Antal et al., 2011	+	?	+	+	?	+	+
Auwichayapat et al., 2015	?	?	+	+	+	+	+
Brighina et al., 2004	+	?	+	+	+	+	+
Conforto et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+
Dasilva et al., 2012	?	?	+	+	+	+	+
Lipton, 2010	+	+	+	+	+	-	+
Rocha et al., 2015	+	+	+	+	-	+	+
Teepler et al., 2010	?	?	-	+	-	+	+
	Random sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel?	Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data?	Selective reporting?	Other sources of bias?

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

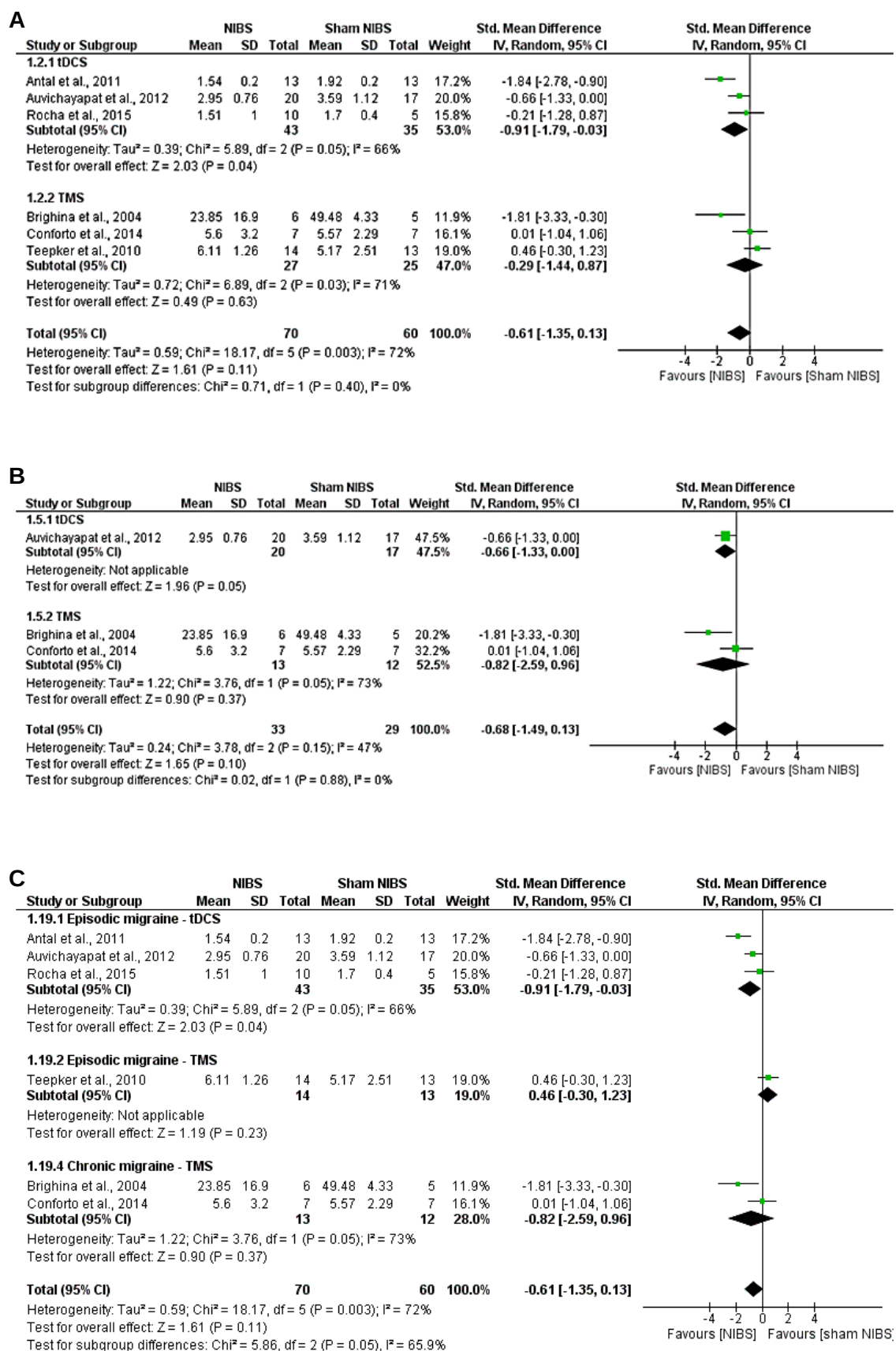
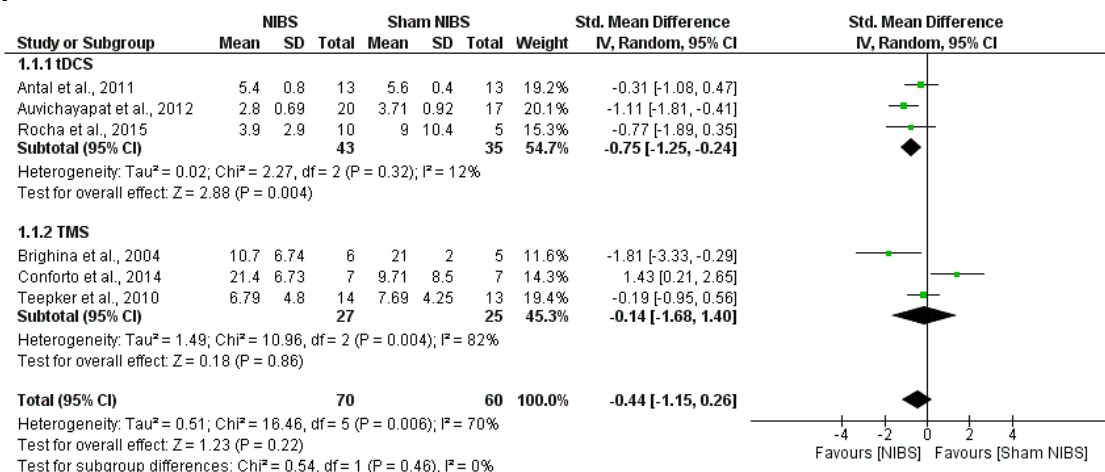
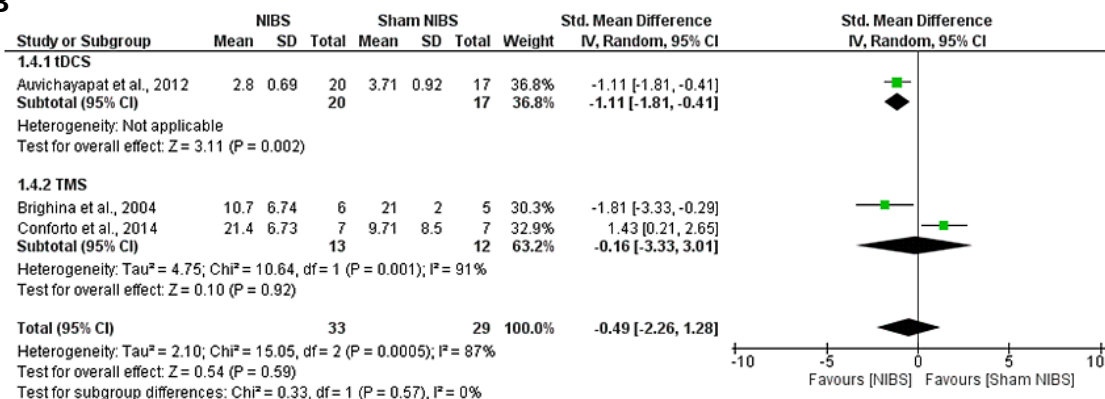


Figure 3. Pain intensity meta-analyses. (A) Overall effect; (B) Sensitivity analysis; (C) Subgroup analysis considering type of migraine.

A



B



C

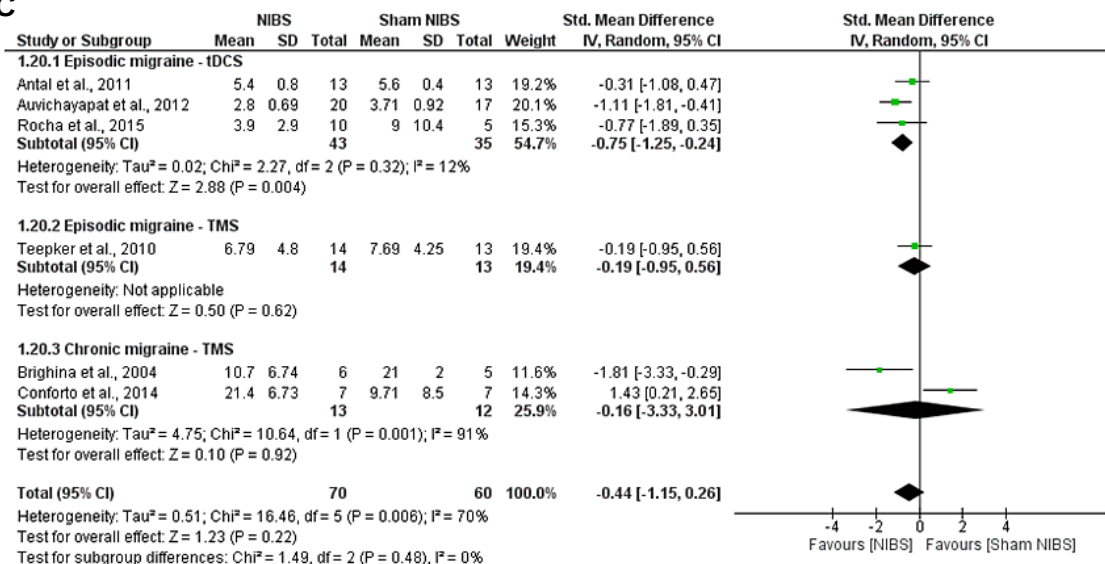


Figure 4. Frequency of migraine attacks meta-analyses. (A) Overall effect; (B) Sensitivity analysis; (C) Subgroup analysis considering type of migraine.

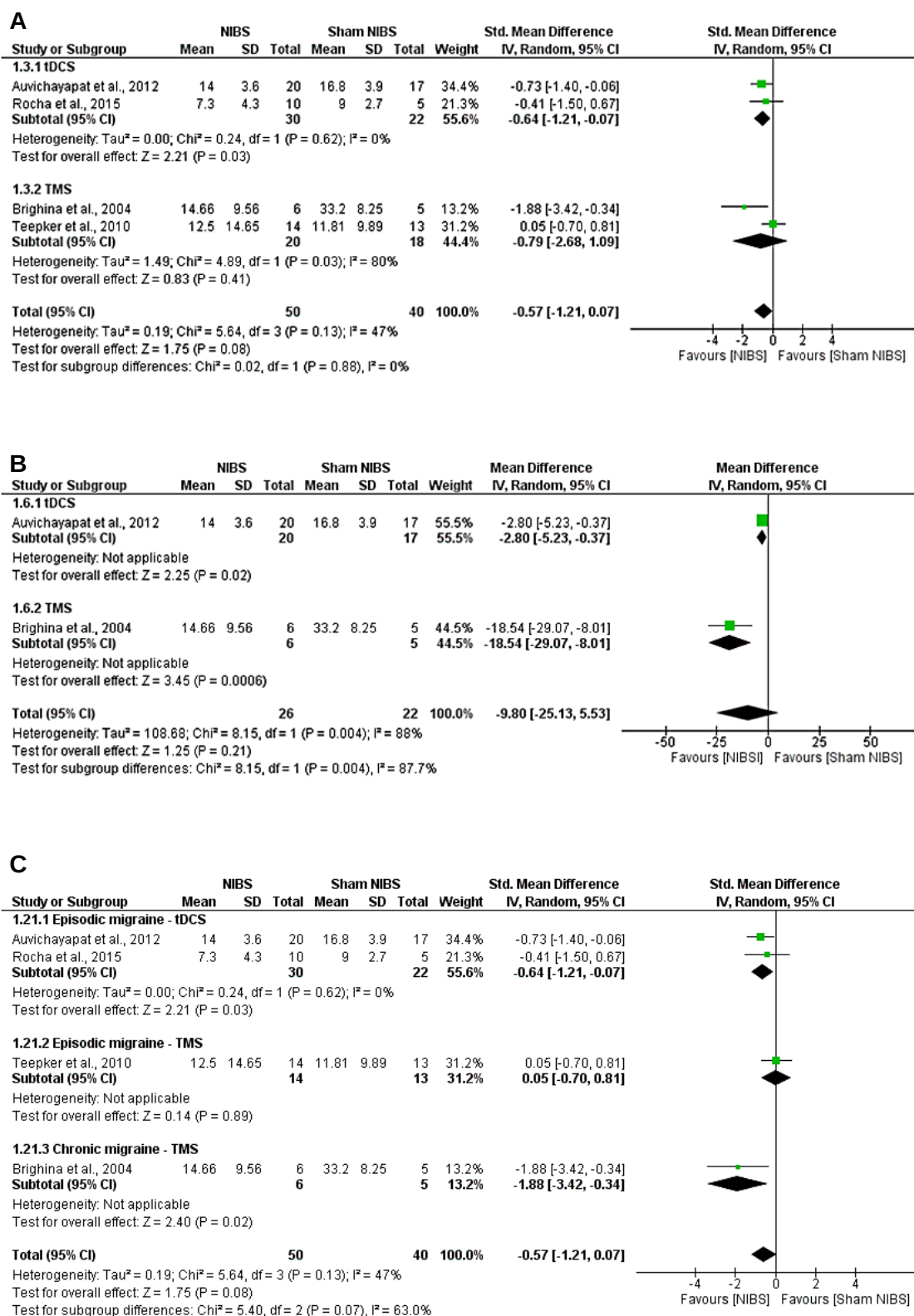


Figure 5. Painkiller intake meta-analyses. (A) Overall effect; (B) Sensitivity analysis; (C) Subgroup analysis considering type of migraine.

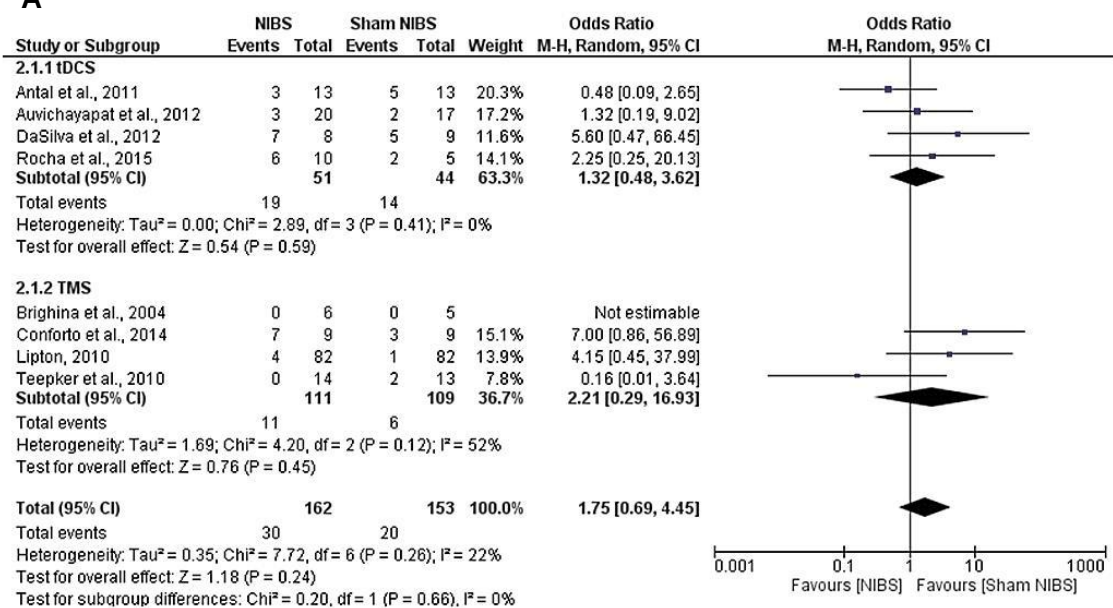
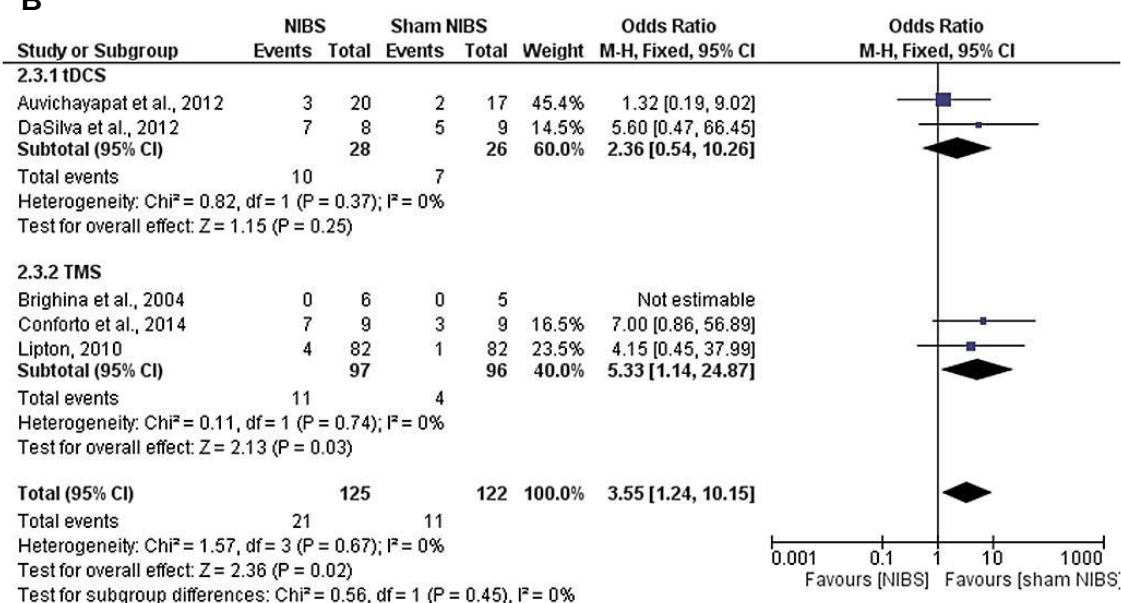
A**B**

Figure 6. Adverse effects meta-analyses for headache. (A) Overall effect; (B) Sensitivity analysis.

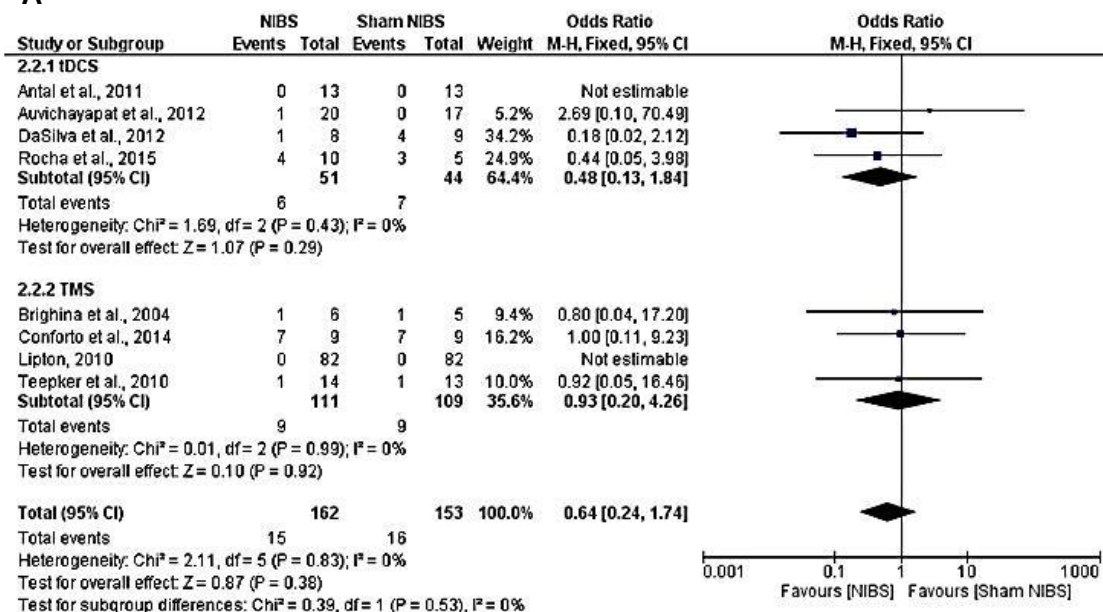
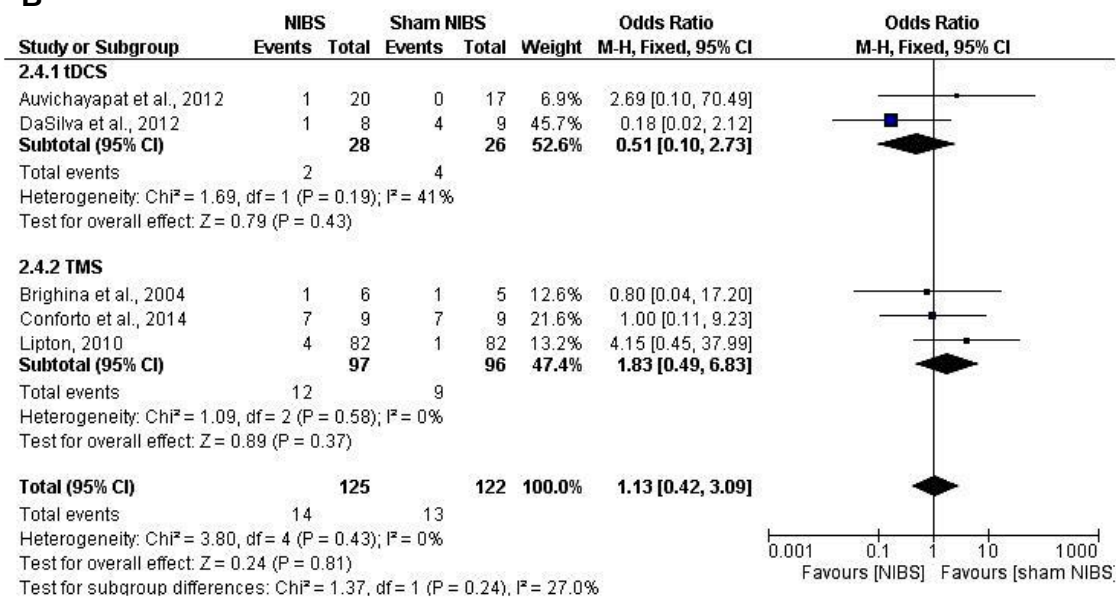
A**B**

Figure 7. Adverse effects meta-analyses for sleepiness. (A) Overall effect; (B) Sensitivity analysis.

NIBS compared to sham NIBS for pain control in migraineurs

Intervention: NIBS

Comparison: sham NIBS

Main outcomes: migraine attacks, pain intensity and painkiller intake

Outcomes	Number of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Effect size (SMD, 95% CI)
Migraine attacks (tDCS)	91 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	SMD -0.75 (-1.25 to -0.24)
Migraine attacks (TMS)	52 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ very low ^{3,4,5}	SMD -0.14 (-1.68 to 1.4)
Pain intensity (tDCS)	78 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ⁶	SMD -0.91 (-1.79 to -0.03)
Pain intensity (TMS)	52 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ very low ^{7,8,9}	SMD -0.29 (-1.44 to 0.87)
Painkiller Intake (tDCS)	52 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹⁰	SMD -0.64 (-1.21 to -0.07)
Painkiller Intake (TMS)	38 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ very low ^{11,12,13}	SMD -0.79 (-2.68 to 1.09)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

¹ Some included studies had incert allocation concealment, incomplete outcome data and selective reporting. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

² Despite short confidence interval, total studies sample sizes are smaller than sample size calculation performed by the authors for each study. Final decision: we rated down one level for imprecision.

³ Some included studies had incert allocation concealment, incomplete outcome data and selective reporting. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

⁴ Studies presented high variation in effects and large I². Final decision: we rated down two levels for inconsistency.

⁵ Studies have large confidence interval and total studies sample sizes are smaller than sample size calculation performed by the authors for each study. Final decision: we rated down one level for imprecision.

⁶ Some included studies had incert allocation concealment, not report random sequence generation and selective reporting. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

⁷ Some included studies had incert random sequence generation and allocation concealment. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

⁸ Studies presented large CI and high I². Final decision: we rated down one level for inconsistency.

⁹ Total sample size is not large enough in the included studies and they presented large CI. Final decision: we rated down one level for imprecision.

¹⁰ Studies presented high risk of bias for incomplete outcome data and incert risk of bias for allocation concealment and random sequence generation. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

¹¹ Included studies presented incert allocation concealment, random sequence generation and high risk of blinding for participants and also incomplete outcome data. Final decision: we rated down one level for risk of bias.

¹² Studies presented high I². Final decision: we rated down one level for inconsistency.

¹³ Total sample size is not large enough in the included studies and they presented large CI. Final decision: we rated down one level for imprecision.

Figure 8. Quality of evidence assessment for pain control outcomes performed by GRADE profiler.

NIBS compared to sham stimulation for adverse effects in migraineurs

Intervention: NIBS

Comparison: sham NIBS

Outcomes: headache and sleepiness

Outcomes	Number of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effects (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with sham	Risk difference with adverse effects (95% CI)
Headache (tDCS)	54 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	OR 2.36 (0.54 to 10.26)	Study population	
				269 per 1000	196 more per 1000 (from 103 fewer to 522 more)
				Moderate	
Headache (TMS)	193 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	OR 5.33 (1.14 to 24.87)	Study population	
				42 per 1000	146 more per 1000 (from 6 more to 478 more)
				Moderate	
Sleepiness (tDCS)	54 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	OR 0.51 (0.1 to 2.37)	Study population	
				154 per 1000	69 fewer per 1000 (from 136 fewer to 147 more)
				Moderate	
Sleepiness (TMS)	193 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	OR 1.83 (0.49 to 6.83)	Study population	
				94 per 1000	65 more per 1000 (from 46 fewer to 320 more)
				Moderate	
				Study population	
				0 per 1000	-
				Moderate	
				Study population	
				489 per 1000	148 more per 1000 (from 170 fewer to 378 more)
				Moderate	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Studies presented a very large CI. Final decision: we rated down one level for imprecision.

Figure 9. Quality of evidence assessment for adverse effect outcomes performed by GRADE profile.

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Otimizando os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) para o tratamento da migrânea”**, que está sob a responsabilidade do pesquisador, fisioterapeuta e doutorando da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento Sérgio Henrique de Souza Rocha. **Endereço do pesquisador responsável:** Rua Vitória Régia, nº 500 – Barra de Jangada – Jaboatão dos Guararapes/PE – CEP: 54460-240. Telefone: (81) 2126-7579 / Cel: (81) 9770-8502 / e-mail: srocha3105@gmail.com.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: o propósito desse estudo é estabelecer um melhor protocolo de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) que diminua o número de crises de enxaqueca e a intensidade da dor, além de melhorar as alterações da excitabilidade cortical de pacientes com enxaqueca.

Justificativa do trabalho: Essa pesquisa justifica-se pela necessidade de avaliar a eficácia da técnica de estimulação cerebral não invasiva e seus efeitos nos pacientes com enxaqueca, como uma alternativa de tratamento preventivo e não medicamentoso.

Procedimentos da Pesquisa (Fase 1 – indivíduos saudáveis e pacientes com migrânea): você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de uma avaliação que incluirão os seguintes testes, medidas e questionários: diário de cefaleia (que avalia o número e a intensidade das crises de enxaqueca), escala visual analógica (que avalia a intensidade da dor das crises), *Headache impact test* e o *Migraine Disability Assessment* (que avaliam o impacto da enxaqueca nas suas atividades diárias), além de uma avaliação através do estimulador magnético transcraniano. Todos esses métodos avaliativos já foram utilizados anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles. você participará de sete sessões de ETCC. Dependendo do grupo experimental para o qual você será selecionado, você receberá sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua real ou fictícia. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da técnica na qual você será submetido. Esta técnica consiste em um tipo de estimulação cerebral, de forma não invasiva, através da aplicação de corrente contínua que pode alterar a atividade cerebral, aumentando ou diminuindo a mesma.

Procedimentos da pesquisa (Fase 2 – pacientes com migrânea): se concordar em participar, você participará de 12 sessões terapêuticas, sendo 03 sessões por semana, com intervalo de 01 dia entre cada sessão, podendo faltar no máximo 02 sessões, sendo as seguintes técnicas possíveis para as sessões: (i) ETCC ativa; (ii) ETCC fictícia. É importante esclarecer que não será permitida a escolha de qual técnica você será submetido (a). Ao término da pesquisa todos receberão uma cartilha de orientações sobre a enxaqueca.

Riscos: o estudo fornece risco mínimo à saúde dos participantes, uma vez que as técnicas são consideradas seguras de acordo com a literatura científica e os pesquisadores possuem experiência na área. O (a) paciente poderá experimentar cansaço após as sessões de fisioterapia ou leve dor de cabeça, formigamento e/ou prurido após as sessões de estimulação transcraniana, porém sem prejuízo a sua saúde.

Benefícios: como benefício direto o participante do estudo terá como a oportunidade de receber acompanhamento fisioterapêutico de qualidade, sem qualquer custo, voltadas ao tratamento profilático da migrânea. Como também, poderá receber uma técnica nova e

promissora, tendo possibilidade de maior recuperação do seu quadro clínico. Além disso, como benefício indireto, o participante irá contribuir para a evolução das pesquisas na área do controle da dor de pacientes migranosos.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do laboratório de neurociência aplicada (LANA), sob a responsabilidade do pesquisador Sérgio Henrique de Souza Rocha, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1 andar , sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **“Otimizando os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) para o tratamento da migrânea”** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa , os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____

IMPRESSÃO
DIGITAL

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

APÊNDICE D - FICHA DE AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

VOLUNTÁRIO: _____ DATA: ____/____/____
 AVALIADOR: _____ HORÁRIO DA AVALIAÇÃO: _____
 DATA DA ÚLTIMA MENSTRUÇÃO: ____/____/____

ALIMENTAÇÃO (24 horas):

() Chocolate () Café () Chá () Refrigerante () Energéticos () Açai () Guaraná do Amazonas () Bebidas alcoólicas () Outros
 () Quantidade: _____

SONO (24 horas): ____ horas / Qualidade (0 a 10): ____ SONO (último mês): ____ horas / Qualidade (0 a 10): ____ FADIGA (0 = SEM CANSAÇO / 10= MUITO CANSADO): ____

Inventário de ansiedade de Beck

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				

13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

Inventário de depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido **na última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma delas. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1 - 0 Não me sinto triste

- 1 Eu me sinto triste
- 2 Eu me sinto triste o tempo todo e não consigo sair disso
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não posso aguentar

2 - 0 Não estou particularmente desanimado quanto ao futuro

- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Sinto que não tenho nada por esperar
- 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar

3 - 0 Não me sinto fracassado

- 1 Sinto que falhei mais que a pessoa comum
- 2 Quando olho para trás na vida tudo que vejo é uma porção de fracassos
- 3 Sinto que sou um fracasso completo

4 - 0 Sinto tanto prazer com as coisas como antes

- 1 Não gosto mais das coisas como costumava
- 2 Não consigo mais sentir satisfação de verdade com coisa alguma
- 3 Estou insatisfeito (a) ou entediado (a) com tudo

5 - 0 Não me sinto particularmente culpado (a)

- 1 Eu me sinto culpado (a) boa parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado (a) a maior parte do tempo

3 Eu me sinto culpado (a) o tempo todo.

6 - 0 Não sinto que estou sendo punido (a)

- 1 Sinto que posso ser punido (a)
- 2 Espero ser punido (a)
- 3 Sinto que estou sendo punido (a)

7 - 0 Não me sinto decepcionado (a) comigo mesmo (a)

- 1 Eu me sinto decepcionado (a) comigo mesmo (a)
- 2 Eu me sinto enjoado (a) de mim mesmo (a)
- 3 Eu me odeio

8 - 0 Não sinto que seja pior que os outros

- 1 Eu me critico por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me responsabilizo o tempo todo por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por todas as coisas ruins que acontecem

9 - 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar

- 1 Tenho pensamentos sobre me matar, mas não levo adiante.
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria, se tivesse uma oportunidade.

10 - 0 Não costumo chorar mais que as pessoas em geral

- 1 Choro mais agora do que costumava antes
- 2 Atualmente, choro o tempo todo.
- 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo mesmo que queira

11 - 0 Não me irrita agora mais do que em qualquer época

- 1 Fico molesto (a) ou irritado (a) mas facilmente que de costume
- 2 Atualmente eu me sinto irritado (a) o tempo todo
- 3 Não me irrita absolutamente com as coisas que costumavam me irritar

12 - 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas

- 1 Eu me interesso menos do que costumava pelas outras pessoas
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
 - 3 Perdi todo o interesse nas outras pessoas
- 13 - 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto em qualquer outra época
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que costumava ter
 - 3 Não consigo mais tomar decisão nenhuma
- 14 - 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho (a) ou sem atrativos
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
 - 3 Eu me considero feio
- 15 - 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
 - 2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho
- 16 - 0 Durmo tão bem quanto antes
- 1 Não durmo tão bem como costumava
 - 2 Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de costume e tenho dificuldades para voltar a dormir
 - 3 Acordo várias horas mais cedo que de costume e não consigo voltar a dormir
- 17 - 0 Não fico mais cansado (a) que o habitual
- 1 Fico cansado (a) com mais facilidade que de costume
 - 2 Eu me sinto cansado (a) para fazer qualquer coisa
 - 3 Estou cansado (a) demais para fazer qualquer coisa
- 18 - 0 Meu apetite não está pior que o habitual
- 1 Meu apetite não está tão bom quanto costumava ser
 - 2 Meu apetite está muito pior agora
 - 3 Não tenho mais nenhum apetite
- 19 - 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
- 1 Perdi mais de 2,5 Kg
 - 2 Perdi mais de 5 Kg
 - 3 Perdi mais de 7,5 Kg
- Estou tentando perder peso de propósito comendo menos:
() sim () não
- 20 - 0 Não me preocupo com minha saúde mais que de costume
- 1 Eu me preocupo com problemas físicos, dores e aflições, ou perturbações no estômago ou prisão de ventre
 - 2 Estou muito preocupado (a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso
 - 3 Estou tão preocupado (a) com problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21 - 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu apetite sexual
- 1 Estou menos interessado (a) em sexo do que de costume
 - 2 Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente
 - 3 Perdi completamente o interesse no sexo

MEDIDAS INICIAIS:

Distância nasion-ínion: _____ **Distância intertragos:** _____ **Perímetro cefálico total:** _____

DOMINÂNCIA: () D () E

	PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL
	HEMISFÉRIO ESQUERDO
LMR (INTENSIDADE)	
PEM (INTENSIDADE)	
ICF/SICI (EST. CONDICIONANTE)	
ICF/SICI (EST. TESTE)	

OBS.:

MÉDIA DA AMP. DE PEM: _____ mV **AMPLITUDE (PULSO PAREADO):** **2ms:** _____ mV **10ms:** _____ mV **LIMIAR DE FOSFENO:** _____

MEDIDAS PÓS-EEG:

Sentiu dor de cabeça durante o teste? () Sim () Não () Outro: _____

	PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL
	HEMISFÉRIO ESQUERDO
LMR (INTENSIDADE)	
PEM (INTENSIDADE)	
ICF/SICI (EST. CONDICIONANTE)	
ICF/SICI (EST. TESTE)	

OBS.:

LIMIAR DE FOSFENO: _____ **MÉDIA DA AMP. DE PEM:** _____ mV **AMPLITUDE (PULSO PAREADO):** **2ms:** _____ mV **10ms:** _____ mV

APÊNDICE E – FICHA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO



:: QUESTIONÁRIO / CONSULTA

Nome: _____ data ____ / ____ / ____ prontuário _____

Sexo: _____ Idade: _____ Raça: _____ E. civil _____

Endereço Residencial: _____

Telefone: (____) _____ Naturalidade: _____

Escolaridade: _____ Profissão _____

1. Há quanto tempo você sofre de dor de cabeça? _____

2. Como e onde começa a sua crise? _____

3. Para onde a sua crise vai? _____

4. Tipo de dor: _____

5. Intensidade da dor: + + + +

6. Em quanto tempo a crise atinge a intensidade máxima? _____

7. Frequência da dor: _____

8. Duração da dor: _____

9. Sua crise piora? O que a faz piorar? O que a faz melhorar? _____

10. Além de dor, o que você sente? _____

11. Tem algum horário que a crise começa? _____

12. Tem alguma coisa que desencadeia a crise? _____

13. Tem alguma coisa que faça a crise melhorar? _____

14. Você toma algum remédio para dor de cabeça? _____

15. Conclusão: _____

16. Diagnóstico:

- SINDRÔMICO:

- TOPOGRÁFICO:

- ETIOLÓGICO:

- NOSOLÓGICO:

17. Tratamento: _____

Assinatura do Médico
CRM PE: _____

APÊNDICE F – FICHA DE DIAGNÓSTICO SEGUNDO OS CRITÉRIOS DA ICHD-III

:: QUESTIONÁRIO / CONSULTA



Nome: _____ data ____ / ____ / ____ prontuário _____

Sexo: _____ Idade: _____ Raça: _____ E. civil _____

Endereço Residencial: _____

Telefone: (____) _____ Naturalidade: _____

Escolaridade: _____ Profissão _____

18. Há quanto tempo você tem dor de cabeça? _____

19. Sua dor de cabeça ficou mais frequente ou mais forte de algum tempo para cá? _____

20. Geralmente como é sua dor de cabeça?

- | | |
|--|--|
| ☐ Pulsa/lateja | ☐ É tipo peso/pressão |
| ☐ Queima/arde | ☐ Parece com choques no rosto |
| ☐ Outro tipo? Qual? _____ | |

21. Geralmente sua dor de cabeça é?

- | | |
|---|--|
| ☐ Na frente da cabeça | ☐ Na lateral da cabeça |
| ☐ Na frente e na lateral da cabeça | |
| ☐ Só de um lado, sendo sempre do mesmo lado? Qual? _____ | |
| ☐ Só de um lado, sendo cada vez de um lado | ☐ No topo da cabeça |
| ☐ Na parte de trás da cabeça | ☐ Difusa em toda cabeça |
| ☐ Envolvendo o pescoço | |

22. Geralmente sua dor de cabeça é (leve, média ou forte)? _____

23. Geralmente sua dor de cabeça:

- | | | |
|--|---|---|
| ☐ Começa leve e aumenta | ☐ Começa forte e diminui | ☐ Começa e fica de igual intensidade |
|--|---|---|

24. Geralmente sua dor de cabeça:

- | | |
|--|---|
| ☐ É acompanhada de enjôo | ☐ É acompanhada de vômitos |
| ☐ A claridade incomoda mais do que quando está sem dor | |
| ☐ Os barulhos incomodam mais do que quando está sem dor de cabeça | |
| ☐ Os cheiros incomodam mais do que quando sem dor nenhuma | |

25. Geralmente, durante a sua dor, você:

- | | |
|---|---|
| ☐ Prefere caminhar ou se exercitar | ☐ Prefere ficar quieto e recolhido a um canto escuro e tranquilo |
| ☐ É indiferente a isto | ☐ Outros _____ |

26. Geralmente sua dor de cabeça dura? _____

27. Você geralmente sente dor de cabeça (mesmo leve):

- | | |
|---|--|
| ☐ Menos de 1 vez por mês | ☐ 1 vez por mês |
| ☐ 1 dia por semana | ☐ 2 dias por semana |
| ☐ 3 dias por semana | ☐ 4 dias por semana |
| ☐ 5 dias por semana | ☐ 6 dias por semana |
| ☐ 7 dias por semana | |

28. Você geralmente toma remédios para a sua dor de cabeça? Se sim, quantas vezes por semana? _____

29. Quantos tipos de remédio você geralmente toma remédios para crise de dor de cabeça?

30. Antes da sua dor de cabeça, você apresenta aura? _____

31. Durante sua dor de cabeça, você apresenta:

☐ Um dos olhos vermelhos. Qual? _____

32. ☐ Lacrimejamento em um dos olhos. Qual? _____

☐ Um lado do nariz entupido. Qual? _____

33. Quais medicamentos você já usou para sua dor de cabeça?

☐ Neosaldina	☐ Cefaliv	☐ Naramig	☐ Atenolol
☐ Topamax	☐ Ormigrem	☐ Cefalium	☐ Sumax
☐ Flunarizina	☐ Sandomigran	☐ Paracetamol	☐ Dipirona
☐ Zomig	☐ Amitriptilina	☐ Deserila	☐ AAS
☐ Dorflex	☐ Maxalt	☐ Nortriptilina	☐ Diazepínicos
☐ Naproxeno	☐ Tandrila	☐ Propranolol	☐ Depakote
☐ Outros? Quais? _____			

34. Há casos de dor de cabeça, mesmo diferente da sua, na sua família?

☐ Avô paterno	☐ Avô materna	☐ Avô paterno	☐ Avó materna
☐ Tio paterno	☐ Tia materna	☐ Tio paterno	☐ Tia materna
☐ Pai	☐ Mãe	☐ Irmão	☐ Irmã
☐ Filha	☐ Filho	☐ Sobrinho	☐ Sobrinha
☐ Primo	☐ Prima		

35. Está fazendo algum tratamento para alguma doença com medicação para dor? _____

36. Alguma outra medicação? _____

37. Toma café? Se sim, quantos copos por dia/semana? _____

38. Consome bebida alcoólica? Se sim, quantas vezes por mês? _____

39. Fuma? Se sim, quantos cigarros por dia? _____

40. Uso de anticoncepcionais? Se sim, qual e há quanto tempo? _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

Assinatura do entrevistador

APÊNDICE G – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Estratégia de busca:

1. MEDLINE (sem filtros)

n1: Migraine disorders
 n2: Migraine with aura
 n3: Migraine without aura
 n4: Headache disorders
 n5: Transcranial direct current stimulation
 n6: Transcranial magnetic stimulation
 n7: Chronic migraine (keyword)
 n8: Noninvasive brain stimulation (keyword)

#1: (n1) AND (n5)
 #2: (n1) AND (n6)
 #3: (n1) AND “n8”
 #4: (n2) AND (n5)
 #5: (n2) AND (n6)
 #6: (n2) AND “n8”
 #7: (n3) AND (n5)
 #8: (n3) AND (n6)
 #9: (n3) AND “n8”
 #10: (n4) AND (n5)
 #11: (n4) AND (n6)
 #12: (n4) AND “n8”
 #13: “n7” AND (n5)
 #14: “n7” AND (n6)
 #15: “n7” AND “n8”

2. LILACS

n1: Headache
 n2: Migraine with aura
 n3: Migraine without aura
 n4: Electric stimulation
 n5: Transcranial magnetic stimulation
 n6: Chronic migraine (keyword)
 n7: Transcranial direct current stimulation (keyword)
 n8: Noninvasive brain stimulation (keyword)

#1: n1 AND (n4)
 #2: n1 AND (n5)
 #3: n1 AND “n7”
 #4: n1 AND “n8”
 #5: (n2) AND (n4)

- #6: (n2) AND (n5)
- #7: (n2) AND "n7"
- #8: (n2) AND "n8"
- #9: (n3) AND (n4)
- #10: (n3) AND (n5)
- #11: (n3) AND "n7"
- #12: (n3) AND "n8"
- #13: "n6" AND (n4)
- #14: "n6" AND (n5)
- #15: "n6" AND "n7"
- #16: "n6" AND "n8"

3. Web of Science

- n1: Migraine disorders
- n2: Migraine with aura
- n3: Migraine without aura
- n4: Headache disorders
- n5: Transcranial direct current stimulation
- n6: Transcranial magnetic stimulation
- n7: Chronic migraine (keyword)
- n8: Noninvasive brain stimulation (keyword)

- #1: "n1" AND "n5"
- #2: "n1" AND "n6"
- #3: "n1" AND "n8"
- #4: "n2" AND "n5"
- #5: "n2" AND "n6"
- #6: "n2" AND "n8"
- #7: "n3" AND "n5"
- #8: "n3" AND "n6"
- #9: "n3" AND "n8"
- #10: "n4" AND "n5"
- #11: "n4" AND "n6"
- #12: "n4" AND "n8"
- #13: "n7" AND "n5"
- #14: "n7" AND "n6"
- #15: "n7" AND "n8"

4. CINAHL

- n1: migraine
- n2: headache
- n3: transcranial direct current stimulation
- n4: transcranial magnetic stimulation
- n5: chronic migraine (keyword)
- n6: migraine with aura (keyword)

n7: migraine without aura (keyword)
 n8: noninvasive brain stimulation (keyword)

#1: n1 AND (n3)
 #2: n1 AND (n4)
 #3: n1 AND "n8"
 #4: n2 AND (n3)
 #5: n2 AND (n4)
 #6: n2 AND "n8"
 #7: "n5" AND (n3)
 #8: "n5" AND (n4)
 #9: "n5" AND "n8"
 #10: "n6" AND (n3)
 #11: "n6" AND (n4)
 #12: "n6" AND "n8"
 #13: "n7" AND (n3)
 #14: "n7" AND (n4)
 #15: "n7" AND "n8"

5. CENTRAL e SCOPUS

n1: Migraine disorders
 n2: Migraine with aura
 n3: Migraine without aura
 n4: Headache disorders
 n5: Transcranial direct current stimulation
 n6: Transcranial magnetic stimulation
 n7: Chronic migraine
 n8: Noninvasive brain stimulation

#1: "n1" AND "n5"
 #2: "n1" AND "n6"
 #3: "n1" AND "n8"
 #4: "n2" AND "n5"
 #5: "n2" AND "n6"
 #6: "n2" AND "n8"
 #7: "n3" AND "n5"
 #8: "n3" AND "n6"
 #9: "n3" AND "n8"
 #10: "n4" AND "n5"
 #11: "n4" AND "n6"
 #12: "n4" AND "n8"
 #13: "n7" AND "n5"
 #14: "n7" AND "n6"
 #15: "n7" AND "n8"

6. ClinicalTrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform

n1: Migraine

n2: Migraine with aura
n3: Migraine without aura
n4: Headache disorders
n5: Transcranial direct current stimulation
n6: Transcranial magnetic stimulation
n7: Chronic migraine
n8: Noninvasive brain stimulation

#1: "n1" AND "n5"
#2: "n1" AND "n6"
#3: "n1" AND "n8"
#4: "n2" AND "n5"
#5: "n2" AND "n6"
#6: "n2" AND "n8"
#7: "n3" AND "n5"
#8: "n3" AND "n6"
#9: "n3" AND "n8"
#10: "n4" AND "n5"
#11: "n4" AND "n6"
#12: "n4" AND "n8"
#13: "n7" AND "n5"
#14: "n7" AND "n6"
#15: "n7" AND "n8"

APÊNDICE H – FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

NOME DO PAPER:

REVISTA:

ANO:

AUTORES PRINCIPAIS:

DADOS EM MÉDIA $\pm$ DP? () SIM () NÃO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
() Indivíduos saudáveis com mais de 18 anos; () Técnicas de estimulação cerebral não invasiva (técnicas inibitórias ou excitatórias) sobre o cerebelo; () Avaliações do aprendizado motor como medidas de desfecho (primário ou secundário); () Apresentarem os seguintes desenhos de estudo: <i>crossover</i> e ensaios clínicos (randomizados ou não randomizados); () Foram publicados em qualquer língua.	() Estudos que apresentem apenas cognição, linguagem e/ou memória de trabalho como medidas de desfecho; () Estudos que realizarem apenas intervenções no cerebelo associadas a outras técnicas; () Estudos que não apresentarem grupo controle.

DADOS DOS PARTICIPANTES:

Nº de participantes randomizados por braço de tratamento:

G1 - - n=

G2 - - n=

G3 - - n=

G4 - - n=

Nº de perda de seguimento por braço de tratamento:

G1 - - n=

G2 - - n=

G3 - - n=

G4 - - n=

Média de idade por grupo:

G1 - G2 - G3 - G4 -

Proporção de sexo:

G1 - G2 - G3 - G4 -

Histórico de doenças:

Comorbidades:

Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica:

IMC:

Perímetro cefálico:

Mini-mental:

Outro:

DADOS DAS INTERVENÇÕES (tipo e local da estimulação, frequência, intervalos interestímulo, x% do limiar, tipo de bobina – TMS; intensidade da corrente, posicionamento dos eletrodos, tempo de estimulação...):

G1 –

G2 –

G3 –

G4 –

MÉTODOS:

Tempo de seguimento por braço de tratamento: _____ sessões; ____ vezes por semana

Randomização:

1. Geração de sequência aleatória:

- a. Tabela de números randômicos;
- b. Geração de números randômicos por computador;
- c. Arremesso de moeda;
- d. Embaralhamento de cartões ou envelopes;
- e. Jogando dados;
- f. Sorteio;
- g. Minimização;

- h. Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;
- i. Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;
- j. Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;
- k. Alocação pelo julgamento do profissional;
- l. Alocação pela preferência do participante;
- m. Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;
- n. Alocação pela disponibilidade da intervenção;
- o. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.

2. Ocultação de alocação:

- a. Ocultação de alocação por uma central;
- b. Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;
- c. Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados;
- d. Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);
- e. Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);
- f. Alternância ou rotação;
- g. Data de nascimento;
- h. Número de prontuário;
- i. Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação;
- j. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

Viés de performance:

- 1. Cegamento de participantes e profissionais (por desfecho):
 - a. Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;
 - b. Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
 - c. Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;
 - d. Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento;
 - e. Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
 - f. O estudo não relata esta informação.

Viés de detecção:

- 1. Cegamento de avaliadores de desfecho (por desfecho):
 - a. Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;
 - b. Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado;
 - c. Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;

- d. Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento;
- e. Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
- f. O estudo não relata esta informação.

Viés de atrito

1. Desfechos incompletos (por desfecho):

- a. Não houve perda de dados dos desfechos;
- b. Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;
- c. Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;
- d. Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
- e. Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;
- f. Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados;
- g. Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
- h. Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
- i. Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.
- j. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;
- k. Imputação simples dos dados feita de forma inadequada;
- l. Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

Viés de relato

1. Relato de desfecho seletivo:

- a. O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;
- b. O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados;
- c. Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;
- d. Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;
- e. Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);
- f. Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;
- g. O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo;

- h. Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.

Outros vieses

1. Outras fontes de vieses:
 - a. O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.
 - b. Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo;
 - c. Foi alegado como fraudulento;
 - d. Teve algum outro problema;
 - e. Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe;
 - f. Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.

Alocação sigilosa: () sim () não () não sei.
Como? _____

Esquema de cegamento:

() Investigadores () Participantes () Avaliador de desfecho () Estatístico

Análise por intenção de tratar: () sim () não

Perdas de seguimento: () sim () não

Interrupção precoce do ensaio: () sim () não

DESFECHOS:

Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico (unidade de medida, se aplicável):

Desfecho 1 –

Desfecho 2 –

Desfecho 3 –

Desfecho 4 –

Escalas (limite superior, limite inferior, CID, MDC):

Escala 1 –

Escala 2 –

Escala 3 –

Escala 4 –

RESULTADOS

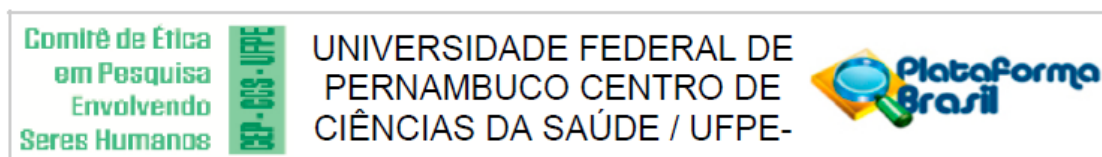
Desfecho 1 -

Desfecho 2 –

Desfecho 3 –

Desfecho 4 –

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Otimizando os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) para o tratamento da migrânea

Pesquisador: Sérgio Henrique de Souza Rocha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43765915.4.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.052.853

Data da Relatoria: 06/05/2015

ANEXO B— APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIAL

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: 09/29/2015

ClinicalTrials.gov ID: NCT02564822

Study Identification

Unique Protocol ID: VisualStimulation_Migraine

Brief Title: Effects of the Visual Stimulation on the Motor and Visual Cortex in Migraneurs With and Without Aura

Official Title: Effects of the Visual Stimulation on the Motor and Visual Cortex in Migraneurs With and Without Aura

Secondary IDs:

ANEXO C - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

Coordenação do Curso
de Fisioterapia

dfisio

Departamento
de Fisioterapia



DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO** co-orientou no semestre 2015.2 o Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) do(a) acadêmico(a) **MARCELA DA GAMA E SILVA FERREIRA** intitulado "A EFICÁCIA DO MÉTODO MAITLAND NO TRATAMENTO DA DOR LOMBAR CRÔNICA EM ALUNOS DE FISIOTERAPIA DA UFPE: REPERCUSSÕES NA FUNCIONALIDADE E NA QUALIDADE DE VIDA".

Recife, 12 de janeiro de 2016.


Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Centro de Ciências da Saúde
Prof.^a Gisela Rocha de Siqueira
Coordenadora do Curso de Fisioterapia
SIAPE 1907129

ANEXO D - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

Coordenação do Curso
de Fisioterapia

dfISIO

Departamento
de Fisioterapia



DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO** co-orientou no semestre 2015.2 o Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) do(a) acadêmico(a) **RAPHAEL PEREIRA MACIEL** intitulado "OSTEOPATIA X EXERCÍCIOS TERAPÊUTICOS: EFEITOS DO TRATAMENTO NA FUNCIONALIDADE, QUALIDADE DE VIDA E PERCEPÇÃO DE MELHORA DOS INDIVÍDUOS COM DOR LOMBAR CRÔNICA".

Recife, 12 de janeiro de 2016.


Universidade Federal de Pernambuco-UFPE
Centro de Ciências da Saúde
Prof. Cibele Rocha de Siqueira
Coordenadora do Curso de Fisioterapia
SIAPE 1907129

ANEXO E - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO



Developmental Neurorehabilitation



ISSN: 1751-8423 (Print) 1751-8431 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/jpdr20>

Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial

Adriana Costa-Ribeiro, Ariadne Maux, Thamyris Bosford, Yumi Aoki, Rebeca Castro, Adriana Baltar, Lívia Shirahige, Alberto Moura Filho, Michael A Nitsche & Kátia Monte-Silva

To cite this article: Adriana Costa-Ribeiro, Ariadne Maux, Thamyris Bosford, Yumi Aoki, Rebeca Castro, Adriana Baltar, Lívia Shirahige, Alberto Moura Filho, Michael A Nitsche & Kátia Monte-Silva (2016): Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial, Developmental Neurorehabilitation

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/17518423.2015.1131755>



View supplementary material



Published online: 10 Feb 2016.



Submit your article to this journal



View related articles



View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=jpdr20>

Download by: [ADRIANA BALTAR]

Date: 11 February 2016, At: 08:21

**ANEXO F - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



XXIII SIMPÓSIO DO CÉREBRO



Cérebro e tecnologias nos ciclos da vida

D e c l a r a ç ã o

Declaramos para os devidos fins que o trabalho intitulado “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL SOBRE O CÓRTEX MOTOR E VISUAL EM PACIENTES COM MIGRÂNEA” foi apresentado na modalidade pôster por **Fernanda Nogueira** da autoria de Fernanda Nogueira, Livia Shirahige, Sérgio Rocha, Lorena Melo, Marina Mello, Rodrigo Brito, Kátia Monte-Silva, durante o evento XXIII Simpósio do Cérebro realizado pela Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde – UFPE de 17 a 18 de dezembro de 2015.



Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Coordenador da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria

Recife, 18 de dezembro de 2015



Prof.ª Dr.ª Sandra Lopes de Souza
Vice-coordenador da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria

**ANEXO G - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA CENTRAL**

DECLARAÇÃO

Declaramos para devidos fins que o aluno(a) **Livia Shirahige Gomes do Nascimento**, vinculado(a) ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, participou do curso de **"Elaboração e apresentação de tese e dissertação conforme as normas da ABNT"**, realizado no dia 23/11/2015, na Biblioteca Central da Universidade Federal de Pernambuco, com carga horária total de 03h.

Recife, 27 de novembro de 2015.

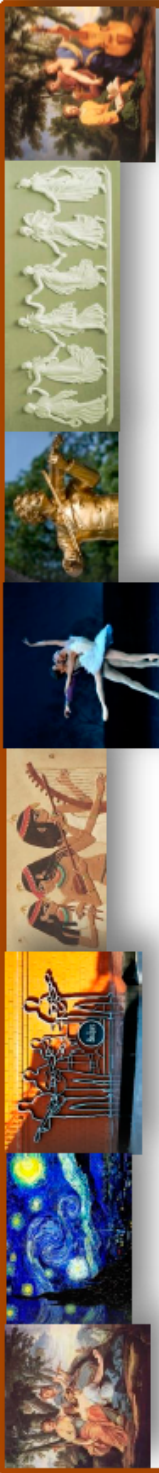

Sandra Maria Neri Santiago
Instrutora
CRB4/1267


Elilson Rodrigues Góis
Diretor do SIB/UFPE
CRB4/1687


Sandra Maria Neri Santiago
Bibliotecária
CRB 1267
SIAPE - 1501896


Elilson Rodrigues Góis
Diretor da BC/SIB/UFPE
CRB 4 - 1687
SIAPE - 1685729

**ANEXO H - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



III JORNADA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

22 e 23 de outubro de 2015

CERTIFICADO

Certificamos que

Lívia Shirafige Gomes do Nascimento

Participou da III Jornada de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, na condição de APRESENTADOR, realizada nos dias 22 e 23 de outubro de 2015, no Departamento de Fisioterapia/CCS/UFPE, Recife, Pernambuco.





Prof. Dra. Daniella Cunha Brandão
Vice-Coordenadora do Programa de
Pós-graduação em Fisioterapia/CCS/UFPE



ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

Saúde e Pesquisa, Maringá (PR)
DOI: <http://dx.doi.org/10.17758/1963-1870.20190503p525-532>

ASSOCIAÇÃO ENTRE FORÇA MUSCULAR E SENSIBILIDADE PLANTAR EM PACIENTES DIABÉTICOS: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Tiago Camillo Vetas
Lélio Russell de Moura Rocha
Caroline Pontes do Amaral
Hortiana Cristina Silva de Mendonça

Discentes do Curso de Fisioterapia da Universidade
Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

Livia Shirahige Gomes do Nascimento

Mestranda do Programa de Pós Graduação em
Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco
(UFPE), Brasil.

Shirley Lima Campos

Fisioterapeuta; Doutora em Engenharia Médica
pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);
Docente da Graduação e do Programa de Pós
Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal
de Pernambuco (UFPE), Brasil.

Maria das Graças Rodrigues de Araújo

Fisioterapeuta; Doutora em Nutrição pela
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Brasil; Docente da Graduação e do Programa de Pós
Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal
de Pernambuco (UFPE), Brasil.

E-mail: mgrodriguesaraujo@hotmail.com

RESUMO: Diabetes *Mellitus*, distúrbio metabólico crônico dos carboidratos com elevadas taxas de morbi-mortalidade, tem a neuropatia diabética periférica como complicação mais prevalente. O objetivo desse estudo foi verificar associação entre sensibilidade plantar e força muscular do tornozelo em pacientes diabéticos. Estudo transversal, com 18 pacientes, verificou-se que há associação entre sensibilidade plantar e força muscular do tornozelo nesses pacientes, avaliados quanto à sensibilidade tátil com monofilamentos (Semmes-Weinstein) em três pontos da região plantar nos dois pés, e força muscular de tornozelo, com teste de força manual, graduada de 0-5. Análise realizada por meio de experimentos SPSS 20.0, testes qui-quadrado e exato de Fisher ($p < 0,05$). Observou-se que 44,5% dos pacientes tinham perda da sensibilidade tátil; 38,8% da dolorosa; 38,8% e 33,3% diminuição da força dorso-flexora bilateral, porém a correlação dessas variáveis não foi estatisticamente significativa. Portanto, não foi possível associar perda de sensibilidade plantar com diminuição da força muscular nesses pacientes diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *Mellitus*; Fisioterapia; Força Muscular; Neuropatia Diabética.

ASSOCIATION BETWEEN MUSCLE FORCE AND FOOT SENSITIVENESS IN PATIENTS WITH DIABETES: A TRANSVERSAL STUDY

ABSTRACT: Diabetes *mellitus*, a chronic carbohydrate metabolic disorder with high morbo-mortality rates, also includes peripheral diabetic neuropathy as a predominant complication. Current analysis verifies the association between foot sensitiveness and muscle force of the ankle in patients with diabetes. A transversal study involving 18 patients revealed that there is an association between foot sensitiveness and muscle force at the ankle in patients who were evaluated with regard to tactile sensitiveness with monofilaments (Semmes-Weinstein) at three sites of the sole the foot and the muscular force of the ankle, with tests for hand strength, graduated from 0 to 5. Analysis SPSS 20.0, chi-square tests and Fisher's exact test ($p < 0.05$) were performed. Further, 44.5% of patients suffered loss of tactile sensitiveness; 38.8% had loss of pain sensitiveness; 38.8% and 33.3% had a decrease in the lateral dorsal-flexor force even though the co-relationship of variables was not statistically significant. Loss of sole sensitiveness could not be associated with decrease in muscle force in patients with diabetes.

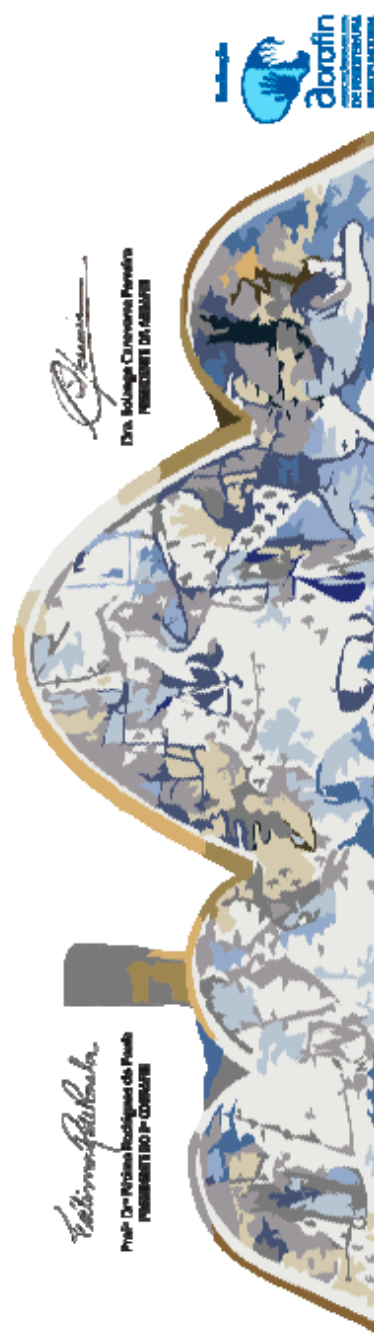
KEY WORDS: Diabetes *mellitus*; Muscle Force; Diabetic Neuropathy; Physiotherapy.

ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

Certificamos que o trabalho

Neuromodulação e treinamento de marcha com pistas visuais na Doença de Parkinson

foi apresentado no 3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional,
realizado na cidade de Belo Horizonte, de 17 a 19 de outubro de 2014, tendo como autores:
**Livia Shirahige Gomes do Nascimento, Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino,
Lorena Figueiredo de Melo, Marina Almeida de Mello,
Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Kátia Karina do Monte Silva**



CERTIFICADO

ANEXO K - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

Certificamos que

Dr^a. Livia Shirahige Gomes do Nascimento

participou do **3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional**,
realizado na cidade de Belo Horizonte, de 17 a 19 de outubro de 2014
como Membro da Comissão Científica

Válter Rodrigues de Paula
Prof^{Dr} Válter Rodrigues de Paula
PRESIDENTE DO 3º CONGRESSO

Denise
Den. Solange Casamento Ferreira
PRESIDENTE DA ABRAFIN



CERTIFICADO



**ANEXO L - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



ALTERAÇÕES POSTURAIS DA COLUNA VERTEBRAL EM INDIVÍDUOS JOVENS UNIVERSITÁRIOS: ANÁLISE POR BIOFOTOGRAFOMETRIA COMPUTADORIZADA

Anderson Murilo Cunha Dias dos Santos

Fisioterapeuta; Supervisor em Operação pela Secretaria de Governo, Projeto SOS SAÚDE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Caroline Pontes do Amaral

Discente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE.

Maíra Raiele Torres Oliveira

Fisioterapeuta pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Vivianne Camila de Souza Bastos

Discente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Livia Shirahige Gomes do Nascimento

Fisioterapeuta, Mestranda do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Eliel Freitas da Cunha

Discente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Maria das Graças Rodrigues de Araújo

Fisioterapeuta; Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil; Docente Adjunta do Departamento de Fisioterapia pela UFPE, Recife, PE, Brasil; E-mail: mgrodriguesaraujo@hotmail.com

RESUMO: A linha de gravidade passa nas curvaturas fisiológicas da coluna vertebral tornando-a vulnerável às forças anormais promovendo assimetrias e alterações posturais. O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio da biofotogrametria computadorizada, a postura de jovens universitários. Imagens fotográficas e Software de Avaliação Postural foram utilizados. A média de idade foi 22,7 anos; 97% apresentaram desníveis escapulares-pélvicos; 85,7% predisposição a hiperlordose cervical; 74,2% anteriorização de tronco; 65,7% hiperlordose lombar; 100% tendência à escoliose. Nos jovens, alterações posturais devem-se a efeitos cumulativos da inadequação de mobília, postura mantida em período longo, suporte excessivo de peso e maus hábitos posturais. Orientação de boa postura, aliada a terapias preventivas, podem minimizar efeitos que a má postura provoca na biomecânica corporal.

PALAVRAS-CHAVE: Alterações Posturais; Coluna Vertebral; Postura.

SPINE POSTURE CHANGES IN YOUNG UNIVERSITY STUDENTS: ANALYSIS BY COMPUTER BIOPHOTOGRAMMETRY

ABSTRACT: The gravity line passes through the physiological curves of the spine and makes it vulnerable to abnormal forces while causing posture asymmetry and changes. Current analysis evaluates the posture of young undergraduates by computer biophotogrammetry, employing photographs and Posture Evaluation Software. Mean age was 22.7 years and 97% of the students revealed scapular-pelvic unevenness; 85.7% were predisposed to cervical hyperlordosis; 74.2% had trunk anteriorization; 65.7% suffered from lumbar hyperlordosis; and 100% were prone to scoliosis. Posture alterations in young people are caused by cumulative effects from furniture inadequacy, long periods in the same position, excessive loads and bad posture habits. Guidelines for a good posture and preventive therapy may minimize effects in body biomechanics of an incorrect posture.

KEY WORDS: Posture; Posture Changes; Vertebrate Column.

INTRODUÇÃO

De acordo com Schumway-Cook e Woolacott (2000), o termo postura é utilizado para descrever o alinhamento do corpo, bem como a orientação do corpo no ambiente.

No entanto, Geiger e colaboradores (2007) a definem como equilíbrio harmonioso do segmento corporal cranial ao eixo

ANEXO N – DIÁRIO DE CEFALÉIA

Diário da Cefaléia

Paciente: _____																																
Mês: _____																	Ano : _____															
Dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	S
Madrugada (0-6)																																
Manhã (6-12)																																
Tarde (12-18)																																
Noite (18-24)																																
Sono																																
Um lado (D ou E)																																
Dois lados																																
Dor em pressão/aperto																																
Dor latejante/pulsátil																																
Dor em pontadas																																
Dor piora com esforço																																
Náusea / vômito																																
Luz incomoda																																
Som incomoda																																
Aura																																
Medicação para dor																																
Resultado (++)/+/(-)																																
Menstruação																																
Fator desencadeante																																

1 = **Dor Fraca** (não interfere em suas atividades)

2 = **Dor Moderada** (interfere mas não impede suas atividades)

3 = **Dor Forte** (impede suas atividades)

Índice de Cefaléia =

Períodos =

Dias sem Cefaléia =

Atenção: 1- Anote os fatores desencadeantes de cefaléia que você identificou, bem como o nome das medicações tomadas nas crises