

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

LUANA DIAS SANTIAGO PIMENTA

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
ASSOCIADA À *MINDFULNESS* NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA
CRÔNICA

João Pessoa

2020

LUANA DIAS SANTIAGO PIMENTA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À
MINDFULNESS NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC)
da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) como
requisito parcial à obtenção do título de mestre em
Neurociência Cognitiva e Comportamento

Orientadora: Prof^a Dr^a Suellen Marinho Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Serramo López

João Pessoa

2020

S235e Pimenta, Luana Dias Santiago.

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada à Mindfulness na profilaxia da Migrânea Crônica / Luana Dias Santiago Pimenta. - João Pessoa, 2020.

68 f.

Orientação: Suellen Andrade Marinho.

Coorientação: Luiz Carlos Serramo Lopez.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Eletroestimulação Transcraniana. 2. Mindfulness. 3. Enxaqueca. I. Marinho, Suellen Andrade. II. Lopez, Luiz Carlos Serramo. III. Título.

UFPB/BC

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

LUANA DIAS SANTIAGO PIMENTA

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À
MINDFULNESS NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA CRÔNICA

Aprovado em: 27 de março de 2020

Banca Examinadora

h O h h

Prof. Dr. Luiz Carlos Serramo López (CPF: 855.041.147-72)

Coorientador

Universidade Federal Da Paraíba

Marine Raquel Diniz da Rosa

Profª Drª Marine Raquel Diniz da Rosa (CPF: 010.201.744-12)

Membro Interno

Universidade Federal Da Paraíba

Cristina Katya Torres Teixeira Mendes

Profª Drª Cristina Katya Torres Teixeira Mendes (CPF: 011.191.194-05)

Membro Externo

Universidade Federal Da Paraíba

Dedico essa dissertação ao Sopro Divino que me
conduziu, em meio a tantas possibilidades, a dar
esse primeiro passo na busca do sonho de ser
professora.

AGRADECIMENTOS

Com profunda gratidão, agradeço ao meu alicerce, àqueles que me instruíram a não me limitar e a seguir em frente, sempre com a certeza de uma acolhida calorosa nos inevitáveis tropeços da vida: meus amados pais - Nelson e Valdinete - e meu irmãozinho -Anderson.

Gratidão pelas orações e por ser uma ouvinte receptiva e acolhedora: a matriarca da família Santiago - Vovó Amarílis.

Gratidão a quem esteve sempre ao meu lado dando-me o apoio fundamental em todas as ocasiões, seja cuidando dos nossos filhinhos, enxugando minhas lágrimas ou vibrando com minhas conquistas: ao amor da minha vida - André.

Gratidão ao melhor de mim, meus maiores sonhos realizados, meus menininhos tão desejados, por compreenderem a minha ausência familiar em algumas ocasiões e por me receberem sempre com tanto amor: Nícolas e Vinícius.

Gratidão a minha querida orientadora e amiga por ter me estimulado a fazer o mestrado e por ter me permitido aprender na prática tantos conceitos ao compartilhar comigo um pouco do seu conhecimento: Professora Suellen / Amiga Su.

Gratidão ao meu querido coorientador que, com sua calma e leveza, trouxe uma atmosfera de paz em meio a todo contexto acadêmico, além de ter me dado ensinamentos valiosos tanto científicos quanto para a vida: Professor Luiz.

Gratidão a todos os demais mestres que eu tive o prazer de conhecer pelos aprendizados sabiamente compartilhados.

Gratidão aos membros da banca, Prof^ª Dr^a Marine e Prof^ª Cristina Kátia, por terem aceitado o convite de partilhar deste momento importante para mim, trazendo suas relevantes considerações.

Gratidão a todos os voluntários da pesquisa e aos integrantes do Projeto Migrânea (em especial a Elidianne pela salutar parceria na coordenação da equipe e a Jamyson que se destacou pelo seu compromisso na intervenção) pela colaboração e pelo bom relacionamento que permitiram o sucesso da coleta de dados do nosso ensaio clínico.

Gratidão aos meus amigos (especialmente a Bruninha pela ajuda que me deu com os pacientes do projeto e por sua valorosa amizade), meus familiares (em especial a amada Tia Norma) e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desta importante etapa de minha vida.

Eu sou só GRATIDÃO.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar a alma humana, seja apenas outra alma humana.”

-Carl Jung

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	15
2. CAPÍTULO I: COMPARAÇÃO DOS ALVOS CORTICAIS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA PROFILAXIA ÁLGICA ENXAQUECOSA: UM <i>SCOPING REVIEW</i>.....	19
3. CAPÍTULO II: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À <i>MINDFULNESS</i> NA ENXAQUECA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO, DUPLO-CEGO.....	39
4. CONCLUSÃO	57
5. APÊNDICES	
5.1 APÊNDICE A	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	60
5.2 APÊNDICE B	
Registro das Práticas de <i>Mindfulness</i>	64
6. ANEXOS	
6.1 ANEXO A	
Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca (MIDAS)	65
6.2 ANEXO B	
Teste do Impacto da Dor de Cabeça (HIT-6).....	66
6.3 ANEXO C	
Cinco Facetas de <i>Mindfulness</i> (FFMQ-BR).....	67

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO I:

Tabela 1 – Caracterização de estudos usando ETCC em V1	26
Tabela 2 - Caracterização de estudos usando ETCC em M1	28
Tabela 3 – Caracterização de estudos usando ETCC em CFPDL versus M1	29
Tabela 4 – Classificação de qualidade das evidências	30
Tabela I – Resultados específicos dos estudos em V1	36
Tabela II – Resultados específicos dos estudos em M1	37
Tabela III – Resultados específicos dos estudos em M1 x CPFDL	38

CAPÍTULO II:

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da linha de base dos participantes.....	46
Tabela 2 – Efeitos adversos distribuídos nos grupos de ETCC ativa e de ETCC <i>sham</i> associados à <i>mindfulness</i>	46
Tabela 3 – Comparação intergrupos dos três desfechos clínicos no pré e no pós-tratamento de condições ativas e <i>sham</i> (ETCC ativa: n= 16, ETCC <i>sham</i> : n=14)	48
Tabela 4 – Comparação intragrupos ETCC ativo <i>versus</i> ETCC <i>sham</i> associado à <i>mindfulness</i> dos três desfechos clínicos no pré e no pós-tratamento.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I:

Figura 1 – Fluxograma PRISMA-ScR	22
---	----

CAPÍTULO II:

Figura 1 – Desenho do estudo ETCC ativa versus <i>sham</i> ambas associadas à <i>mindfulness</i> na migrânea crônica	44
Figura 2 – Participante recebendo a intervenção combinada ETCC e <i>mindfulness</i>	44
Figura 3 - Fluxograma CONSORT	47
Figura 4 – Gráficos de linhas representando média \pm erro padrão da média dos três desfechos clínicos na linha de base e no <i>endpoint</i> de condições ativas e <i>sham</i>	49
Figura 5 – Gráficos de barras representando os escores do Teste de Man-Whitney \pm erro padrão dos três desfechos clínicos na linha de base e no <i>endpoint</i> de condições ativas e <i>sham</i>	49

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CGI – Questionário de Impressão Global Clínica

CINAHL - *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CPFDL - córtex pré-frontal dorsolateral

d – Tamanho de efeito d de Cohen

DP - Desvio padrão

ECR - ensaio clínico randomizado

EEG – Eletroencefalograma

ETCC - estimulação transcraniana por corrente contínua

EUA – Estados Unidos da América

EVA - Escala Visual Analógica da Dor

FFMQ-BR - Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness

fMRI - Ressonância magnética funcional

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HIT-6 - Teste de Impacto de Dor de Cabeça-6

IC – Intervalo de confiança

ICHD-3 beta - Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaléia

ITT- Análise por intenção de tratar

LABEN - Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências

LECOPSI - Laboratório de Ecologia Comportamental e Psicobiologia

LEP - Potencial Evocado por Laser

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

M – Média

M1 – Córtex motor primário

mA – Miliampere

MIDAS - Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca

NRS - Intensidade da dor em escala numérica

p – Nível de significância

PGA - Avaliação Global do Paciente

PPGNeC - Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

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

PRISMA-ScR - *PRISMA Extension for Scoping Reviews*

PT – Limiar de fosfeno

R - Coeficiente de correlação

r - Tamanho de efeito r de Person

R² - Quadrado do coeficiente de correlação múltipla

SF-36 - *Short Form Health Survey 36*

SNC - Sistema nervoso central

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

T – Teste dos postos de Wilcoxon

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

U – Teste de Mann-Whitney

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

V1 – Córtex visual primário

VEPs - Potenciais evocados visuais

Z – Teste estatístico Z

β - Coeficiente de regressão

RESUMO

PIMENTA, L.D.S. **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada à *Mindfulness* na profilaxia da Migrânea Crônica.** Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

A migrânea é uma doença de difícil diagnóstico, cuja sintomatologia afeta a qualidade de vida e os afazeres diários da pessoa acometida acarretando em incapacidade momentânea. A sua fisiopatologia ainda é imprecisa, porém a hipótese mais aceita é a neurológica explicada pela disfunção da excitabilidade dos neurônios corticais – ocorrência de uma onda de despolarização occipito-frontal seguida por um período de supressão da atividade neuronal. O principal tratamento usado ainda é o farmacológico, sendo que este pode desencadear uma série de efeitos colaterais difíceis de serem tolerados, além de ser pouco específico. Neste contexto, terapêuticas não farmacológicas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a *mindfulness* tem ganhado destaque pelo seu baixo custo, segurança e eficácia. Em face dos efeitos benéficos da terapia combinada de *mindfulness* e ETCC em afecções do sistema nervoso central, aliada à lacuna teórica de ensaios clínicos que investiguem o uso desses tratamentos em pacientes com migrânea, optamos por dividir este trabalho dois capítulos. O primeiro capítulo foi dedicado ao *scoping review* de ensaios clínicos objetivando comparar os resultados clínicos específicos da ETCC dos principais alvos corticais usados na migrânea (motor primário – M1, visual primário – V1 e pré-frontal dorsolateral - CPFDL). A análise dos artigos selecionados demonstrou supremacia dos pontos de estimulação CPFDL no que diz respeito à diminuição da intensidade da dor e do V1 quanto à redução na frequência das crises nesta condição. Já o segundo capítulo diz respeito ao artigo escrito baseado no ensaio clínico randomizado (ECR) que realizamos associando ETCC à *mindfulness* em voluntárias com diagnóstico de migrânea crônica. Os objetivos deste ECR foram avaliar se tais técnicas eram seguras e eficazes quando utilizadas conjuntamente em pacientes portadores de enxaqueca crônica, comparar o grau de incapacidade e o impacto da dor de cabeça nas atividades de vida diária, bem como os níveis de atenção plena dos participantes antes e após toda a intervenção ter sido realizada, nas pacientes subdivididas em grupos de ETCC ativa e ETCC *sham*, ambos associados à *mindfulness*. Após o tratamento, o grupo ETCC ativa e *mindfulness* exibiu melhores resultados em todos os desfechos. O grupo *sham* também demonstrou melhorias, porém com tamanhos de efeito menores se comparado ao grupo ativo. Houve diferença significativa na análise intergrupos apenas do desfecho pós-tratamento equivalente ao impacto da dor de cabeça na realização de atividades cotidianas, destacando o grupo de corrente ativa.

Palavras-chave: Terapia por estimulação elétrica; *Mindfulness*; Transtornos de enxaqueca; Cefaleias primárias.

ABSTRACT

PIMENTA, L.D.S. Transcranial Direct Current Stimulation associated with Mindfulness of prophylaxis of Chronic Migraine. Federal University of Paraiba, João Pessoa, 2020.

Migraines are a type of sickness that is difficult to diagnose, whose symptoms affect the quality of life and the daily tasks of the affected person, resulting in momentary disability. Its pathophysiology is still imprecise, but the most accepted hypothesis is the neurological one explained by the dysfunction of the excitability of the cortical neurons - occurrence of a wave of occipital-frontal depolarization followed by a period of suppression of neuronal activity. The main treatment used is still pharmacological, but it can trigger a series of side effects that are difficult to tolerate, in addition to being unspecific. In this context, non-pharmacological therapies such as transcranial direct current stimulation (TDCS) and mindfulness have gained prominence for their low cost, safety and effectiveness. In view of the beneficial effects of combined mindfulness therapy and ETCC in disorders of the central nervous system, combined with the theoretical gap in clinical trials that investigate the use of these treatments in patients with migraines, we have chosen to divide this work into two chapters. The first chapter was dedicated to the scoping review of clinical trials aiming to compare the specific clinical results of ETCC of the main cortical targets used in migraines (primary motor - M1, primary visual - V1 and dorsolateral prefrontal - CPFDL). The analysis of the selected articles shows supremacy of the CPFDL stimulation points with regard to the decrease in pain intensity and V1 in terms of reducing the frequency of crises in this condition. The second chapter concerns the written article based on the randomized clinical trial (RCT) that we conducted associating ETCC with mindfulness in volunteers diagnosed with chronic migraine.. The objectives of this RCT were to assess whether such techniques were safe and effective when used together in patients with chronic migraines, to compare the degree of disability and the impact of headaches on activities in daily living, as well as the levels of mindfulness of the participants before and after the entire intervention was performed, in patients subdivided into groups of active ETCC and ETCC sham, both associated with mindfulness. After treatment, the active ETCC group combined with the mindfulness showed better results in all outcomes. The sham group also combined with the mindfulness showed improvements, but with smaller effect sizes compared to the active group. There was a significant difference in the analysis of interactions only in the case of post-treatment equivalent to the headache impact on the performance of daily activities, highlighting the active current group.

Keywords: Electrical stimulation therapy; Mindfulness; Migraine disorders; Primary headache

APRESENTAÇÃO

A migrânea crônica é um distúrbio neurológico primário, comum e incapacitante definido pela ocorrência de enxaqueca em 15 dias ou mais por mês, sendo, pelo menos, 8 destes dias com as características da cefaleia migranosa, durante mais de 3 meses.¹ Segundo o *Global Burden Disease Survey* de 2016,² a enxaqueca encontra-se em 2º lugar no *ranking* das doenças que mais acarretam anos de vida vividos com deficiência e está entre as 10 doenças mais desencadeadoras de incapacidade específica no mundo, acometendo 14,4% da população global, maior incidência na faixa etária entre 15 e 49 anos e com predominância 50% superior nas mulheres. Apresenta potenciais repercussões negativas na esfera biopsicossocial diante da frequente associação com absenteísmo laboral, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e diminuição da socialização.^{3,4}

O principal tratamento usado na migrânea crônica é o farmacológico, apesar da maioria dos medicamentos serem pouco específicos e poderem desencadear uma série de efeitos colaterais difíceis de serem tolerados. Além disso, é comum que o uso excessivo de algumas classes de medicamentos seja um fator causal de enxaqueca crônica. Aproximadamente 50% dos pacientes com este diagnóstico podem ter a sua classificação revertida para a cefaleia episódica quando o desmame de medicamentos é realizado com sucesso.⁵

Neste contexto, as terapias não farmacológicas têm se mostrado aliadas a um menor consumo de medicamentos e frequência de dor de cabeça, com maior tolerabilidade e segurança se comparadas à terapêutica medicamentosa vigente.⁶

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é considerada uma estratégia de neuromodulação pura uma vez que a polarização anódica aumenta a excitabilidade das áreas corticais por estimulação neuronal somática despolarizante nas áreas abaixo dos eletrodos, enquanto a polarização catódica tipicamente diminui a excitabilidade cortical nesta região, ou seja, inibe o disparo neuronal somático por hiperpolarização do potencial de membrana.⁷⁻⁹ Tal técnica é capaz de modular a excitabilidade e hiperresponsividade córtico-neural excessiva inerente à enxaqueca, podendo ser usada como tratamento abortivo ou profilático, possibilitando o menor uso de fármacos agudos¹⁰. Estudos anteriores sugerem que a estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral pode ser capaz de reduzir a percepção da dor, uma vez que tal área cerebral está envolvida na regulação emocional e no controle algico.¹¹ Ensaios clínicos que utilizaram a ETCC em pacientes migranosos demonstraram a diminuição da intensidade da dor, da frequência das crises,¹² da duração dos episódios, do uso de analgésicos¹⁰ e triptanos¹³ e isso com segurança,¹⁴ baixo custo, portatibilidade¹⁵ e efeitos colaterais mínimos nos pacientes com migrânea crônica.⁵

Mindfulness ou atenção plena, cujo cerne foi originado em práticas meditativas do antigo taoísmo, hinduísmo e budismo, é a consciência da atenção intencional e não julgadora do momento presente. O seu exercício capacita as pessoas a concentrar-se nas experiências do agora, interrompendo a tendência da automatização cotidiana, além de proporcionar o cultivo de atitudes não presumidas de pensamentos, emoções e dor.¹⁶ Houve avanços substanciais no conhecimento dos mecanismos neurais relacionados à *mindfulness*. Estudos eletroencefalográficos (EEG) e de ressonância magnética funcional (fMRI) sugerem que a prática de *mindfulness* induz mudanças de "estado" no cérebro, incluindo ativações do córtex cingulado anterior e do córtex pré-frontal dorso medial.¹⁷⁻¹⁹ As intervenções baseadas em *mindfulness* podem produzir efeitos semelhantes aos da meditação isolada para migranosos crônicos e com histórico de demasiado uso farmacológico.²⁰

Estudos recentes sugerem que a ETCC em combinação com uma intervenção baseada em *mindfulness* pode melhorar os parâmetros cognitivos e de bem-estar em indivíduos saudáveis^{21,22} e em pacientes etilistas.²³

Atualmente, há escassez de estudos envolvendo a associação de *mindfulness* e ETCC para controle algico da migrânea. Um ensaio clínico duplo-cego foi conduzido para avaliar os efeitos analgésicos dessas duas terapias em pacientes com dores crônicas. Os resultados demonstraram que indivíduos que receberam ETCC ativa e participaram de mais sessões de tratamento relataram taxas significativamente mais altas de atenção plena e melhorias na saúde geral após a participação no grupo *mindfulness*.¹⁹

Em face dos efeitos benéficos da terapia combinada de *mindfulness* e ETCC em portadores de dores crônicas, aliada à lacuna teórica de ensaios clínicos que investiguem o uso desses tratamentos em pacientes com enxaqueca, optamos por realizar um *scoping review* da literatura a fim de consolidar qual alvo cortical da ETCC é mais eficaz na migrânea e, em seguida, realizamos um ensaio clínico randomizado (ECR) utilizando a ETCC neste alvo mais favorável a clínica em questão associada à *mindfulness*. Desta forma, este trabalho foi dividido em dois capítulos e toda a sua formatação foi compatível com as revistas cujos artigos serão submetidos (Estilo Vancouver). O primeiro capítulo foi dedicado ao *scoping review* de ensaios clínicos objetivando comparar os resultados clínicos específicos da ETCC dos principais alvos corticais usados na migrânea (motor primário – M1, visual primário – V1 e pré-frontal dorsolateral - CPFDL). Já o segundo capítulo diz respeito ao artigo escrito a partir do ECR que foi realizado no Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências (LABEN) em parceria com o Laboratório de Ecologia Comportamental e Psicobiologia (LECOPSI) associando ETCC à *mindfulness* em voluntários com diagnóstico de migrânea crônica. A nossa hipótese inicial era que o uso concomitante das terapias poderia promover uma melhora do quadro algico e aumentar o nível de atenção plena dos envolvidos. Os objetivos deste ECR foram avaliar se tais técnicas eram seguras e eficazes quando

utilizadas conjuntamente em pacientes portadores de enxaqueca crônica, comparar o grau de incapacidade e o impacto da dor de cabeça nas atividades de vida diária, bem como os níveis de atenção plena dos participantes antes e após toda a intervenção ter sido realizada. As considerações finais do *scoping review* e do ECR foram detalhadas nos capítulos correspondentes a estes e resumidas na conclusão da dissertação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition(Beta version). *Cephalalgia*. julho de 2013;33(9):629–808.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. novembro de 2018;17(11):954–76.
3. Mercante JPP, Peres MFP, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuro-Psiquiatr*. junho de 2005;63(2a):217–20.
4. Stuginski-Barbosa J, Speciali JG. Frequency of headache among the employees of a rubber company in the state of São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J*. março de 2011;129(2):66–72.
5. Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Review of Medical Devices*. 4 de maio de 2015;12(3):329–39.
6. Peres M, Gonçalves A, Mashura M, Siow C, Silberstein S, Cippola-Neto J. Chronobiological features in episodic and chronic migraine: Aspectos cronobiológicos na enxaqueca episódica e crônica. *Headache Medicine* . março de 2010;1(1):9–11.
7. Cortese F, Pierelli F, Bove I, Di Lorenzo C, Evangelista M, Perrotta A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *J Headache Pain*. dezembro de 2017;18(1):70.
8. Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, Delussi M, Invitto S, de Tommaso M. Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*. julho de 2016;626:149–57.
9. Schoenen J, Roberta B, Magis D, Coppola G. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: The available evidence. *Cephalalgia*. outubro de 2016;36(12):1170–80.
10. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. dezembro de 2013;14(1):86.
11. Monzon M, Lainez M. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia*. novembro de 1998;18(9):638–43.

12. Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. novembro de 2016;56(10):1565–96.
13. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (TdcS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports*. agosto de 2017;69(4):714–21.
14. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2017;378:225–32.
15. Puledda F, Goadsby PJ. An update on non-pharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. abril de 2017;57(4):685–91.
16. Andrasik F, Grazzi L, D’Amico D, Sansone E, Leonardi M, Raggi A, et al. Mindfulness and headache: A “new” old treatment, with new findings. *Cephalalgia*. outubro de 2016;36(12):1192–205.
17. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation: *Psychosomatic Medicine*. julho de 2003;65(4):564–70.
18. Hölzel BK, Ott U, Gard T, Hempel H, Weygandt M, Morgen K, et al. Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 1º de março de 2008;3(1):55–61.
19. McCallion E. Mindfulness-Based Stress Reduction and Transcranial Direct Current Stimulation as an Intervention for Chronic Pain Management. 2017.
20. Grazzi L, D’Amico D, Raggi A, Leonardi M, Ciusani E, Corsini E, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis have comparable effect on biomarkers of inflammation and clinical indexes in chronic migraine with medication overuse: results at 12 months after withdrawal. *Neurol Sci*. maio de 2017;38(S1):173–5.
21. Badran BW, Austelle CW, Smith NR, Glusman CE, Froeliger B, Garland EL, et al. A double-blind study exploring the use of transcranial direct current stimulation (TdcS) to potentially enhance mindfulness meditation(E-meditation). *Brain Stimulation*. janeiro de 2017;10(1):152–4.
22. Hunter MA, Lieberman G, Coffman BA, Trumbo MC, Armenta ML, Robinson CSH, et al. Mindfulness-based training with transcranial direct current stimulation modulates neuronal resource allocation in working memory: A randomized pilot study with a nonequivalent control group. *Heliyon*. julho de 2018;4(7):e00685.
23. Witkiewitz K, Stein ER, Votaw VR, Wilson AD, Roos CR, Gallegos SJ, et al. Mindfulness-based relapse prevention and transcranial direct current stimulation to reduce heavy drinking: a double-blind sham-controlled randomized trial. *Alcohol Clin Exp Re*. 9 de maio de 2019;acer.14053.

CAPÍTULO I

COMPARAÇÃO DOS ALVOS CORTICAIS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA PROFILAXIA ÁLGICA ENXAQUECOSA: UM *SCOPING REVIEW*

Luana Dias Santiago Pimenta¹, Elidianne Layanne Medeiros de Araújo¹, Jamyson Júnior França², Suellen Marinho Andrade³,

1 Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Brasil.

2 Graduado em Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Brasil

3 Professora Phd, Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Brasil.

Correspondência: Luana Dias Santiago Pimenta. Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco – João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: luana.ped@hotmail.com

Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização para sua reprodução.

RESUMO

O objetivo deste *scoping review* foi revisar os estudos disponíveis na literatura que utilizaram a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na profilaxia dolorosa da migrânea, com o propósito de comparar os resultados clínicos específicos da estimulação dos principais alvos corticais usados nesta condição (motor primário – M1, visual primário – V1 e pré-frontal dorsolateral - CPFDL). Foi realizado um *scoping review* de ensaios clínicos que descreveram o uso da ETCC na migrânea, nas bases de dados *PubMed*, *LILACS* e *Google Scholar* com publicações desde o início até setembro de 2019. Após triagem e exclusão de duplicatas, foram selecionados 10 ensaios clínicos cujos participantes tinham diagnóstico confirmado de enxaqueca e em que a única terapêutica não farmacológica utilizada foi a ETCC. Os protocolos utilizados nos estudos foram heterogêneos entre eles, apresentando variações nos parâmetros de estimulação (corrente de 1 a 2 mA, variando entre catódica ou anódica), na quantidade de sessões (de 1 a 20), bem como no desenho do estudo. A ETCC já é considerada uma técnica vantajosa no tratamento alternativo da enxaqueca. As evidências disponíveis revelaram superioridade dos pontos de estimulação CPFDL na diminuição da intensidade da dor e do V1 quanto à redução na frequência das crises migranosas, apesar de não ser possível concluir qual dos alvos corticais é soberano na minimização global dos sintomas. Portanto, fazem-se necessários futuros ensaios clínicos randomizados mais abrangentes e uniformes a fim de se lograrem conclusões quanto à hegemonia da eficácia de um destes alvos cerebrais da ETCC na profilaxia dolorosa da migrânea.

Palavras-chaves: Estimulação transcraniana por corrente contínua, alvos corticais, migrânea, córtex visual primário, córtex motor primário, córtex pré-frontal dorsolateral

1 Introdução

A enxaqueca é uma cefalalgia primária, incapacitante, onerosa e que ainda apresenta certa imprecisão fisiopatológica. Segundo o *Global Burden Disease Survey* de 2016¹, é considerada a sexta doença mais prevalente e uma das principais causas de incapacidade específica no mundo, levando também a repercussões na esfera socioeconômica tanto ao portador quanto a sociedade com uma perda estimada anual nos EUA de cerca US \$ 17 bilhões. O seu principal tratamento ainda é o medicamentoso, apesar da pouca especificidade dos fármacos usuais a esta patologia, cujos resultados favoráveis são limitados a 50% dos pacientes.^{2,3} Tais achados destacam a necessidade de outras opções terapêuticas, a fim de auxiliar na promoção de bem-estar dos migranosos e de reduzir os ônus futuros decorrentes desta enfermidade.

As terapias não farmacológicas têm se mostrado aliadas a um menor consumo de medicamentos e frequência de dor de cabeça, com maior tolerabilidade e segurança se comparadas à terapêutica medicamentosa vigente.⁴ Uma modalidade que vem se destacando como alternativa no tratamento da migrânea é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).^{5,6} A ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva direta, indolor, de baixo custo, segura, baseada na aplicação de corrente elétrica de pequena intensidade, dirigida a áreas delimitadas da superfície craniana, induzindo efeitos excitatórios (estimulação anodal) ou inibitórios (estimulação catódica) ao promover alterações focais de excitabilidade do córtex através de mudanças iônicas nos circuitos neuronais.^{7,8} Estudos mostram que a ETCC possibilita um maior controle da dor e minimização de sintomas clínicos, apresentando-se como opção de tratamento abortivo ou profilático na enxaqueca, uma vez que tal técnica é capaz de modular a excitabilidade e hiperresponsividade córtico-neural excessiva inerente a esta patologia.^{2,6}

Atualmente, os principais alvos de estimulação cortical da ETCC na terapêutica da enxaqueca são o córtex motor primário (M1), o córtex visual primário (V1) e o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Estudos pregressos demonstram diminuição da intensidade algica em pacientes tratados com ETCC anodal M1,^{9,10} tendo este alvo sido considerado o lócus para o controle da dor juntamente a ativação de outras áreas corticais associadas.¹¹ Outros estudos aventam que, como na enxaqueca possivelmente ocorre alteração da excitabilidade do córtex visual, o uso da ETCC em V1 poderia modular essa anormalidade minimizando os seus sintomas algicos.^{12,13} Quanto ao CPFDL esquerdo, especula-se que a sua relevância esteja vinculada com a supressão e manutenção da inibição da dor, atuando possivelmente como uma interface entre o processamento cognitivo e a regulação dolorosa.^{14,15} Portanto, apesar destes principais alvos da ETCC na terapêutica da migrânea terem se demonstrado promissores em seu intento, não se tem consenso sobre qual deles seria o mais relevante na redução dolorosa nesta condição.

Nesta revisão, discutiremos as evidências da aplicação destes três diferentes sítios de tratamento da ETCC para redução da sintomatologia dolorosa na migrânea: M1, CPFDL e V1. Embora existam algumas revisões abrangentes sobre o uso do ETCC na enxaqueca,^{6,16} não há nenhuma revisão comparando especificamente os efeitos terapêuticos dos alvos de estimulação cortical desta técnica de neuromodulação, a fim de elucidar se há hegemonia ou particularidade de algum deles quanto à minimização dolorosa nesta enfermidade.

2 Metodologia

Realizamos um *scoping review* de ensaios clínicos que descreveram o uso da ETCC na migrânea, pesquisados nas bases de dados *PubMed*, *LILACS* e *Google Scholar* com publicações desde o início até setembro de 2019 (figura 1). Utilizamos os seguintes termos em português e os seus equivalentes em inglês do *Medical Subject Heading* (MeSH): “estimulação transcraniana por corrente contínua”, “enxaqueca”, “enxaqueca com aura” e “enxaqueca sem aura” com o operador booleano “e” entre o termo referente à técnica neuromodulatória e a patologia a fim de ampliar as possíveis combinações. Como critérios de elegibilidade, incluímos apenas ensaios clínicos cujos participantes tinham diagnóstico confirmado de enxaqueca e aqueles em que a única terapêutica não farmacológica utilizada foi a ETCC. Excluímos estudos cuja avaliação das características da migrânea tenha sido em amostras não clínicas, aqueles em que os participantes tinham uma associação diagnóstica da migrânea com outra condição clínica neurológica, bem como ensaios clínicos com intervenções não medicamentosas diferentes da ETCC ou associadas a esta.

Utilizamos como referencial na produção deste documento o *guideline PRISMA Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)¹⁷ a fim de estruturá-lo com o máximo de rigor técnico e, com isso, elaborar um artigo fidedigno no que se pretende.

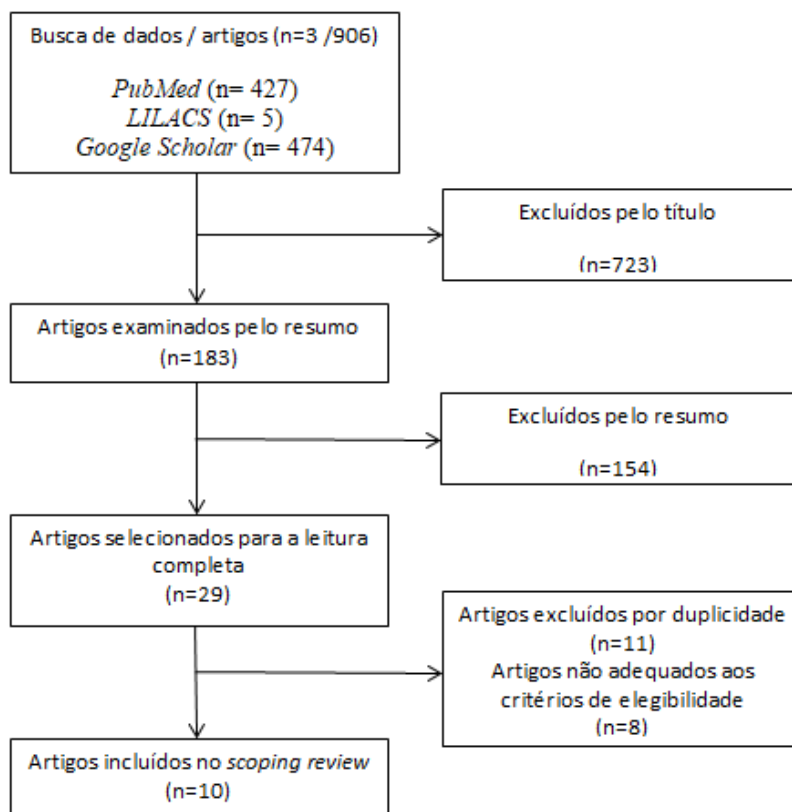
Foi feita uma avaliação de qualidade dos artigos revisados, tomando como base a diretriz *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que visa graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações.¹⁸ A nossa pretensão foi a de informar ao leitor a confiança das evidências dos artigos apresentados para que o mesmo esteja mais bem respaldado na adoção ou rejeição de determinada conduta após a leitura deste *scoping review*.

3 Resultados

No total, foram encontrados 906 artigos. Depois da retirada de duplicatas e aplicados os critérios de elegibilidade, restaram 10 ensaios clínicos. Destes, 04 utilizaram como alvo de

estimulação o córtex visual primário (V1), 04 o córtex motor primário (M1) e 02 utilizaram um dos braços do estudo M1 e outro dos braços o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL).

Figura 1: Fluxograma PRISMA-ScR



O desenho do estudo, o tamanho da amostra, o protocolo de estimulação e os principais achados de cada artigo estão descritos nas tabelas 1, 2 e 3.

Dentre os estudos em V1 (tabela 1), o artigo de Antal et al.¹⁰ avaliou migranosos crônicos, através de registros das características clínicas ao longo de 08 semanas para observar a eficácia da ETCC catódica (15 minutos, 2 mA) em V1 por 09 sessões (03 dias/semana) na profilaxia neste perfil de enxaqueca. Seus resultados demonstraram uma diminuição significativa na intensidade média da dor (de $1,99 \pm 0,1$ para $1,54 \pm 0,2$, $p < 0,02$), na duração média das crises (de $8,95 \pm 1,6$ horas para $7,2 \pm 1,6$ horas; $p \pm 0,05$) e na quantidade de dias com enxaqueca (de $16,2 \pm 2,4$ dias a $9,31 \pm 1,5$ dias; $p < 0,004$) no grupo ativo pós ETCC, apesar de não haver diferenças significativas entre este grupo e o placebo tanto na duração média dos ataques ($p < 0,38$) quanto na quantidade de dias com migrânea ($p < 0,61$).

O estudo de Viganò et al.²⁰ também utilizou como instrumento avaliativo o registro sintomatológico em um diário da enxaqueca por 2 meses antes da terapêutica e por toda intervenção. O seu objetivo foi estudar os efeitos da ETCC em V1 anódica (15 minutos, 1 mA) em

16 sessões (2x/semana), tanto em pacientes com enxaqueca episódica quanto em voluntários saudáveis para comparar entre estes grupos as possíveis anormalidades neurofisiológicas de V1, através de potenciais evocados visuais (VEPs), e os efeitos profiláticos deste protocolo de neuroestimulação na enxaqueca. Foi evidenciada neste ensaio clínico uma redução significativa da frequência (34%, $p < 0,005$), do número de dias (47%, $p = 0,01$) e da duração média cumulativa das crises de enxaqueca em dois meses (35%, $p = 0,043$) nos participantes enxaquecosos ativos pós-estimulação. A duração média de cada ataque de enxaqueca não diminuiu de maneira significativa ($p = 0,70$).

O estudo de Rocha et al.²¹ foi dividido em duas etapas. A primeira foi um estudo transversal defrontando o limiar de fosfeno (PT) encontrado em voluntários saudáveis e em pacientes com enxaqueca. Já na segunda realizou-se um ensaio clínico com ETCC em V1 (20 minutos, 2 mA) em 12 sessões (3x/semana) em pacientes migranosos, com o objetivo de modular a excitabilidade do córtex visual e observar os efeitos clínicos desta intervenção através da avaliação dos parâmetros sintomatológicos anotados pelos participantes nos seus diários da dor por um período de 90 dias (durante e após o tratamento). Também foi mensurado o PT na segunda etapa antes e após cada sessão de ETCC. Notou-se uma diminuição do número de ataques de enxaqueca ($p = 0,027$) e no consumo de analgésicos ($U = 4,5$, $IC = 0,17$ a $13,83$, $d = 0,97$) no grupo ativo pós-ETCC, apesar de não haver diferença significativa entre este grupo ativo e o controle quanto ao número de ataques, a intensidade algica e a duração de cada ataque de enxaqueca. O estudo transversal mostrou maior excitabilidade cortical entre os enxaquecosos (com aura: $M = 45,5 \pm 10,4$; $p < 0,001$, sem aura: $M = 49,3 \pm 7$; $p < 0,001$) e a análise do PT na segunda etapa não indicou diferença na excitabilidade cortical após a ETCC.

Wickmann et al.²² investigou ETCC catódica em V1 (20 minutos, 2 mA) como profilaxia da enxaqueca menstrual utilizando diário da dor, desde 12 semanas antes até 12 semanas após a terapêutica, e questionário de qualidade de vida Resultados Médicos de Estudo-36 (SF-36) como parâmetros avaliativos pré e pós intervenção (15 sessões sendo 5 sessões/ mês). Também comparou o limiar de fosfeno (PT) antes e pós-terapêutica. Concluiu que o número de crises de enxaqueca foi significativamente reduzido ($Z = 2,02$; $p = 0,04$) após o tratamento no grupo ativo, embora tal dado não tenha sido significativo se comparado ao grupo *sham* ($p = 0,053$). Em paralelo, o PTs aumentou significativamente no grupo ativo contrastado ao placebo ($p < 0,05$).

Nos estudos cujo alvo terapêutico era apenas M1 (tabela 2), Auvichayapat et al.^{23,24} realizou dois ensaios clínicos, sendo um randomizado (ECR)²³ e outro *open-label*²⁴ com 20 sessões por 20 dias consecutivos de ETCC anódica em M1 (20 minutos, 1 mA) com objetivo de se levar a profilaxia da enxaqueca em sua amostra de portadores deste diagnóstico. Em ambos foram realizadas autografações da frequência de ataques por 12 semanas e avaliação da intensidade da dor

pela Escala Visual Analógica da Dor (EVA). No ECR,²³ concluiu-se que houve uma redução significativa da frequência média de ataques (IC 95%: 0,87 a 1,23, $p < 0,01$) e da intensidade da dor (IC 95%: 1,18 a 1,82, $p < 0,01$) na quarta semana, bem como na oitava semana (frequência média de ataques: IC 95%: 0,58 a 1,12, $p < 0,01$ e intensidade da dor: IC 95%: 1,03 a 1,57, $p < 0,01$) no grupo de ETCC ativa, apesar deste resultado não ter se mantido ao término da décima segunda semana. No ensaio *open label*²⁴ os resultados foram semelhantes: diminuição significativa da intensidade da dor (IC 95%: 0,98 a 1,12, $p = 0,02$) e da frequência de ataques (IC 95%: 0,84 a 1,01, $p = 0,02$) na quarta e na oitava semana (frequência dos ataques: IC 95%: 0,62 a 0,84, $p = 0,03$ e intensidade da dor: IC 95%: 0,91 a 1,06, $p = 0,03$), também não se observando manutenção significativa destes resultados na semana 12 no grupo de ETCC ativa.

DaSilva et al.²⁵ realizou um ensaio clínico com pacientes portadores de migrânea crônica, avaliados através de questionários de autorrelato e de instrumentos como a EVA, Avaliação Global do Paciente (PGA) e Impressão Global Clínica (CGI), cujo desfecho primário visado foi a redução álgica. Neste ensaio, o grupo ativo recebeu ETCC anódica em M1 contralateral a dor (20 minutos, 2 mA) por 10 sessões (2-3x/semana), observando-se significativa diferença na redução da dor (-36,96%) após 4 meses da intervenção e uma tendência para redução na duração dos episódios de enxaqueca (em horas) de 88,75% no braço com ETCC de corrente plena.

Ainda como alvo terapêutico M1, Przeklasa-Muszynska et al.²⁶ realizou um ensaio clínico com ETCC anódica (20 minutos, 2 mA) por 10 sessões (2-3x/semana) visando avaliar o impacto desta técnica na quantidade de fármacos consumidos bem como a ocorrência de modificações nas características álgicas em migranosos, comparando-a a outro grupo que realizou apenas a farmacoterapia. Para essa avaliação, foram mensuradas as características sintomatológicas percebidas pelos participantes no pré e pós-tratamento (ataques da dor em dias, duração da enxaqueca em horas e intensidade da dor em escala numérica – NRS) e a quantidade de remédios usados durante toda intervenção. Como resultados observou-se uma maior redução subjetiva da dor no grupo ETCC (36-40%) comparado ao que usou apenas fármacos (10-12,5%), assim como uma maior diminuição no consumo medicamentoso após o tratamento no grupo em que foi empregada a associação com a técnica de neuromodulação.

Finalmente, dois ensaios clínicos compararam os efeitos da ETCC anódica em M1 e em CPFDL no que diz respeito à dor da migrânea (tabela 3). O primeiro estudo foi o de Vecchio et al.⁷ que utilizou uma única sessão de ETCC ativa (20 minutos, 2 mA) em M1 ou em CPFDL esquerdos em um grupo de enxaquecosos e em outro que foi controle (sem enxaqueca) após realização de Potencial Evocado por Laser (LEP). A proposta foi comparar a diferença resultante antes e imediatamente após a ETCC entre estes dois alvos corticais na clínica da dor e a disparidade nas respostas evocadas induzidas pelo LEP. Quanto aos resultados da ETCC em M1, não se evidenciou

mudança na avaliação da intensidade da dor em ambos os grupos após única sessão de ETCC, mesmo que a avaliação basal da dor tenha sido significativamente maior nos pacientes com enxaqueca ($F = 31,60$, $p < 0,0001$) se comparada ao controle ($F = 6,36$, $p = 0,013$). A ETCC única no CPFDL também não acarretou em diferenças significativas entre o grupo de pacientes e o controle no que diz respeito à avaliação da intensidade algica, apesar da interação “condição x grupo” ter sido significativa ($F = 7,66$ $p < 0,001$).

O segundo estudo encontrado utilizando estes mesmos alvos de estimulação foi o de Andrade et al.²⁷ cujo objetivo principal visava avaliar os benefícios clínicos na gestão da cefalalgia na enxaqueca crônica utilizando ETCC anódica em M1 ou CPFDL esquerdos (20 minutos, 2 mA) em 12 sessões (3x/semana). Foram empregados como instrumentos avaliativos no período pré e pós-intervenção imediata, para o desfecho primário, o Teste de Impacto de Dor de Cabeça-6 (HIT-6) e, para os desfechos secundários, a EVA – intensidade algica - e o SF-36 - qualidade de vida. Concluiu-se que a ETCC em CPFDL esquerdo mostrou mais melhorias no impacto da dor de cabeça (M1 $Z = 2,59$ ($P = 0,01$), CPFDL $Z = 2,78$ ($P = 0,02$)), intensidade da dor (M1: 3.1 (IC 95%: 2.0-8.9), CPFDL: 6,2 (IC 95%: 1,7-9,2)) e qualidade de vida (M1: 12 (IC 95%: 60.4-79.1), CPFDL: 23.7 (IC 95%: 60,7-89,1)) em comparação estimulação M1.

Os estudos em V1 foram os que apresentaram maior discrepância dos resultados no que diz respeito à intensidade da dor, quantidade de dias com enxaqueca, duração média e frequência das crises. Observaram-se os melhores resultados no que diz respeito à redução da frequência das crises no grupo ativo pré e pós-intervenção em três dos estudos - exceto em Antal et al.¹⁰ apesar deste desfecho não ter se mantido significativo confrontando estas etapas entre o grupo ativo e *sham* em Rocha et al.²¹ e em Wickmann et al.²² Apenas em Antal et al.¹⁰ notou-se redução expressiva da intensidade da dor e progresso simultâneo em três parâmetros (duração média das crises e quantidade de dias com enxaqueca, além do já citado) no pré e pós ETCC no grupo ativo.

Quanto aos estudos em M1, 5 dos 6 avaliados - exceto em Vecchio et al.⁷ concluíram haver redução significativa intragrupo na intensidade da dor, perpetuando-se, inclusive, após 4 meses do procedimento em DaSilva et al.²⁵ e após 8 semanas em ambos ensaios clínicos de Auvichayapat et al.^{23,24} A duração média das crises foi reduzida apenas em DaSilva et al.²⁶ e a frequência destas unicamente nos estudos de Auvichayapat et al.^{23,24} nos grupos ativos comparando o período basal e posterior a neuroestimulação.

Já nos dois únicos estudos cujo alvo da ETCC foi o CPFDL, percebeu-se significativa redução da intensidade da dor em Vecchio et al.⁷ na interação “grupo com enxaqueca x grupo controle”, apesar de não se observar o mesmo resultado nas análises intragrupos pré e pós-terapêutica. O estudo de Andrade et al.²⁷ concluiu haver maior redução algica no grupo CPFDL

comparado a M1 e ao *sham*. Os demais parâmetros de quantidade de dias com enxaqueca, frequência e duração média das crises não foram citados nestes dois artigos.

Em termos metodológicos, encontramos uma maior dessemelhança nos protocolos dos artigos que visavam V1 - único alvo em que foram achados estudos com ETCC tanto anódica quanto catódica e em que houve maior diferença na quantidade de sessões e na corrente elétrica adotada. Obtivemos uma quantidade proporcionalmente pequena de estudos cujo alvo era o CPFDL (apenas 2 dos 10 artigos), apesar destes terem protocolos mais homogêneos (ambos anódicos, com corrente de 2mA por 20 minutos). Os estudos envolvendo M1 foram os mais abundantes (6 dos 10 artigos) e os intermediários quanto a heterogeneidade dos critérios preconizados.

3.1 Avaliação de qualidade

Realizamos uma avaliação de qualidade dos artigos selecionados a partir do *guideline* GRADE¹⁷ (tabela 4) e concluímos que, dos ensaios clínicos cujo alvo era V1, dois foram classificados como de evidência moderada, um de baixa e um de muito baixa qualidade. Dentre os seis estudos em M1, um foi considerado de alta evidência, dois de moderada, dois de baixa e um de muito baixa qualidade. E, dentre os dois únicos artigos cujo alvo foi (também) o CPFDL, um foi classificado como de alta e o outro de baixa evidência. Portanto, a classificação da qualidade das evidências apresentou resultados bem variáveis nos estudos específicos dos três alvos corticais estimulados pela ETCC na migrânea, apresentando apenas um estudo de alta confiança que investigou tanto M1 quanto o CPFDL nesta condição.²⁷

Tabela 1: Caracterização de estudos usando ETCC em V1

Estudo	Desenho do estudo			Amostra	Protocolo de estimulação		Principais achados
	Randomização	Placebo	Cegamento		Estimulação	Número de sessões	
Antal et al. 10 (ECR)	Sim ? (feita por pesquisador blindado)	Sim	Sim (apenas pacientes ?)	30 participantes 04 exclusões 26 participantes (análise) 13 <i>sham</i> e 13 ativos 23 mulheres / 03 homens	Catódica, V1, 2,0 mA por 15 minutos	Total de 18 sessões 3x/semana por 06 semanas com seguimento por mais 08 semanas	↓significativa na duração das crises, na intensidade algica e no nº de dias enxaquecosos. Não houve ↓ na frequência de crises de migrânea. Comparando ao sham, só a intensidade da dor teve ↓ significativa.

Viganò et al.²⁰ (EC open label)	Não	Não	Não	<p>Fase I (estudo eletrofisiológico): 11 controles e 13 migranosos</p> <p>Fase II (terapêutica): 10 migranosos</p> <p>25 mulheres / 09 homens</p>	Anódica, V1, 1,0 mA por 15 minutos	<p>Fase I (estudo eletrofisiológico): 01 sessão</p> <p>Fase II (terapêutica): total de 16 sessões 2x/semana por 08 semanas</p>	<p>↑ habituação a estímulos visuais repetitivos em voluntários saudáveis e enxaquecosos episódicos</p> <p>Profilaxia migranosa significativa (fase II), Demonstrou que ↓ nível de pré-ativação do V1 em enxaquecosos pode ser corrigido por tDCS anódica.</p>
Rocha et al.²¹ (ECR)	Sim (randomização computacional)	Sim	Sim (duplo-cego)	<p>Etapa 1 (estudo transversal): 11 controles e 23 migranosos</p> <p>Etapa 2 (terapêutica): 05 sham e 10 ativos</p> <p>42 mulheres / 07 homens</p>	Anódica ou catódica (de acordo com resultado da etapa 1) V1, 2,0 mA por 20 minutos	<p>Etapa 2 (terapêutica): total de 12 sessões, 3x/semana por 04 semanas, seguimento total de 90 dias</p>	<p>Etapa 1: ↑ excitabilidade cortical entre enxaquecosos.,</p> <p>Etapa 2: ETCC catódica não associada a ↓da excitabilidade cortical em migranosos, como esperado e observado em controles. ↓ de ataques migranosos, de ingesta analgésica e da duração das crises apenas no grupo ativo.</p>
Wickmann et al.²² (EC open label)	Não	Sim	Sim (duplo-cego)	<p>20 participantes 04 exclusões 16 participantes (análise)</p> <p>08 sham e 08 ativos</p> <p>Todas participantes mulheres</p>	Catódica, V1, 2,0 mA por 20 minutos	Total 15 sessões, sendo 05 sessões consecutivas a cada 4 semanas (total 12 semanas) seguimento 12 semanas antes e 12 semanas após ETCC	<p>↓significativa no nº de crises migranosas (p = 0,04) no grupo ativo, comparado à linha de base, mas não comparado ao sham (p = 0,053).</p> <p>Estimulação catódica não durou após término do tratamento de 3 meses</p>

Tabela 2: Caracterização de estudos usando ETCC em M1

Estudo	Desenho do estudo			Amostra	Protocolo de estimulação		
	Randomização	Placebo	Cegamento		Estimulação	Número de sessões	Principais achados
DaSilva et al.²⁵ (ECR)	Sim ? (método aleatório simples)	Sim (05 sham e 08 ativos)	Sim ? (duplo cego)	13 participantes, 9 mulheres / 04 homens	Anódica M1 contralateral lado dominante 2,0 mA por 20 minutos	10 sessões 2 ou 3x/semana em 04 semanas e seguimento por mais 4 meses	Interação significativa de tempo versus grupo para intensidade da dor e duração dos episódios de enxaqueca. Melhora significativa no período de acompanhamento apenas para a ETCC ativa.
Auvichayapat et al.²³ (ECR)	Sim ? (não informa método de randomização)	Sim (20 ativos e 17 sham)	Sim (duplo cego)	37 participantes, 26 mulheres / 11 homens	Anódica M1 contralateral lado dominante 1,0 mA por 20 minutos	20 sessões ao longo de 20 dias consecutivos e seguimento após 30 dias	↓ estatisticamente significativa na frequência de ataques e nos medicamentos abortivos nas semanas 4 e 8. ↓ estatisticamente significativa da intensidade algica nas semanas 4, 8 e 12.
Auvichayapat et al.²⁴ (EC open-label)	Não	Não	Não	11 participantes 04 homens / 07 mulheres	Anódica M1 contralateral lado dominante 1,0 mA por 20 minutos	20 sessões ao longo de 20 dias consecutivos e seguimento após 30 dias	↓ frequência de ataque nas semanas 4 e 8, (não observada na semana 12). O ↑ da inibição cortical e da modulação algica pela alça corticotalâmica podem estar subjacentes aos efeitos
Przeklasa-Muszynska et al.²⁶ (ECR)	Sim ? (não informa método de randomização)	Não (grupo ETCC: 30 participantes e grupo controle: 20 participantes)	Não	50 participantes Todos participantes mulheres	Anódica M1 contralateral lado dominante 2,0 mA por 20 minutos	10 sessões 2 ou 3x/semana em 30 dias e seguimento por mais 30 dias	↓ subjetiva da dor de 36-40% em grupo ETCC mais eficaz que grupo controle (10-12,5%). ↓ do consumo de fármacos maior no grupo ETCC

Tabela 3: Caracterização de estudos usando ETCC em CFPDL versus M1

	<i>Desenho do estudo</i>				<i>Protocolo de estimulação</i>		
Estudo	<i>Randomização</i>	<i>Placebo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>Amostra</i>	<i>Estimulação</i>	<i>Número de sessões</i>	<i>Principais achados</i>
Vecchio et al.⁷ (ECR)	Sim (randomização computacional)	Sim (16 controle, 15 M1, 16 DLPFC, todos 47 foram sham também)	Sim (?)	48 participantes 13 homens/ 34 mulheres	Anódica M1 esquerdo ou CFPDL esquerdo 2,0 mA por 20 minutos	02 sessões (01 sessão ativa e 01 sessão sham)	DLPFC e M1 sob ETCC anódica modifica habituação N2P2 de PEL. Habituação dolorosa ↑ após estimulação DLPFC na enxaqueca e ↓ após estimulação M1 em controle. ETCC em M1 induz normalização temporal da dor trigeminal ETCC em M1 melhora ativação do córtex nociceptivo.
Andrade et al.²⁷ (ECR)	Sim (randomização computacional)	Sim (03 sham, 06 ativo M1, 04 ativo DLPFC)	Sim (duplo-cego)	13 participantes, 06 homens / 07 mulheres	Anódica M1 (através do hot spotting TMS) ou CFPDL esquerdo 2,0 mA por 20 minutos	12 sessões, 3x/semana em 01 mês	DLPFC com melhor desempenho comparado a M1 e sham. Na comparação intragrupo, DLPFC e M1, maior ↓ no impacto da cefaleia, intensidade algica e qualidade de vida

Tabela 4: Classificação de qualidade das evidências

Alvo cortic al	Autoria e ano	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegueira (participantes e pesquisadores)	Ofuscamento da avaliação do resultado	Resultado abordado em curto prazo	Resultado abordado em longo prazo	Geral (risco de viés)	GRADE Qualidade
V1	Antal et al. ²⁷	Questionável	Questionável	Questionável	Não	Sim	Sim	Questionável	Moderada
	Viganò et al. ²⁰	Não	Não	Não	Não	Questionável	Questionável	Não informada	Muito Baixa
	Rocha et al. ²¹	Sim	Sim	Sim	Questionável	Não	Não	Questionável	Moderado
	Wickman et al. ²²	Não	Não	Sim	Questionável	Sim	Sim	Não	Baixa
M1	Auvichaya pat et al. ²³ (ECR)	Questionável	Questionável	Sim	Sim	Sim	Sim	Questionável	Moderada
	Auvichaya pat et al. ²⁴ (Open Label)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Questionável	Baixa
	DaSilva et al. ²⁵	Questionável	Questionável	Sim	Sim	Sim	Sim	Questionável	Moderada
	Przeklasa et al. ²⁶	Questionável	Questionável	Não	Não	Questionável	Questionável	Não	Muito baixa
M1 x CPFDL	Vecchio et al. ⁷	Sim	Questionável	Questionável	Questionável	Sim	Não	Não	Baixa
	Andrade et al. ²⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Questionável	Sim	Alta

4 Discussão

Avaliando-se os 10 artigos selecionados, observa-se que a ETCC tanto em M1 (em 5 de 6 artigos) quanto no CPFDL (nos 2 selecionados) demonstrou eficácia na diminuição da intensidade dolorosa na migrânea, apesar de Andrade et al.²⁷ concluir supremacia do CPFDL em relação a M1 neste aspecto. Já quanto a redução da frequência das crises, a estimulação em V1 teve melhores resultados (em 3 dos 4 documentos), ainda que a restrição da duração média das crises só tenha se mostrado significativa em um único estudo de V1.¹⁰ Neste sentido, se a profilaxia da migrânea for considerada primordialmente como redução da exuberância álgica, o CPFDL seria o mais indicado para estimulação. Contudo, levando-se em principal consideração a minimização da periodicidade de ocorrência das crises enxaquecosas, V1 demonstrou-se ser o melhor alvo a ser escolhido. Este,

por exemplo, pode ser o caso da migrânea crônica cuja abundante repetição de ataques acarreta em variáveis repercussões biopsicossociais negativas aos seus portadores.^{2,3}

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não é consensual entre os estudiosos do assunto, bem como ainda não existe conformidade quanto à existência de uma única região ou rede cerebral que seja específica para o processamento nociceptivo e a modulação da dor, por se tratar de uma experiência multidimensional com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e motivacionais.¹⁹ Contudo, especula-se que a excitabilidade anormal do córtex occipital parece desempenhar um papel relevante na fisiopatologia da enxaqueca^{20,21}, apesar de ainda não estar claro se a sintomatologia é resultante de uma hiper^{28,29} ou hipoexcitabilidade^{30,31} deste local. Exatamente por não se ter essa unanimidade que Antal et al.¹⁰ e Wickmann et al.²² optaram pela ETCC catódica, enquanto que Viganò et al.²⁰ escolheu a anódica e Rocha et al.²¹ variou entre anódica ou catódica a depender dos resultados da primeira fase (estudo transversal) do seu ensaio clínico. Neste último estudo, as melhorias clínicas induzidas pela ETCC catódica não foram associadas a uma redução da excitabilidade cortical visual, além de não se ter observado tal minimização nos pacientes enxaquecosos como foi percebido no grupo controle de pacientes sem essa enfermidade. Wickmann et al.²² cita que a inibição do córtex visual pode resultar em menos dor durante os ataques de enxaqueca por causa da existência de uma conexão funcional entre o V1 e os nociceptores do tronco encefálico no trigêmeo.

Em relação a M1, postula-se que os efeitos da estimulação desta região esteja vinculada a projeção de fibras de M1 para uma rede neural possivelmente relacionada ao processamento da dor como o tálamo, o núcleo do tronco cerebral e o CPFDL,²⁵ sendo M1 em algumas condições clínicas considerada como o *locus* central de controle da dor.³² Estudos de imagem confirmam que essa rede neural da dor vinculada a M1 apresenta anormalidades anatômicas e morfológicas em pacientes com migrânea^{33,34} e essa é uma das justificativas de Auvichayapat et al.^{23,24} para aplicabilidade da ETCC neste alvo cortical nos seus dois estudos selecionados. Atualmente, existem evidências de que a estrutura do CPFDL se modifica quando há estado de dor crônica, uma vez que exames de imagens sinalizam a redução da massa cinzenta e/ou da espessura cortical em pacientes com esta condição clínica, como é o caso da enxaqueca.¹⁹ Também há estudos que mostram o papel funcional do CPFDL na regulação emocional e controle da dor¹⁵ provavelmente agindo por mudanças tanto em seus aspectos afetivos quanto na sua experiência sensorial.⁷ Neste sentido, segundo Andrade et al.²⁷, a ETCC anódica no CPFDL esquerdo exerceria uma minimização na percepção da dor ao modular a sua relação com estruturas mesencefálicas, tálamo e córtex cingulado no sistema límbico, restaurando assim o sistema inibitório álgico prejudicado nesta condição clínica.

A principal limitação na produção desta revisão, apesar de todos os 10 artigos selecionados serem ensaios clínicos, foi a ampla heterogeneidade metodológica destes. A avaliação da eficácia dos estudos selecionados pelo GRADE¹⁸ demonstrou que ainda é pouco frequente o embasamento técnico-científico nos critérios da diretriz do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)³⁵ na descrição destes ensaios clínicos. Tal feito facilitaria a análise dos seus resultados, pois padronizaria os ensaios clínicos de forma mais completa e transparente, viabilizando uma comparação mais homogênea e fidedigna dos seus achados e conclusões. Outro fator restritivo foi a terapêutica farmacológica realizada em concomitância com a neuromodulação, uma vez que esta não foi referenciada em todos os artigos com as especificidades de drogas e posologias para uma correlação equânime e mais legítima dos desfechos globais do tratamento.

Apesar destes limitantes, os resultados dos estudos demonstraram-se promissores incentivando a realização de novas pesquisas com ETCC na migrânea nos três alvos corticais avaliados. Para estudos futuros, sugerimos uma maior padronização dos protocolos de estimulação associado ao embasamento de produção científica nos moldes do CONSORT³⁵, bem como a ampliação da investigação através de avaliações morfofuncionais de neuroimagem e / ou a análise de biomarcadores que possam estar alterados no contexto da migrânea - como o limiar de fosfeno citado em alguns dos ensaios clínicos considerados, a fim de propiciar maior robustez e fidedignidade aos resultados a serem encontrados.

5 Conclusão

A ETCC está sendo avaliada como uma ferramenta promissora na terapêutica não farmacológica da migrânea.^{5,6} A análise dos artigos selecionados, com o auxílio da diretriz GRADE, demonstrou supremacia dos pontos de estimulação CPFDL no que diz respeito à diminuição da intensidade da dor e do V1 quanto à redução na frequência das crises nesta condição, embora tais achados ainda sejam insuficientes para indicar qual dos três alvos corticais da ETCC apresenta hegemonia na melhora sintomatológica global da enxaqueca. No entanto, para conclusões mais fidedignas e robustas quanto à comparação dos pontos de estimulação da ETCC na profilaxia sintomatológica da migrânea, fazem-se necessários novos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por *sham* - explicitados conforme as normas do CONSORT, preferencialmente se associados a métodos de neuroimagem e / ou biomarcadores.

Conflito de interesses:

Declaramos a inexistência de conflito de interesses no presente *scoping review*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. novembro de 2018;17(11):954–76.
2. Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Review of Medical Devices*. 4 de maio de 2015;12(3):329–39.
3. Parra CN, Cafferata TA, Sánchez, López DE. Revisión Sistemática - Estimulación Transcraneal de Corriente Directa en Migraña Crónica. *Revista Ingeniería Biomédica*. julho de 2015;9(18):109–15.
4. Peres MFP, Gonçalves AL, Masruha MR, Stiles MA, Siow C, Silberstein SD, et al. Chronobiological features in episodic and chronic migraine. *Headache Medicine*. 8 de janeiro de 2010;1(1):9–11.
5. Machado S, Velasques B, Cunha B, Basile L, Budde H, Cagy M, et al. Aplicações terapêuticas da estimulação cerebral por corrente contínua na neuroreabilitação clínica. 2009;17(3):298–300.
6. Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(10):1565–96.
7. Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, Delussi M, Invitto S, de Tommaso M. Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*. 28 de julho de 2016;626:149–57.
8. Puledra F, Goadsby PJ. An update on non-pharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(4):685–91.
9. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury: Pain. maio de 2006;122(1):197–209.
10. 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*. maio de 2011;31(7):820–8.
11. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. Rtms of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*. dezembro de 2004;227(1):67–71.
12. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*. abril de 2002;125(4):912–22.

13. Sava SL, de Pasqua V, Magis D, Schoenen J. Effects of visual cortex activation on the nociceptive blink reflex in healthy subjects. *Antal A, organizador. PLoS ONE*. 17 de junho de 2014;9(6):e100198.
14. Osório AAC, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a systematic scoping review. *Dev Med Child Neurol*. março de 2019;61(3):298–304.
15. Liu J, Chen L, Tu Y, Chen X, Hu K, Tu Y, et al. Different exercise modalities relieve pain syndrome in patients with knee osteoarthritis and modulate the dorsolateral prefrontal cortex: A multiple mode MRI study. *Brain, Behavior, and Immunity*. novembro de 2019;82:253–63.
16. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: a systematic review: headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. março de 2019;59(3):339–57.
17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. Prisma extension for scoping reviews (Prisma-scr): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2 de outubro de 2018;169(7):467.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. abril de 2011;64(4):383–94.
19. Seminowicz DA, Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain*. setembro de 2017;18(9):1027–35.
20. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (TdcS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 11 de março de 2013;14(1):23.
21. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo 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*. fevereiro de 2015;349(1–2):33–9.
22. Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, et al. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2015;354(1–2):103–9.
23. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. agosto de 2012;95(8):1003–12.
24. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Thinkhamrop B, Auvichayapat N. Transcranial Direct Current Stimulation on Prophylactic Treatment in Migraine Patients, an Open-Label Pilot Study. *Srinagarind Med J*. 2012;27(1):49–57.
25. DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, et al. TdcS-

induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. setembro de 2012;52(8):1283–95.

26. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (TdcS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports*. agosto de 2017;69(4):714–21.
27. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2017;378:225–32.
28. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1º de abril de 1998;50(4):1111–4.
29. Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain*. abril de 2009;10(2):77–84.
30. Áfra 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: Cortical Excitability in Migraine. *Ann Neurol*. agosto de 1998;44(2):209–15.
31. Bohotin V, Fumai 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*. maio de 2003;23(4):264–70.
32. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. fevereiro de 2010;30(2):137–44.
33. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*. dezembro de 2007;62(11):1208–16.
34. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Headache. In: *Harrison's Manual of Medicine* [Internet]. 19º ed New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [citado 30 de outubro de 2019]. Disponível em: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1128782836
35. , on behalf of the CONSORT-SPI Group, Grant S, Mayo-Wilson E, Montgomery P, Macdonald G, Michie S, et al. CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials*. dezembro de 2018;19(1):406.

Material complementar

Tabela I: Resultados específicos dos estudos em V1

		Intensidade da dor	Duração média das crises	Quantidade de dias com enxaqueca	Frequência de crises	Consumo de fármacos	Limiar de fosfeno (PT)	Habituação	Impacto da dor de cabeça
V1	Antal et al., ⁹	↓ significativa (grupo ativo)	↓ significativa (grupo ativo)	↓ significativa (grupo ativo)	-	-	-	-	-
			Não houve ↓ significativa entre ativo e sham	Não houve ↓ significativa entre ativo e sham				-	-
	Viganò et al. ¹⁹	-	Não houve ↓ significativa (grupo ativo)	↓ significativa (grupo ativo)	↓ significativa (grupo ativo)	-	-	-	-
			↓ significativa (grupo ativo) apenas na duração acumulativa em 2 meses					-	-
	Rocha et al. ²⁰	Não houve ↓ significativa na comparação entre ativo e sham	Não houve ↓ significativa entre ativo e sham	-	↓ significativa (grupo ativo)	↓ significativa (grupo ativo)	-	-	-
					Não houve ↓ significativa entre ativo e sham			-	-
	Wickmann et al., ²¹	-	-	-	↓ significativa (grupo ativo)	-	↑ significativa entre ativo e sham	-	-
					Não houve ↓ significativa entre ativo e sham			-	-

Tabela II: Resultados específicos dos estudos em M1

		Intensidad e da dor	Duração média das crises	Quantidad e de dias com enxaqueca	Frequênci a de crises	Consumo de fármacos	Limia r de fosfen o (PT)	Habituaçã o	Impact o da dor de cabeça
M I	Auvichayap at <i>et al.</i>²² (ECR)	↓ significativ a (grupo ativo) (apenas na quarta e na oitava semana)	-	-	↓ significativ a (grupo ativo) (apenas na quarta e na oitava semana)	-	-	-	-
	Auvichayap at <i>et al.</i>²³ (<i>open label</i>)	↓ significativ a (grupo ativo) (apenas na quarta e na oitava semana)	-	-	↓ significativ a (grupo ativo) (apenas na quarta e na oitava semana)	-	-	-	-
	DaSilva et al.²⁴	↓ significativ a (grupo ativo) após 4 meses	↓ significativ a (grupo ativo) ao longo do tempo	-	-	↓ significativ a (grupo ativo)	-	-	-
	Przeklasa- Muszynska et al.²⁵	Maior ↓ no grupo ativo (36-40%) comparado ao que usou apenas fármacos (10- 12,5%),	-	-	-	Maior ↓ no grupo ativo	-	-	-

Tabela III: Resultados específicos dos estudos em M1 x CPFDL

			Intensidad e da dor	Duraç ão média das crises	Quantida de de dias com enxaquec a	Frequênc ia de crises	Consu mo de fármac os	Limia r de fosfen o (PT)	Habituaç ão	Impacto da dor de cabeça
<i>M1 x CPFDL</i>	Vecchi o et al. ⁶	M1	Sem modificaçã o em ambos os grupos (ativo e <i>sham</i>)	-	-	-	-	-	↓ significati vo no grupo com enxaqueca e no grupo controle	-
		CPFDL	Sem modificaçã o em ambos os grupos (ativo e <i>sham</i>), apesar de interação condição x grupo ter sido significante	-	-	-	-	-	↑ significati vo no grupo com enxaqueca	-
	Andra de et al. ²⁶	M1	↓significati vo intragrupo M1 ativo	-	-	-	-	-	-	↑ significati vo intragrupo M1 ativo
		CPFDL	↓significati vo intragrupo CPFDL ativo	-	-	-	-	-	-	↑ significati vo intragrupo CPFDL ativo
			↑ redução no grupo CPFDL comparado a M1 e ao <i>Sham</i>							↑ impacto no grupo CPFDL do que em M1

CAPÍTULO II

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À *MINDFULNESS* NA ENXAQUECA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, RANDOMIZADO, CONTROLADO, DUPLO-CEGO

Luana Dias Santiago Pimenta¹, Luiz Carlos Serramo López², Suellen Marinho Andrade³

1 Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

2 Prof. Dr do Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

3 Prof^a Phd do Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

Correspondência: Luana Dias Santiago Pimenta. Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco – João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: luana.ped@hotmail.com

Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização para sua reprodução.

RESUMO

A migrânea crônica é uma doença de difícil diagnóstico, fisiopatologia ainda indefinida, cuja sintomatologia afeta a qualidade de vida e os afazeres diários da pessoa acometida levando a incapacidade momentânea. Este estudo é um ensaio clínico piloto, randomizado, controlado e duplo-cego com pacientes do sexo feminino entre 18 e 65 anos portadoras de migrânea crônica. As pacientes foram submetidas a doze sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) anódica no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo, com intensidade de corrente de 2mA por 20 minutos emparelhadas à *mindfulness*, distribuídas três vezes por semana, durante quatro semanas. Além disso, foram realizadas práticas domiciliares de *mindfulness* de 20 minutos através de áudios de meditação guiada. Trinta participantes foram avaliadas após o tratamento, sendo estas subdivididas em dois grupos - ETCC ativa e ETCC *sham*, ambos conjuntos à *mindfulness*. Para avaliação dos desfechos, foram utilizados os questionários MIDAS (Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca), HIT-6 (Teste do Impacto da Dor de Cabeça) e FFMQ-BR (Questionário das Cinco Facetas de *Mindfulness*). Após o tratamento, o grupo ETCC ativa e *mindfulness* exibiu melhores resultados em todos os desfechos. O grupo *sham* também demonstrou melhorias, porém com tamanhos de efeito menores se comparado ao grupo ativo. A única diferença significativa na análise intergrupos foi o resultado pós-tratamento do desfecho avaliado pelo HIT-6. Os resultados deste estudo fornecem a primeira evidência terapêutica da ETCC anódica do CPFDL esquerdo associada à *mindfulness* com seus consequentes benefícios analgésicos na sintomatologia clínica e na ampliação do nível de atenção plena dos pacientes com migrânea crônica.

Palavras-chaves: Estimulação transcraniana por corrente contínua, *Mindfulness*, Atenção plena, Enxaqueca crônica

1 Introdução

A migrânea crônica é uma enfermidade multifatorial,¹⁻³ com uma prevalência estimada de 13 a 18% da população mundial, cuja fisiopatologia parece estar mais vinculada a anormalidades nas redes neurais da dor, decorrente de alterações morfofuncionais em regiões cerebrais como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), as estruturas mesencefálicas e o córtex cingulado.^{4,5} Isto sugere que o aumento de frequência das crises leva à maior sensibilização central, predispondo a um “ciclo algico vicioso”.^{6,7}

Em pacientes com comprometimento intenso e/ou frequente relacionado à cefalalgia, uma profilaxia terapêutica é fortemente recomendada⁸. O principal tratamento ainda é o farmacológico, apesar da maioria dos medicamentos serem pouco específicos, poderem desencadear efeitos colaterais pouco toleráveis e o seu consumo excessivo predispor à associação diagnóstica com a enxaqueca por uso abusivo de fármacos.⁹⁻¹⁴ Neste contexto, as terapias não farmacológicas têm se mostrado aliadas a um menor consumo de medicamentos e frequência de dor de cabeça, com maior aceitação e segurança se comparadas à terapêutica vigente.¹⁵

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica neuromodulatória que possibilita maior controle algico e minimização dos sintomas clínicos intrínsecos da enxaqueca, podendo ser usada tanto na profilaxia quanto na intervenção abortiva de uma crise.^{12,13,15,16,17}

Outra terapêutica que tem sido usada como tratamento único ou coadjuvante da migrânea é a *mindfulness*.¹⁸ Essa técnica proporciona maior autorregulação atencional, emocional e autoperceptiva,¹⁹ gerando benefícios no bem-estar físico, mental e social, além de minimizar sintomas relacionados à ansiedade, estresse, depressão e ruminação, considerados gatilhos para as crises de enxaqueca²⁰. Estudos prévios de neuroimagem comparando meditadores experientes a não meditadores apontam a existência de maior volume da substância cinzenta do córtex hipocampal e frontal nos praticantes assíduos,^{21,22} estando, inclusive, relacionado a alterações em longo prazo na topologia funcional do hipocampo.²³

Estudos demonstram que a combinação de ETCC e a prática de *mindfulness* parece ter efeitos sinérgicos na redução da dor da osteoartrite,²⁴ na melhoria da memória de trabalho em indivíduos sem comorbidades neurológicas²⁵ e da experiência afetiva positiva de estudantes universitários.²⁶ Em um estudo associando ETCC e *mindfulness* no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo de pacientes com depressão refratária ao tratamento farmacológico convencional, observou-se melhorias em parâmetros como inibição atencional, cognição e habilidades de funcionamento executivo.²

O presente estudo teve a finalidade de associar a ETCC anódica no CPFDL esquerdo à prática de *mindfulness* como terapêutica sinérgica profilática na sintomatologia dolorosa de

pacientes diagnosticados com migrânea crônica. Especificamente, objetivamos diminuir o grau de incapacidade na realização das atividades da vida diária e o impacto negativo desta condição clínica no cotidiano das portadoras, além de ampliar o nível de atenção plena destas pacientes com seus potenciais benefícios perante a minimização da dor.

2 Material e Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição, conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964 e registrado na plataforma *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.org) (NCT04219345). O consentimento escrito e informado foi obtido de todos os participantes.

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico piloto, paralelo, placebo-controlado, duplo-cego e randomizado, em conformidade com as diretrizes *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).²⁸ O estudo foi conduzido em uma Unidade Pública de Neuromodulação, que fornece assistência especializada a pacientes com desordens neurológicas e psiquiátricas.

Durante a primeira visita, as pacientes foram entrevistadas para diagnóstico clínico da migrânea e avaliação dos critérios de elegibilidade. Neste momento, as participantes foram instruídas sobre como preencher o documento de registro das práticas domiciliares de *mindfulness*. Este registro serviu para observar se as práticas domiciliares estavam ocorrendo diariamente e sem interrupções.

2.2 Participantes

Foram incluídas pacientes do sexo feminino com idade entre 18 e 65 anos que apresentavam há, no mínimo, um ano de diagnóstico confirmado de enxaqueca crônica segundo a Classificação Internacional de Distúrbios da Cefaléia (ICHD-3 beta)²⁹ da *International Headache Society*. Foram selecionados pacientes recebendo doses estáveis de medicação para dor por pelo menos dois meses antes do início deste estudo. Os critérios de exclusão foram pacientes com cefaleia atribuível a outra doença neurológica ou neuropsiquiátrica associada, em uso de medicamentos moduladores do sistema nervoso central (SNC), realizando outra terapêutica não medicamentosa para migrânea ou demais patologias do SNC concomitante ao período da intervenção ou há dois meses anteriores a

esta, estando grávidas, apresentando implante metálico localizado na região cefálica ou com marca-passo cardíaco.

2.3 Randomização e cegamento

As participantes foram alocadas randomicamente em uma proporção de 1: 1 para receber ETCC *sham* ou ETCC ativa anódica em região CPFDL esquerda ambas emparelhadas à *mindfulness*, através de um gerador online (www.random.org). O processo de alocação oculta foi realizado utilizando envelopes sequenciais, numerados, opacos e selados. Os avaliadores de desfecho, os *trialists* e as pacientes foram cegos em relação aos procedimentos executados.

Para avaliar a eficácia do cegamento, pedimos aos participantes no *endpoint* que adivinhassem para qual grupo foram alocados e classificassem a confiança de sua suposição em uma escala Likert³⁰.

2.4 Desfechos

O desfecho primário foi o desempenho no MIDAS (Questionário de Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca), um instrumento que avalia a incapacidade de realizar tarefas cotidianas e profissionais em pacientes com migrânea e que pode ser aplicado em pessoas com níveis educacionais e origens sociais diferentes, pelo fato de ser considerado fácil de ser respondido.³¹ Tal instrumento contém cinco questões que foram preenchidas com a quantidade de dias em que o paciente deixou de desempenhar a atividade especificada por estar apresentando um episódio de enxaqueca, sendo esta uma ferramenta útil para identificar a gravidade da patologia.

Os desfechos secundários foram avaliados pelo Teste de Impacto de Dor de Cabeça-6 (HIT-6), um questionário que avalia a frequência do impacto da dor de cabeça na qualidade de vida dos portadores de enxaqueca (aspectos sociais, papel funcional, vitalidade, funcionamento e sofrimento psíquico), considerado fácil de aplicar e com um alto índice de confiabilidade³² e pelo questionário FFMQ-BR (Questionário das Cinco Facetas de *Mindfulness*), instrumento que avalia as variações nas características de *mindfulness*, subdivididas em cinco principais fatores (observar, descrever, não julgar, não reagir às experiências e agir com consciência) permitindo a avaliação do nível de atenção plena dos participantes.³³

2.5 Intervenção

Os pacientes foram submetidos a doze sessões de tratamento, distribuídas três vezes por semana, durante quatro semanas (figura 1). A corrente direta foi transferida por meio de um neuroestimulador *TransCranial Technologies* (Hong Kong, China), com uso de eletrodos e esponjas 5x5 cm umedecidas com soro fisiológico 0,9%. A corrente de 2.0 mA de intensidade foi aplicada por 20 minutos através de estimulação anódica no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo (posição F3). O eletrodo de referência foi posicionado na região supraorbital direita (posição Fp2). A localização das regiões alvo foi realizada por um profissional experiente e treinado. Para estimulação *sham*, os eletrodos foram posicionados na mesma configuração, mas a corrente foi desligada automaticamente após 30 segundos. Os participantes sentaram em cadeiras confortáveis, alocadas em um ambiente livre de ruídos durante o procedimento (figura 2).

Ao final da sessão, cada paciente foi questionado se sentiu efeitos adversos como tontura, formigamento, queimação, cefaleia, sonolência e outros e a intensidade desta sensação (1- nenhuma, 2- leve, 3- moderada, 4- forte).

As práticas de *mindfulness* foram realizadas concomitantemente a aplicação da ETCC através da escuta de áudios guiados gravados por um instrutor especializado, sendo estes posteriormente disponibilizados via e-mail ou *WhatsApp* para que os participantes pudessem realizar sozinhos nos dias que em não ocorria a terapêutica associada. A cada semana foi fornecido um áudio com conteúdo diferente, totalizando 28 dias de exercícios de *mindfulness* sendo 12 destes praticados conjuntamente à ETCC. Foi solicitado o registro das práticas, através do fornecimento de uma tabela individual para o acompanhamento da aderência aos exercícios domiciliares. A sistematização e base teórica dos conteúdos dos áudios foi escolhida a partir de estudos anteriores envolvendo aplicação guiada de *mindfulness*.^{34,35} O protocolo usado nas quatro semanas de tratamento está descrito brevemente a seguir:

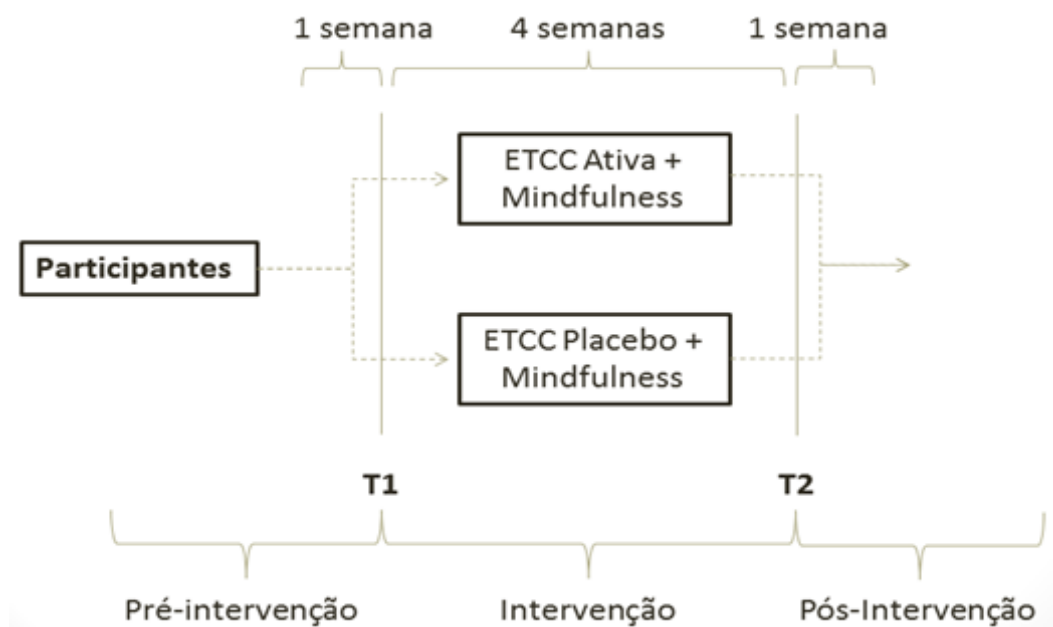
· 1ª semana: “Técnicas de atenção plena” – áudio guiado que orienta a atenção do ouvinte para a percepção de estímulos sensoriais externos, bem como para as sensações corporais e para os seus pensamentos momentâneos com o enfoque de aceitação e não julgamento do que se apresenta no presente.

· 2ª semana: “Escaneamento corporal” – áudio guiado que propicia um contato gentil e sem autocríticas das percepções corporais. Trata-se de orientações que direcionam a atenção gradativa a partes diferentes do corpo e da sua relação espacial com o meio onde se encontra, a fim de ampliar o autoconhecimento corporal.

· 3ª semana: “Técnica para lidar com pensamentos e preocupações” – áudio guiado que fornece instruções de como relacionar-se harmonicamente com os pensamentos utilizando-se de artifícios como a imaginação - por exemplo: “imagine que este pensamento é levado pacificamente pelo vento até que se dissolva”

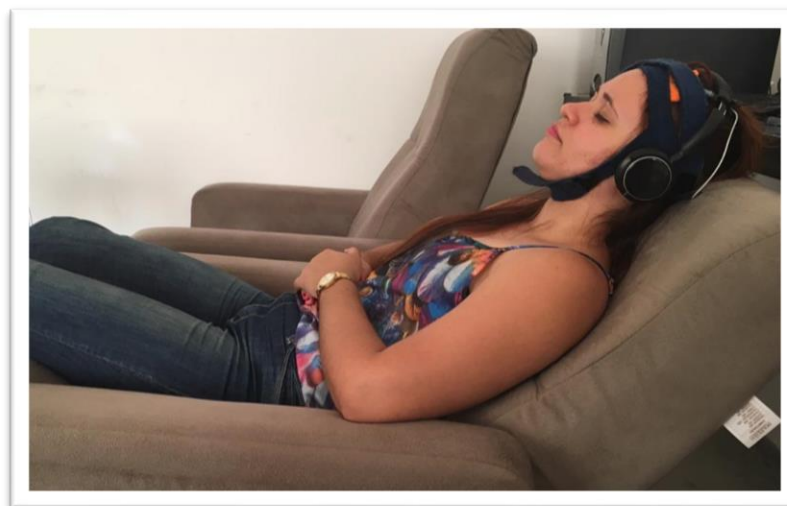
·4ª semana: “Autoinstruções para induzir um estado de *mindfulness*” – áudio guiado que incentiva o ouvinte a imaginar-se falando consigo mesmo, num tom de voz gentil, palavras ou frases que induzam um estado de não julgamento e aceitação do momento presente como, por exemplo, “presente aqui e agora” ou “sem julgamento”.

Figura 1: Desenho do estudo ETCC ativa *versus* sham ambas associadas à *mindfulness* na migrânea crônica



Nota: T1: linha de base, T2: final da intervenção

Figura 2: Participante recebendo a intervenção combinada ETCC e *mindfulness*



Nota: Foto autorizada pela participante

2.6 Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for the Social*

Sciences versão 25.0, com nível de significância de 5%. A estatística foi realizada tomando por base a análise por intenção de tratar. O tamanho da amostra foi estimado usando dados do nosso estudo anterior com ETCC³⁶ e de estudos envolvendo *mindfulness* combinada a ETCC em pacientes com dor.^{24,37} A partir destes estudos, considerando uma diferença pareada de 1 ou mais no MIDAS ser significativa com um poder de 80% e um *alfa* de 5%, com uma taxa de *dropout* de 10%, o número mínimo de pacientes necessários foi estimado em 30.

A análise descritiva foi realizada utilizando média, desvio padrão e frequência. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade e, como nem todas as medidas foram normalmente distribuídas, para todos os desfechos foi utilizado o teste Mann-Whitney na comparação intergrupos (grupo, ETCC ativa e *mindfulness versus sham* e *mindfulness*) e o teste de Wilcoxon na comparação intragrupos (tempo, linha de base *versus endpoint*). Por fim, a ocorrência de eventos adversos foi realizada com a correspondente análise descritiva de cada evento.

Em toda análise estatística, os valores de p foram ajustados pelo método de Bonferroni, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo e o tamanho de efeito “r” de Person foi considerado $r \leq 0,10$ pequeno, $r = 0,30$ médio e $r \geq 0,50$ grande.

3 Resultados

3.1 Participantes

Um total de 53 pacientes com migrânea crônica foram triadas, 30 das quais eram elegíveis para participar do estudo e foram alocadas aleatoriamente para os dois grupos. Ao todo, quatro pacientes abandonaram o estudo após receber a estimulação passiva e três após a estimulação ativa. Os motivos do abandono no grupo ativo foram problemas familiares (uma participante) e falta de adaptação e desconforto ao executar as práticas de *mindfulness* (três participantes). Já no grupo da estimulação *sham*, os motivos foram a falta de benefício percebido (uma participante) e impossibilidade de participar das sessões (duas participantes). No total, 23 pacientes completaram o estudo com sucesso (figura 3). Ao final das doze sessões de intervenção conjunta - ETCC e *mindfulness*, todas as participantes, independentemente do grupo alocado, relataram ter recebido corrente ativa.

Todas as participantes foram do sexo feminino, frequentaram a escola formal por mais de 8 anos, não apresentavam comorbidades associadas, não havendo relatos de tabagismo ou de etilismo. Os principais dados demográficos e clínicos da linha de base estão resumidos na tabela 1. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos na linha de base.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da linha de base dos participantes.

Variáveis	Grupo ETCC sham (n=14)	Grupo ETCC ativa (n=14)	Valor de p
Idade, anos, M ± DP	33,06 (11,01)	32,75 (8,9)	n.s
Gênero feminino, n	14	16	n.s
Escolaridade > 8 anos, n	14	16	n.s
Tabagismo / etilismo, n	0	0	n.s
Duração da fase crônica em anos, M ± DP	11,28 (2,33)	11,56 (2,75)	n.s
Intensidade da dor, escore EVA, M ± DP	8,07 (2,6)	8,4 (1,09)	n.s
Consumo > 3x/semana de fármacos para dor, n, %	9 (64)	10 (62,5)	n.s

Nota: n: quantidade de participantes, M: média em anos, DP: desvio padrão, %: frequência percentual, p: significância, n.s: não significativo ($p > 0,05$), EVA: escala visual analógica.

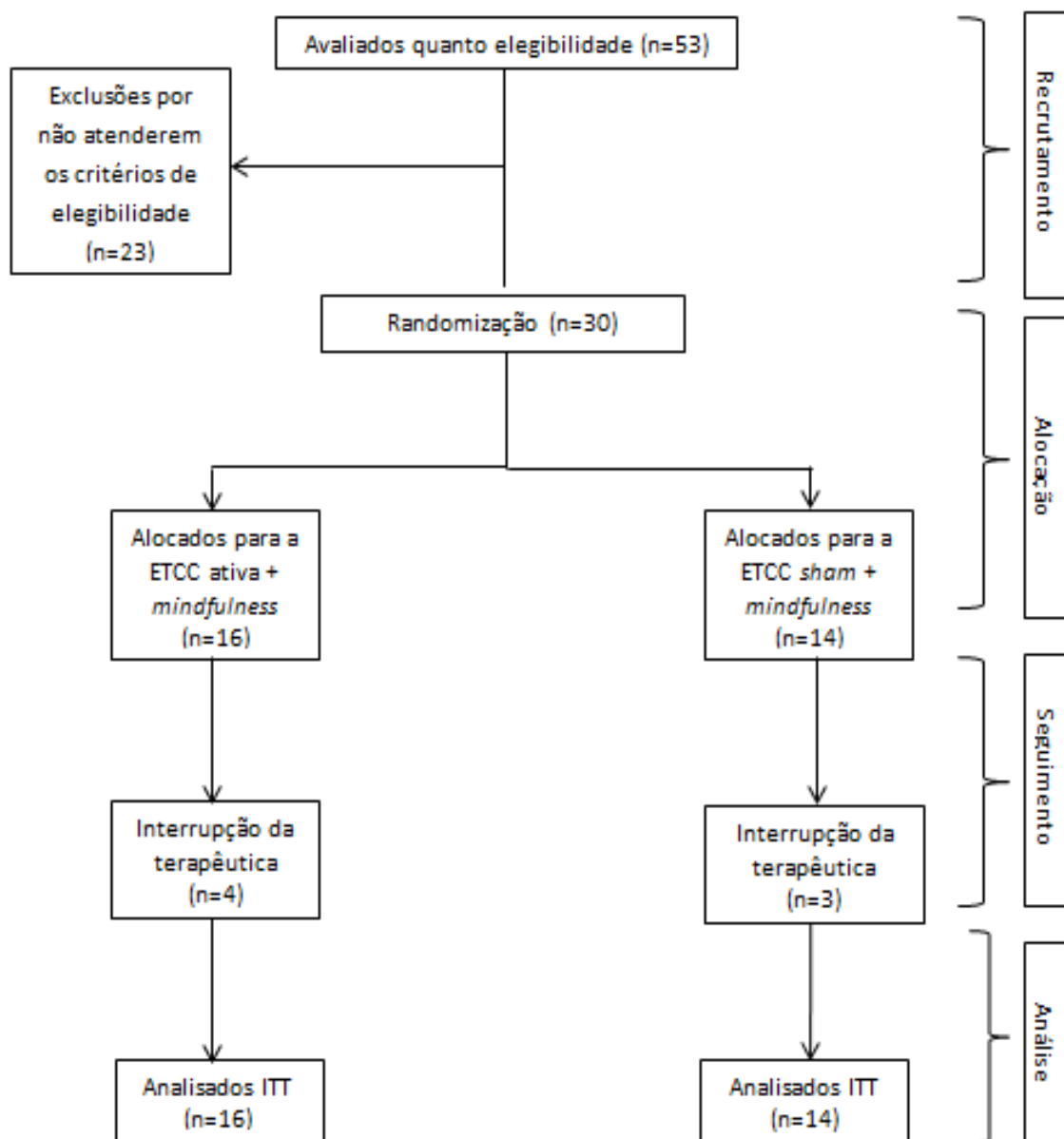
Quanto à segurança do procedimento utilizado, ambos os grupos apresentaram uma quantidade equivalente de efeitos adversos, todos os casos considerados de intensidade leve, tendo alguma diferença na sua apresentação clínica (tabela 2), sendo estes efeitos condizentes com o que é encontrado na literatura da temática.^{38,39} O relato predominante tanto no grupo de corrente *sham* quanto o de corrente ativa foi o de sonolência, sendo 40% mais frequente no grupo de corrente *sham*. Nenhuma participante apresentou qualquer repercussão colateral grave durante o estudo.

Tabela 2: Efeitos adversos distribuídos nos grupos de ETCC ativa e de ETCC *sham* associados à *mindfulness*

Efeitos adversos	ETCC ativa e <i>mindfulness</i>	ETCC <i>sham</i> e <i>mindfulness</i>
Formigamento, n, %	2 (14,3)	0
Cefaleia leve, n, %	0	2 (14,3)
Reação cutânea, n, %	2 (14,3)	0
Sonolência, n, %	3 (21,4)	5 (35,7)

Nota: n: quantidade de participante, %: frequência percentual

Figura 3. Fluxograma CONSORT



Nota: n: quantidade de participante, ITT: análise por intenção de tratar

3.2 Desfecho primário

Em relação à incapacidade para a realização de atividades da vida cotidiana em decorrência da enxaqueca (questionário MIDAS), não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa intergrupos na linha de base ($U=106,0$, $p=0,41$) e no *endpoint* ($U=104,5$, $p=0,38$) (tabela 3). Já na comparação intragrupos - grupo corrente ativa ($T=-2,1$, $p=0,02$, $r=0,53$) e grupo corrente *sham* ($T=-1,8$, $p=0,04$, $r=0,49$) - foram observados resultados significativos em ambos os grupos, com tamanho de efeito maior no grupo de corrente ativa (tabela 4).

3.3 Desfechos secundários

No que diz respeito ao impacto da dor de cabeça na qualidade de vida dos participantes (questionário HIT-6), a análise intergrupos não resultou significativa na comparação da linha de base ($U=81,5$, $p=0,10$), sendo-o, no entanto, ao final do tratamento ($U=57,5$, $p=0,01$, $r=0,42$). A avaliação intragrupos resultou estatisticamente significativa tanto para o grupo de corrente ativa ($T=-2,9$, $p=0,00$, $r=0,71$), quanto para o de corrente *sham* ($T=-2,0$, $p=0,02$, $r=0,54$), apresentando um tamanho de efeito maior no de ETCC ativa.

Quanto à avaliação do nível de atenção plena dos participantes (questionário FFMQ-BR), a comparação intergrupos não obteve resultados significativos tanto na linha de base ($U=98,5$, $p=0,29$) quanto no pós-intervenção ($U=94,0$, $p=0,23$). Já em relação à avaliação intragrupos foram-se obtidos resultados significativos em ambos os grupos – ETCC ativa ($t=-3,0$, $p=0,00$, $r=0,75$) e *sham* ($t=-1,9$, $p=0,03$, $r=0,49$), sendo o efeito maior no grupo de corrente ativa, semelhante aos demais desfechos. As comparações entre os desfechos estão explicitadas nas figuras 4 e 5.

Tabela 3: Comparação intergrupos dos três desfechos clínicos no pré e no pós-tratamento de condições ativas e *sham* (ETCC ativa: $n=16$, ETCC *sham*: $n=14$)

	Pré, M \pm DP	Pós, M \pm DP	Pré, U, p	Pós, U, p
MIDAS	24,0 \pm 9,4	18 \pm 6,3	U=106,0 $p=0,41$	U=104,5 $p=0,38$
HIT-6	64,0 \pm 4,7	60,8 \pm 3,8	U=81,5 $p=0,10$	U=57,5 $p=0,01$
FFMQ-BR	2,6 \pm 0,5	2,9 \pm 0,6	U=98,5 $p=0,29$	U=94,0 $p=0,23$

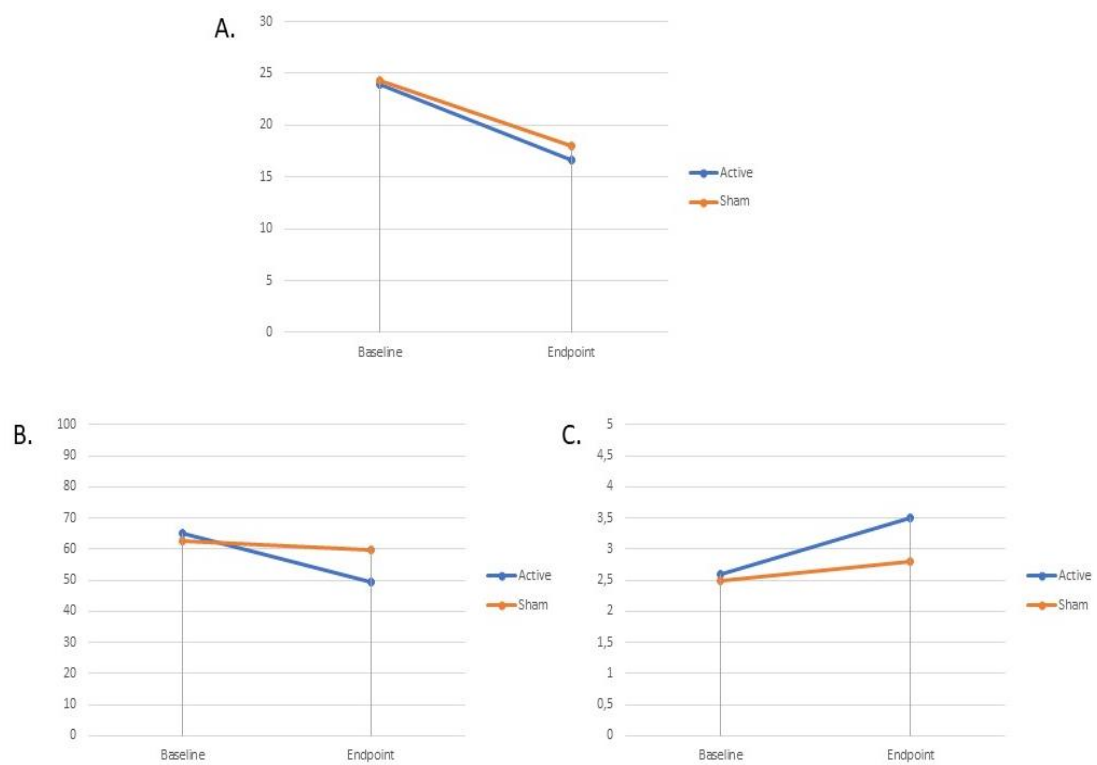
Nota: M: média, DP: desvio-padrão, U: teste de Mann-Whitney, p: significância unilateral,

Tabela 4: Comparação intragrupos ETCC ativo *versus* ETCC *sham* associado à *mindfulness* dos três desfechos clínicos no pré e no pós-tratamento

	Pré ETCC ativa, M \pm DP	Pré ETCC <i>sham</i> , M \pm DP	Pós ETCC ativa, M \pm DP	Pós ETCC <i>sham</i> , M \pm DP	ETCC ativa, T, p, r	ETCC <i>sham</i> , T, p, r
MIDAS	23,9 \pm 8,1	24,3 \pm 11,0	18,0 \pm 7,1	18,0 \pm 5,6	T=-2,1 $p=0,02$ $r=0,53$	T=-1,8 $p=0,04$ $r=0,49$
HIT-6	65,2 \pm 4,1	62,6 \pm 5,1	60,9 \pm 3,4	59,6 \pm 2,9	T=-2,9 $p=0,00$ $r=0,71$	T=-2,0 $p=0,02$ $r=0,54$
FFMQ-BR	2,6 \pm 0,5	2,5 \pm 0,5	3,0 \pm 0,5	2,8 \pm 0,6	T=-3,0 $p=0,00$ $r=0,75$	T=-1,9 $p=0,03$ $r=0,49$

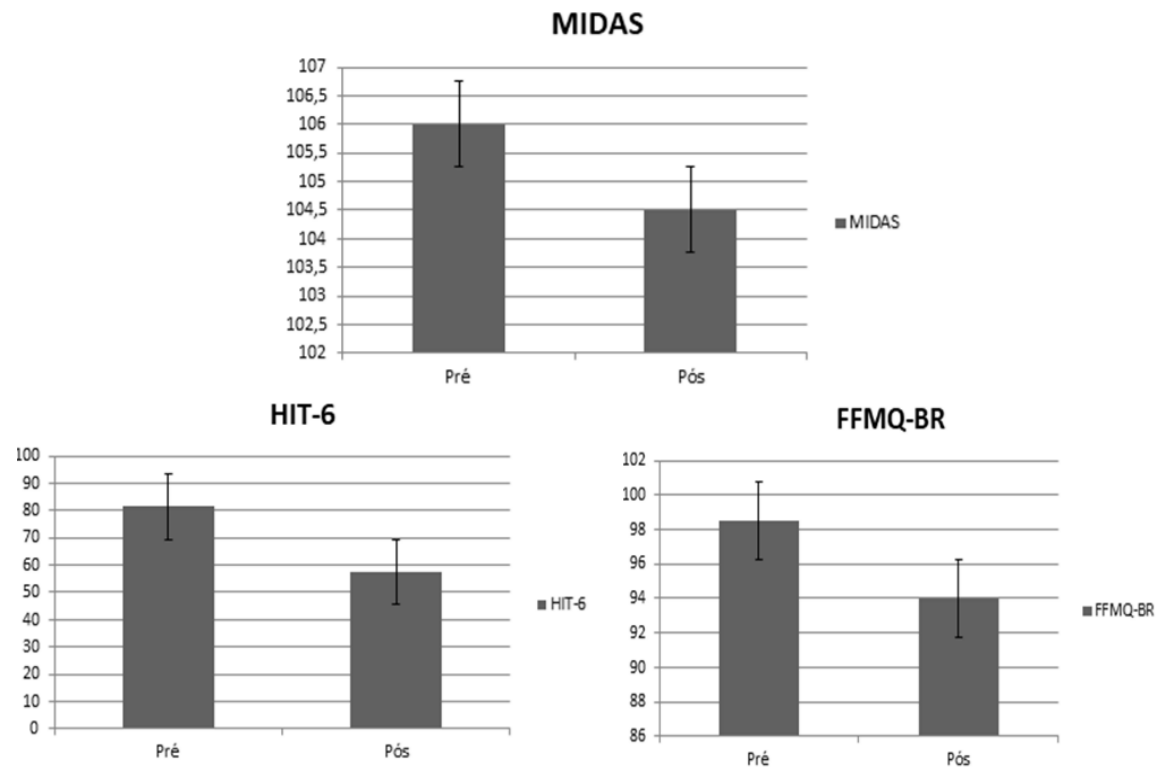
Nota: M: média, DP: desvio-padrão, T: teste dos postos de Wilcoxon, p: significância unilateral, r: tamanho de efeito

Figura 4: Gráficos de linhas representando média \pm erro padrão da média dos três desfechos clínicos na linha de base e no *endpoint* de condições ativas e *sham*



Nota: (A) escores no questionário MIDAS (B) escores no questionário HIT-6 (C) escores no questionário FFMQ-BR

Figura 5: Gráficos de barras representando os escores do Teste de Man-Whitney \pm erro padrão dos três desfechos clínicos na linha de base e no *endpoint* de condições ativas e *sham*



Nota: Escores nos questionários, respectivamente, MIDAS, HIT-6 e FFMQ-BR

4 Discussão

Este ensaio clínico, até onde se sabe, é pioneiro na associação das técnicas ETCC do CPFDL esquerdo e *mindfulness* como intervenção em pacientes migranosos crônicos. Neste estudo, observou-se que o grupo de corrente ativa apresentou melhorias na incapacidade para a realização de atividades da vida diária, no impacto da dor de cabeça e no aumento do nível de atenção plena das participantes. O grupo de estimulação simulada também foi beneficiado, porém com tamanhos de efeito menores do que o de estimulação plena. No entanto, apenas a incapacidade para a realização de atividades da vida diária apresentou diferenças significativas na comparação entre ambos os grupos no pós-tratamento.

Uma possível explicação para a melhoria nos resultados de todos os desfechos no grupo de corrente *sham* seria devido ao efeito das práticas de *mindfulness* que foram realizadas em ambos os grupos. O uso de *mindfulness* como prática terapêutica foi evidenciado em estudos anteriores como seguro e viável em adultos com migrânea crônica,⁴⁰ demonstrando reduzir a incapacidade funcional e o sofrimento relativos à enxaqueca,⁴¹ promovendo maior consciência, desidentificação com o eu, maior otimismo relacionados às sensações e aos sentimentos⁴², diminuindo recidivas por minimizar gatilhos que desencadeiam crises como ansiedade e tensão, aumentando a resiliência ao estresse e a regulação efetiva da frequência cardíaca,³⁴ além de melhorar a percepção da intensidade e qualidade da dor.⁴³ Outra justificativa seria a atuação do efeito placebo que, de acordo com a definição encontrada na literatura, “é o resultado favorável que deriva das expectativas positivas do paciente e não do mecanismo fisiológico do próprio tratamento”.⁴⁴

Este estudo demonstrou-se favorável a hipótese de que a ETCC no CPFDL esquerdo pode ser combinada com a *mindfulness* para efeitos sinérgicos na redução da sintomatologia álgica e na ampliação do nível de atenção plena dos migranosos crônicos, uma vez que os grupos com corrente ativa apresentaram resultados superiores ao de corrente simulada. De acordo com estudos anteriores, tal ocorrência decorre da neuroplasticidade propiciada pela ETCC que amplia a capacidade cerebral de se reorganizar em resposta a outras intervenções clínicas,²⁴ bem como facilita os padrões neurais de atividade em andamento.²⁵ Segundo estudos prévios, ETCC e *mindfulness* parecem ter mecanismos de ação complementares viabilizando a minimização de ruminações, que é um fator causal relevante para a depressão e também um potencial gatilho para crise de enxaqueca.^{27,34} Um ensaio clínico associando ETCC com *mindfulness* em indivíduos saudáveis concluiu que as sessões de meditação são reforçadas positivamente - em qualidade dos níveis de atenção plena - com o uso desta ferramenta de neuromodulação.⁴⁵ No entanto, há um estudo com pacientes etilistas em tratamento que não encontrou evidências do sinergismo entre ETCC e *mindfulness* no que diz respeito à melhoria da sintomatologia desta clínica.³⁷

No presente estudo, todos os participantes foram do sexo feminino. Inicialmente, foi-se pensado em selecionar representantes de ambos os gêneros, no entanto, como a demanda de voluntários foi massiva de mulheres e, pela patologia em avaliação ser predominante neste sexo⁴⁶⁻⁴⁸, optamos por selecionar apenas participantes deste gênero. A influência de fatores hormonais femininos é tida como potencialmente relevante na fisiopatologia da migrânea¹² e esta seleção exclusiva feminina pode ser considerada um fator limitante, já que não se sabe se os resultados da terapêutica em questão no sexo masculino poderiam diferir.

Neste estudo, não excluímos pacientes que estavam recebendo medicação prévia para o controle da dor (apenas analgésicos e/ou anti-inflamatórios não-esteroidais) e não realizamos análises específicas no que diz respeito à quantidade e tipo de fármaco em cada um dos grupos como preditores de desfecho, sendo esta, pois, uma limitação. No entanto, selecionamos participantes em uso de doses estáveis de fármacos para a dor e de quantidade aproximada entre elas por, pelo menos, dois meses antes da intervenção. Também solicitamos a não modificação deste uso no período do tratamento.

A aderência às práticas domiciliares de *mindfulness* foram acompanhadas através do preenchimento de tabelas individuais constando o horário realizado e se houve interrupção com reinício posterior da mesma, conforme orientação prévia. No entanto, algumas participantes alegaram esquecer o preenchimento esporádico de alguns exercícios (máximo de três lacunas de anotação na tabela de quatro participantes), apesar de terem informado realizar a prática nos dias de não registro. Quatro participantes relataram dificuldade nos treinos domiciliares (desconcentração, não encontro de local adequado para ouvir os áudios em casa ou não identificação com a ferramenta), havendo três evasões do estudo por inadaptação ao exercício de *mindfulness*. A ausência dos apontamentos na tabela fornecida pode ser considerada uma limitação, uma vez que dificulta a avaliação da aderência a esta atividade complementar a intervenção associada à ETCC.

Alguns aspectos metodológicos também podem ser considerados limitantes, como o tamanho reduzido dos grupos que pode diminuir o poder estatístico para detectar efeitos menores. Além disso, os sujeitos foram recrutados em um serviço especializado dentro de uma instituição terciária, desta forma podendo não ser representativos da população geral de enxaqueca crônica. Outro ponto seria as limitações de poder da ETCC encontradas na literatura em relação às variáveis intra e interindividuais.⁴⁹⁻⁵⁰ A fim de sistematizar o processo em cada sessão de estimulação, foram adotadas estratégias como a padronização do tamanho do eletrodo e o uso de coordenadas para localizar a região alvo (CPFDL esquerdo).

Apesar da proporção de efeitos adversos terem sido equivalentes em ambos os grupos (tabela 2) e desta ocorrência ter sido compatível ao já referido em literatura semelhante,³⁸⁻³⁹ observou-se 40% a mais de sonolência no grupo de corrente *sham*. Especulamos que o sinergismo

entre ETCC e *mindfulness* no grupo de estimulação plena tenha minimizado a sonolência do grupo de corrente plena, uma vez a literatura demonstra que a combinação de treinamento cognitivo com estimulação cerebral parece ser propícia aos padrões neurais de atividade vigentes associados ao controle e regulação da atenção^{25,51}.

É indicado que estudos futuros avaliem outros parâmetros de estimulação, variando no tipo de equipamento, intensidade e polaridade da estimulação. A aplicação de modelos computacionais (ou seja, modelos que preveem o fluxo de corrente nas áreas-alvo) pode ser útil para refinar o desenho de estudos vindouros, otimizando assim os efeitos da estimulação e fornecendo informações específicas sobre as diferenças interindividuais que podem influenciar nos efeitos da ETCC na enxaqueca. A inclusão de mais três braços no estudo (um apenas com ETCC ativa, outro somente com ETCC *sham* e mais um apenas com a prática de *mindfulness*) pode ser útil para fornecer maior fidedignidade na avaliação do sinergismo da terapêutica combinada e em conclusões mais precisas a cerca do efeito placebo.

Apesar das limitações discutidas, os resultados deste estudo fornecem a primeira evidência terapêutica da ETCC anódica do CPFDL esquerdo associada à *mindfulness* com seus consequentes benefícios analgésicos na sintomatologia clínica e na ampliação do nível de atenção plena dos pacientes com migrânea crônica. Almeja-se que este ensaio clínico seja um incentivo na futura adoção destas ferramentas não farmacológicas nos serviços de saúde pública brasileiro nesta condição clínica, dado o seu baixo custo, fácil aplicabilidade e eficácia dos seus resultados. Também se espera que este estudo estimule a realização de mais pesquisas sobre a interação entre ETCC e o treinamento de *mindfulness* para a redução dos efeitos negativos da migrânea crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. outubro de 2016;388(10053):1545–602.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2017;390(10100):1211–59.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1789–858.

4. Marcus DA. Central nervous system abnormalities in migraine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. outubro de 2003;4(10):1709–15.
5. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cuis allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. fevereiro de 2008;63(2):148–58.
6. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization: Pain. janeiro de 2001;89(2):107–10.
7. Chiapparini L, Ferraro S, Grazzi L, Bussone G. Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci*. junho de 2010;31(S1):19–22.
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*. maio de 2011;31(7):820–8.
9. Shukla R, Sinh M. Migraine: prophylactic treatment. *J Assoc Physicians India*. abril de 2010;58 Suppl:26–9.
10. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *The Lancet Neurology*. março de 2010;9(3):285–98.
11. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. novembro de 2012;52(10):1456–70.
12. Parra CN, Cafferata TA, Sánchez CA, López DE. Revisión Sistemática - Estimulación Transcraneal de Corriente Directa en Migraña Crónica. *Revista Ingeniería Biomédica*. julho de 2015;9(18):109–15.
13. Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. novembro de 2016;56(10):1565–96.
14. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo 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*. fevereiro de 2015;349(1–2):33–9.
15. Peres MFP, Amado DK, Gonçalves AL, Ribeiro R, Pagura JR, Queiroz LP. The need for preventive therapy in primary headaches. *Headache Medicine*. junho de 2011;2(2):46–9.
16. Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Review of Medical Devices*. 4 de maio de 2015;12(3):329–39.
17. Machado S, Velasques B, Cunha M, Basile L, Budde H, Cagy M, et al. Aplicações terapêuticas da estimulação cerebral por corrente contínua na neuroreabilitação clínica. *Rev Neurocienc*. 2009;17(3):298–300.

18. Day MA, Thorn BE, Ward LC, Rubin N, Hickman SD, Scogin F, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study. *The Clinical Journal of Pain*. fevereiro de 2013;1.
19. Gu Q, Hou J-C, Fang X-M. Mindfulness meditation for primary headache pain: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. abril de 2018;131(7):829–38.
20. Badran BW, Austelle CW, Smith NR, Glusman CE, Froeliger B, Garland EL, et al. A double-blind study exploring the use of transcranial direct current stimulation (TDCS) to potentially enhance mindfulness meditation (E-meditation). *Brain Stimulation*. janeiro de 2017;10(1):152–4.
21. Luders E, Toga AW, Lepore N, Gaser C. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: Larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *NeuroImage*. abril de 2009;45(3):672–8.
22. Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Arenaza-Urquijo E, Rauchs G, et al. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study. *Sci Rep*. dezembro de 2017;7(1):10160.
23. Lardone A, Liparoti M, Sorrentino P, Rucco R, Jacini F, Polverino A, et al. Mindfulness meditation is related to long-lasting changes in hippocampal functional topology during resting state: a magnetoencephalography study. *Neural Plasticity*. 18 de dezembro de 2018;2018:1–9.
24. Ahn H, Zhong C, Miao H, Chaoul A, Park L, Yen IH, et al. Efficacy of combining home-based transcranial direct current stimulation with mindfulness-based meditation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience*. dezembro de 2019;70:140–5.
25. Hunter MA, Lieberman G, Coffman BA, Trumbo MC, Armenta ML, Robinson CSH, et al. Mindfulness-based training with transcranial direct current stimulation modulates neuronal resource allocation in working memory: A randomized pilot study with a nonequivalent control group. *Heliyon*. julho de 2018;4(7):e00685.
26. Robinson C, Armenta M, Combs A, Lamphere ML, Garza GJ, Neary J, et al. Modulating affective experience and emotional intelligence with loving kindness meditation and transcranial direct current stimulation: A pilot study. *Social Neuroscience*. 2 de janeiro de 2019;14(1):10–25.
27. Monnard A, Vanderhasselt M-A, Schroder E, Campanella S, Fontaine P, Kornreich C. Treatment of resistant depression: a pilot study assessing the efficacy of a tDCS-mindfulness program compared with a tDCS-relaxation program. *Front Psychiatry*. 23 de outubro de 2019;10:730.
28. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*. 2012;10(1):28–55.
29. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet]. IHS Classification ICHD-3. 2019. Disponível em: <https://ichd-3.org/>

30. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*. maio de 2007;72(4–6):208–14.
31. Fragoso YD. MIDAS (Migraine disability assessment): a valuable tool for workplace identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo Med J*. julho de 2002;120(4):154–1.
32. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. fevereiro de 2011;31(3):357–67.
33. Barros VV de, Kozasa EH, Souza ICW de, Ronzani TM. Validity evidence of the brazilian version of the five facet mindfulness questionnaire (Ffmq). *Psic: Teor e Pesq*. setembro de 2014;30(3):317–27.
34. Azam MA, Katz J, Mohabir V, Ritvo P. Individuals with tension and migraine headaches exhibit increased heart rate variability during post-stress mindfulness meditation practice but a decrease during a post-stress control condition – A randomized, controlled experiment. *International Journal of Psychophysiology*. dezembro de 2016;110:66–74.
35. Howarth A, Riaz M, Perkins-Porras L, Smith JG, Subramaniam J, Copland C, et al. Pilot randomised controlled trial of a brief mindfulness-based intervention for those with persistent pain. *J Behav Med*. dezembro de 2019;42(6):999–1014.
36. Andrade SM, Fernández-Calvo B, Boggio PS, de Oliveira EA, Gomes LF, Pinheiro Júnior JEG, et al. Neurostimulation for cognitive rehabilitation in stroke (Neurocog): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. dezembro de 2015;16(1):435.
37. Witkiewitz K, Stein ER, Votaw VR, Wilson AD, Roos CR, Gallegos SJ, et al. Mindfulness-based relapse prevention and transcranial direct current stimulation to reduce heavy drinking: a double-blind sham-controlled randomized trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 9 de maio de 2019;acer.14053.
38. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2017;378:225–32.
39. Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, Delussi M, Invitto S, de Tommaso M. Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*. julho de 2016;626:149–57.
40. Wells RE, Burch R, Paulsen RH, Wayne PM, Houle TT, Loder E. Meditation for migraines: a pilot randomized controlled trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. outubro de 2014;54(9):1484–95.
41. Smitherman TA, Wells RE, Ford SG. Emerging behavioral treatments for migraine. *Curr Pain Headache Rep*. abril de 2015;19(4):13.

42. Feuille M, Pargament K. Pain, mindfulness, and spirituality: A randomized controlled trial comparing effects of mindfulness and relaxation on pain-related outcomes in migraineurs. *J Health Psychol.* agosto de 2015;20(8):1090–106.
43. Bakhshani NM, Amirani A, Amirifard H, Shahrakipoor M. The effectiveness of mindfulness-based stress reduction on perceived pain intensity and quality of life in patients with chronic headache. *GJHS.* 6 de agosto de 2015;8(4):142.
44. Teixeira M. Placebo, um mal-estar para a medicina: notícias recentes. *Rev latinoam psicopatol fundam.* dezembro de 2008;11(4):653–60.
45. Badran BW, Austelle CW, Smith NR, Glusman CE, Froeliger B, Garland EL, et al. A double-blind study exploring the use of transcranial direct current stimulation (TDCS) to potentially enhance mindfulness meditation (E-meditation). *Brain Stimulation.* janeiro de 2017;10(1):152–4.
46. Cauás M, Lima M, Lago C, Ponzi E, Oliveira D, Valença M. Migraine and tension-type headache: a few historical aspects. *Headache Medicine.* março de 2010;1(1):29–33.
47. Domingues RB, Cezar PB, Schmidt Filho J, Moraes Filho MN de, Pinheiro MN, Marchiori JG, et al. Prevalence and impact of headache and migraine among Brazilian Tupiniquim natives. *Arq Neuro-Psiquiatr.* junho de 2009;67(2b):413–5.
48. Queiroz L, Peres M, Piovesan E, Kowacs F, Ciciarelli M, Souza J, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia.* junho de 2009;29(6):642–9.
49. Cunningham DA, Varnerin N, Machado A, Bonnett C, Janini D, Roelle S, et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *RNN.* 20 de outubro de 2015;33(6):911–26.
50. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (TDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci.* março de 2008;27(5):1292–300.
51. Clark VP, Parasuraman R. Neuroenhancement: Enhancing brain and mind in health and in disease. *NeuroImage.* janeiro de 2014;85:889–94.

CONCLUSÃO

Partindo dos objetivos de revisar os estudos disponíveis na literatura que utilizaram ETCC na profilaxia dolorosa da migrânea e de comparar os resultados clínicos específicos desta estimulação nos seus principais alvos corticais (M1, V1 e CPFDL), chegamos à conclusão que tal ferramenta está sendo reconhecida como promissora na terapêutica não farmacológica da migrânea. A análise dos artigos selecionados no *scoping review* demonstrou supremacia dos pontos de estimulação CPFDL no que diz respeito à diminuição da intensidade da dor e do V1 quanto à redução na frequência das crises nesta condição, embora tais achados ainda sejam insuficientes para indicar qual dos três alvos corticais da ETCC apresenta hegemonia na melhora sintomatológica global da enxaqueca.

O ensaio clínico piloto controlado e randomizado que associou ETCC à *mindfulness* na migrânea crônica demonstrou os melhores resultados em todos os desfechos do grupo ETCC ativa e *mindfulness* após a intervenção concluída. O grupo *sham* e *mindfulness* também evidenciou melhorias, porém com tamanhos de efeito menores se comparado ao grupo ativo. A única diferença significativa da análise intergrupos foi o pós-tratamento do desfecho equivalente ao impacto na realização de atividades cotidianas (questionário HIT-6), evidenciando diferença significativa deste aspecto no grupo de corrente plena comparado ao de corrente simulada. Os resultados deste estudo fornecem a primeira evidência terapêutica da ETCC anódica do CPFDL esquerdo associada à *mindfulness* com seus consequentes benefícios analgésicos na sintomatologia clínica e na ampliação do nível de atenção plena dos pacientes com migrânea crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, Delussi M, Invitto S, de Tommaso M. Effects of the primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*. julho de 2016;626:149–57.
2. 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*. maio de 2011;31(7):820–8.
3. Viganò A, D'Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (TdcS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 11 de março de 2013;14(1):23.
4. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo 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*. fevereiro de 2015;349(1–2):33–9.
5. Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, et al. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2015;354(1–2):103–9.
6. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. agosto de 2012;95(8):1003–12.
7. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Thinkhamrop B, Auvichayapat N. Transcranial Direct Current Stimulation on Prophylactic Treatment in Migraine Patients, an Open-Label Pilot Study. *Srinagarind Med J*. 2012;27(1):49–57.
8. DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, et al. TdcS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. setembro de 2012;52(8):1283–95.
9. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (TdcS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports*. agosto de 2017;69(4):714–21.
10. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. julho de 2017;378:225–32.
11. Day MA, Thorn BE, Ward LC, Rubin N, Hickman SD, Scogin F, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study. *The Clinical Journal of Pain*. fevereiro de 2013;1.

12. Gu Q, Hou J-C, Fang X-M. Mindfulness meditation for primary headache pain: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. abril de 2018;131(7):829–38.
13. Badran BW, Austelle CW, Smith NR, Glusman CE, Froeliger B, Garland EL, et al. A double-blind study exploring the use of transcranial direct current stimulation (TDCS) to potentially enhance mindfulness meditation (E-meditation). *Brain Stimulation*. janeiro de 2017;10(1):152–4.
14. Ahn H, Zhong C, Miao H, Chaoul A, Park L, Yen IH, et al. Efficacy of combining home-based transcranial direct current stimulation with mindfulness-based meditation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience*. dezembro de 2019;70:140–5.
15. Hunter MA, Lieberman G, Coffman BA, Trumbo MC, Armenta ML, Robinson CSH, et al. Mindfulness-based training with transcranial direct current stimulation modulates neuronal resource allocation in working memory: A randomized pilot study with a nonequivalent control group. *Heliyon*. julho de 2018;4(7):e00685
16. Azam MA, Katz J, Mohabir V, Ritvo P. Individuals with tension and migraine headaches exhibit increased heart rate variability during post-stress mindfulness meditation practice but a decrease during a post-stress control condition – A randomized, controlled experiment. *International Journal of Psychophysiology*. dezembro de 2016;110:66–74.
17. Howarth A, Riaz M, Perkins-Porras L, Smith JG, Subramaniam J, Copland C, et al. Pilot randomised controlled trial of a brief mindfulness-based intervention for those with persistent pain. *J Behav Med*. dezembro de 2019;42(6):999–1014.
18. Andrade SM, Fernández-Calvo B, Boggio PS, de Oliveira EA, Gomes LF, Pinheiro Júnior JEG, et al. Neurostimulation for cognitive rehabilitation in stroke (NeuroCog): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. dezembro de 2015;16(1):435.
19. Witkiewitz K, Stein ER, Votaw VR, Wilson AD, Roos CR, Gallegos SJ, et al. Mindfulness-based relapse prevention and transcranial direct current stimulation to reduce heavy drinking: a double-blind sham-controlled randomized trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 9 de maio de 2019;acer.14053.
20. Cunningham DA, Varnerin N, Machado A, Bonnett C, Janini D, Roelle S, et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: A proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. *RNN*. 20 de outubro de 2015;33(6):911–26.
21. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (TDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*. março de 2008;27(5):1292–300.
22. , on behalf of the CONSORT-SPI Group, Grant S, Mayo-Wilson E, Montgomery P, Macdonald G, Michie S, et al. CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials*. dezembro de 2018;19(1):406.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



APRESENTAÇÃO: Este texto pode eventualmente apresentar palavras ou frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos para que possamos esclarecer suas dúvidas. Esta pesquisa trata-se da análise da sintomatologia álgica após eletroestimulação transcraniana por corrente contínua e técnicas de *mindfulness* no paciente portador de enxaqueca crônica e está sendo desenvolvida pela mestrandia Luana Dias Santiago Pimenta sob orientação da Prof. Dra. Suellen Marinho Andrade e coorientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Serramo López vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB (PPGNeC / UFPB).

TÍTULO DA PESQUISA: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada à *Mindfulness* na profilaxia da Migrânea Crônica

OBJETIVOS: Avaliar se há uma redução do quadro sintomatológico da migrânea crônica com o uso da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua simultaneamente à realização prática de *mindfulness*.

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (há quanto tempo tem os sintomas, como descobriu, se há doenças pregressas, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua) tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas de dor crônica. Também terá oportunidade de conhecer e praticar *mindfulness*, que é uma técnica que auxilia na autorregulação das emoções e na consciência atencional ao momento presente. Esta prática poderá trazer benefícios tanto físicos quanto psicológicos, segundo evidências científicas.

Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo serão estimulados com o aparelho mencionado acima e, concomitantemente, ouvirão os áudios de *mindfulness* por vinte minutos, em um total de doze sessões, com encontros pré-estabelecidos três vezes por semana. Além disso, será disponibilizada a gravação ouvida na semana para que possa ser escutada em outros momentos nas atividades diárias a fim de se obter maiores benefícios pelo cultivo da prática de *mindfulness*. Serão feitos três testes escritos (ou lidos) com questões para você responder a cerca de como você sente

que a sua vida está e quais as dificuldades com a realização de atividades no seu dia a dia. Você poderá receber estimulação ativa ou simulada, estando alguns aparelhos ligados e outros desligados, mas não poderá saber qual receberá durante a intervenção, apenas o pesquisador. Ao final, você saberá se recebeu ou não a corrente ativa e, se você tiver recebido corrente simulada, será convidado a receber o tratamento real, de maneira igualitária aos outros participantes.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. O aparelho usado gera uma corrente de intensidade muito baixa (2mA), quase não se percebe, e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma ideia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por quatro pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a quatro pilhas pequenas por vinte minutos. Os riscos mínimos são de queixas como formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a sessão. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Já quanto aos áudios de *mindfulness*, não existem efeitos adversos relevantes conhecidos, apesar de nem todas as pessoas se adaptarem a esta prática. Além disso, participar das avaliações e reavaliações através dos questionários pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofrem com a enxaqueca crônica. Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você.

RESSARCIMENTO: Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. A participação será de livre e espontânea vontade e caso haja algum custo financeiro adicional referente à participação na pesquisa será feito o devido ressarcimento.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no Departamento de Fisioterapia da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética. Para tanto, solicitamos, além de sua participação voluntária durante a pesquisa, sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação e intervenção, seu nome será mantido em sigilo.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com: Luana Dias Santiago Pimenta ou com os professores Dra. Suellen Marinho Andrade e Dr. Luiz Carlos Serramo López vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB (PPGNeC / UFPB).

Contatos:

- (83) 99931-3245, luana.ped@hotmail.com
- (83) 98604-6032, suellenandrade@gmail.com
- (83) 99937-6226, lcslopez@yahoo.com

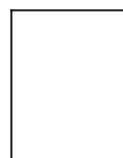
“Este projeto de pesquisa está identificado no Comitê de Ética em Pesquisa / CCS / UFPB por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de nº 97357518.1.0000.5188”

Contatos: (83) 3216 7791, comitedeetica@ccs.ufpb.br

Eu, _____, declaro estar ciente
e informado(a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados
acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar) Polegar Direito



Assinatura da Testemunha

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE colocando suas assinaturas na última página do referido Termo.

APÊNDICE B

REGISTRO DAS PRÁTICAS DE MINDFULNESS

Instruções:

- Considerar a primeira semana como “Semana 1”, a segunda como “Semana 2”, a terceira como “Semana 3” e a quarta como “Semana 4”,
 - Colocar o horário em que iniciou a prática (por exemplo: 10:00h),
- Considerar que fez por completo se ouviu todo o áudio guiado e colocar um “x” no sim ou no não,
- Caso seja o dia do tratamento, considerar o horário da prática o momento da intervenção,
- Entregar este documento ao final de uma semana de iniciados os registros e iniciar o próximo até concluir a quarta semana,

Semana ____

Dia	Horário da prática	Fez por completo?
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não
Data __/__/__		Sim
		Não

Nome: _____

Data: _____

ANEXO A

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE POR ENXAQUECA (*Migraine Disability Assessment Questionnaire, MIDAS*)

Instruções:

- Responda as seguintes questões sobre TODAS as dores de cabeça que você tenha tido durante os últimos três meses (90 dias).
- Escreva zero “0” se você não teve aquela atividade durante os últimos três meses.
- Lembre-se de considerar os últimos 90 dias consecutivos.

1. Quantos dias de trabalho você perdeu nos últimos **três meses (90 dias)** por causa de suas dores de cabeça?

(número de dias)

2. Em quantos dias dos últimos **três meses (90 dias)** você observou que seu rendimento no trabalho ou na escola estava reduzido pela metade ou mais devido às suas dores de cabeça? (não inclua os dias que você contou na Questão 1, onde dia de trabalho ou de aula foi perdido).

(número de dias)

3. Em quantos dias dos últimos **três meses (90 dias)** você não foi capaz de executar o trabalho de casa por causa de suas dores de cabeça?

(número de dias)

4. Em quantos dias dos últimos **três meses (90 dias)** seu rendimento no trabalho de casa foi reduzido pela metade ou mais devido às suas dores de cabeça? (não inclua os dias que você contou na Questão 3, onde você não pôde fazer o trabalho de casa).

(número de dias)

5. Em quantos dias dos últimos **três meses (90 dias)** você perdeu atividades familiares, sociais ou de lazer por causa das suas dores de cabeça?

(número de dias)

6. Em quantos dias dos últimos **três meses (90 dias)** você teve dor de cabeça? (se a dor durou mais que um dia, conte cada um dos dias).

(número de dias)

7. Em uma **escala de 0 a 10**, em média qual a intensidade da dor destas dores de cabeça? (0 = nenhuma dor; 10 = dor máxima possível).

(nota)

ANEXO B

TESTE DO IMPACTO DA DOR DE CABEÇA (Headache Impact Test, HIT-6)

Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça.

Instruções: Para cada pergunta, por favor, marque um "X" no quadrado que corresponde a sua resposta na folha do gabarito.

1. Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

2. Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos, ou atividades sociais?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

3. Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

4. Durante as últimas quatro semanas, com que frequência você se sentiu cansado(a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

5. Durante as últimas quatro semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais aguentando ou se sentiu irritado(a) por causa de suas dores de cabeça ?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

6. Durante as últimas quatro semanas, com que frequência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?

A. Nunca ☐ B. Raramente ☐ C. As vezes ☐ D. Com muita frequência ☐ E. Sempre ☐

ANEXO C

QUESTIONÁRIO DAS CINCO FACETAS DE MINDFULNESS (Five Facet Mindfulness Questionnaire, FFMQ-BR)

Instrução

Por favor, circule a resposta que melhor descreva a frequência com que as sentenças são verdadeiras para você.

		<i>Nunca ou raramente verdadeiro</i>	<i>Às vezes verdadeiro</i>	<i>Não tenho certeza</i>	<i>Normalmente verdadeiro</i>	<i>Quase sempre ou sempre verdadeiro</i>
1	Quando estou caminhando, eu deliberadamente percebo as sensações do meu corpo em movimento.	1	2	3	4	5
2	Sou bom para encontrar palavras que descrevam os meus sentimentos.	1	2	3	4	5
3	Eu me critico por ter emoções irracionais ou inapropriadas.	1	2	3	4	5
4	Eu percebo meus sentimentos e emoções sem ter que reagir a eles.	1	2	3	4	5
5	Quando faço algo, minha mente voa e me distraio facilmente.	1	2	3	4	5
6	Quando eu tomo banho, eu fico alerta às sensações da água no meu corpo.	1	2	3	4	5
7	Eu consigo facilmente descrever minhas crenças, opiniões e expectativas em palavras.	1	2	3	4	5
8	Eu não presto atenção no que faço porque fico sonhando acordado, preocupado com outras coisas ou distraído.	1	2	3	4	5
9	Eu observo meus sentimentos sem me perder neles.	1	2	3	4	5
10	Eu digo a mim mesmo que eu não deveria me sentir da forma como estou me sentindo.	1	2	3	4	5
11	Eu percebo como a comida e a bebida afetam meus pensamentos, sensações corporais e emoções.	1	2	3	4	5
12	É difícil para mim encontrar palavras para descrever o que estou pensando.	1	2	3	4	5
13	Eu me distraio facilmente.	1	2	3	4	5
14	Eu acredito que alguns dos meus pensamentos são maus ou anormais e eu não deveria pensar daquela forma.	1	2	3	4	5
15	Eu presto atenção em sensações, tais como o vento em meus cabelos ou o sol no meu rosto.	1	2	3	4	5
16	Eu tenho problemas para encontrar as palavras certas para expressar como me sinto sobre as coisas.	1	2	3	4	5
17	Eu faço julgamentos sobre se meus pensamentos são bons ou maus.	1	2	3	4	5
18	Eu acho difícil permanecer focado no que está acontecendo no momento presente.	1	2	3	4	5
19	Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu “dou um passo atrás” e tomo consciência do pensamento ou imagem sem ser levado por eles.	1	2	3	4	5
20	Eu presto atenção aos sons, tais como o tic	1	2	3	4	5

	tac do relógio, o canto dos pássaros ou dos carros passando.					
21	Em situações difíceis, eu consigo fazer uma pausa, sem reagir imediatamente.	1	2	3	4	5
22	Quando tenho uma sensação no meu corpo, é difícil para mim descrevê-la porque não consigo encontrar as palavras certas.	1	2	3	4	5
23	Parece que eu estou “funcionando no piloto automático” sem muita consciência do que estou fazendo.	1	2	3	4	5
24	Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu me sinto calmo logo depois.	1	2	3	4	5
25	Eu digo a mim mesmo que eu não deveria pensar da forma como estou pensando.	1	2	3	4	5
26	Eu percebo o cheiro e o aroma das coisas.	1	2	3	4	5
27	Mesmo quando me sinto terrivelmente aborrecido, consigo encontrar uma maneira de me expressar em palavras.	1	2	3	4	5
28	Eu realizo atividades apressadamente sem estar realmente atento a elas.	1	2	3	4	5
29	Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos aflitivos, eu sou capaz de apenas notá-los, sem reagir a eles.	1	2	3	4	5
30	Eu acho que algumas das minhas emoções são más ou inapropriadas e eu não deveria senti-las.	1	2	3	4	5
31	Eu percebo elementos visuais na arte ou na natureza tais como: cores, formatos, texturas ou padrões de luz e sombra.	1	2	3	4	5
32	Minha tendência natural é colocar minhas experiências em palavras.	1	2	3	4	5
33	Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos ruins, eu apenas os percebo e os deixo ir.	1	2	3	4	5
34	Eu realizo tarefas automaticamente, sem prestar atenção no que estou fazendo.	1	2	3	4	5
35	Normalmente quando tenho pensamentos ruins ou imagens estressantes, eu me julgo como bom ou mau, dependendo do tipo de imagens ou pensamentos.	1	2	3	4	5
36	Eu presto atenção em como minhas emoções afetam meus pensamentos e comportamento.	1	2	3	4	5
37	Normalmente eu consigo descrever detalhadamente como me sinto no momento presente.	1	2	3	4	5
38	Eu me pego fazendo coisas sem prestar atenção a elas.	1	2	3	4	5
39	Eu me reprovo quando tenho ideias irracionais.	1	2	3	4	5