



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

---

**SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA**

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO CÓRTEX  
VISUAL DE PACIENTES COM MIGRÂNEA: REPERCUSSÕES CLÍNICAS E  
NEUROFISIOLÓGICAS**

**RECIFE | 2014**

**SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA**

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO CÓRTEX  
VISUAL DE PACIENTES COM MIGRÂNEA: REPERCUSSÕES CLÍNICAS E  
NEUROFISIOLÓGICAS**

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

**Linha de Pesquisa:** instrumentação e intervenção fisioterapêutica

**Orientadora:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kátia Karina do Monte Silva

**Coorientadora:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniella Araújo de Oliveira

**RECIFE | 2014**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

R672e Rocha, Sérgio Henrique de Souza.  
Estimulação transcraniana por corrente contínua no córtex visual de  
pacientes com migrânea: repercussões clínicas e neurofisiológicas /  
Sérgio Henrique de Souza Rocha. – Recife: O autor, 2014.  
70 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,  
CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, 2014.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estimulação elétrica. 2. Enxaqueca com aura. 3. Enxaqueca sem  
aura. 4. Dor. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2014-029)

**“ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO CÓRTEX VISUAL DE PACIENTES COM MIGRÂNEA: REPERCUSSÕES CLÍNICAS E NEUROFISIOLÓGICAS”.**

**SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA**

**APROVADA EM: 20/02/2014**

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. KÁTIA KARINA DO MONTE SILVA**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ARMÊLE DORNELAS DE ANDRADE – FISIOTERAPIA / UFPE**

---

**PROF<sup>o</sup>. DR. MARCELO MORAES VALENÇA – NEUROPSIQUIATRIA / UFPE**

---

**PROF<sup>o</sup>. DR. WOLNEI CAUMO – FARMACOLOGIA / UFRS**

**Visto e permitida à impressão**

---

**Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE**

*“Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”*

*Charles Chaplin*

## AGRADECIMENTOS

A Deus e à espiritualidade amiga por me fortalecer a cada barreira e não me permitir deslumbrar frente às vitórias.

Àqueles que me conceberam, meus amados pais, Juraci Rocha e Nivaldo Rocha. Ela pela força, parceria, amizade e por me mostrar que em certos momentos o mundo precisa ser visto com o coração. Ele pela “disposição”, não física, mas espiritual e pela vontade de ajudar e se colocar sempre disponível, apesar de calado. A ambos pelas renúncias para poder fazer de mim um ser humano melhor.

À minha querida vó, dona Bina, a qual tenho um carinho imenso, que sempre declarei o meu maior amor e respeito e que apesar da distância, ela não sai do meu coração nem eu do dela.

Aos meus irmãos, Ricardo e Marcello e as minhas irmãs Daniele e Bárbara, por me mostrarem que não estou só nesta vida, mesmo quando eu teimo em querer encarar tudo sozinho. Cada um do seu jeito e com sua importância, tem um espaço especial no meu coração e na minha vida.

Às minhas tias queridas, Nice, Verônica, Norma, Nadja e Nadeje e aos meus amados tios, Nilson, Robson e Nilton (*in memoriam*). Sei que tudo o que tenho e sou é graças a um pouco da experiência compartilhada de cada um (a) de vocês.

Às primas e aos primos, que são como irmãos (ãs), apesar da distância. Obrigada pelas melhores lembranças de infância e pelo companheirismo.

A Virginea Mesquita, que foi muito mais que uma namorada/noiva, uma amiga e companheira que me incentivou em todos os momentos difíceis e esteve ao meu lado desde a graduação. Foram pouco mais que 7 anos juntos até nossos caminhos se desentrelaçarem, crescemos apoiando um ao outro e espero que assim permaneçamos mesmo separados. Sem você toda a trajetória teria sido mais difícil. Meus sinceros agradecimentos a você.

À minha orientadora, chefe, amiga, Kátia Monte-Silva, obrigado por acreditar no meu potencial, pelas oportunidades que me deu, pela transferência de tantos conhecimentos, por compreender os meus momentos de dificuldades e por toda a dedicação, esta última muitas vezes excessiva. Nenhum obrigado vai ser capaz de medir o quanto sou grato a ti. Muito mais que um sentimento de um aluno e professor, tenho um carinho imenso, um respeito incomensurável, não digo de mãe e filho, mas carinho de irmão.

À minha coorientadora, Daniella Araújo, obrigado por aceitar meu convite e por dividir experiências comigo, principalmente de docência. Serei eternamente grato por todos os seus conselhos.

Aos amigos da época do Atual, Paulo Vitor, João Vitor, Gustavo Amaral, Adriano Souto, Renato Félix e tantos outros, obrigado por fazer da minha vida um constante sorriso, pela adolescência repleta de alegria e por permanecerem junto a mim o longo de todos estes anos.

Aos queridos fisioterapeutas da turma 75 da UFPE, em especial Amanda Estelita, Evelyn Siqueira, Marina Bessi, Rafael Xavier, Talita Lins, pelos melhores anos de faculdade e pela amizade sincera.

À Camilla Bello, a maguinha, e a Marcelo Tiberius, o papafigo, nossa amizade é a prova que o acaso nos revela belas surpresas e que nenhuma barreira é capaz de nos afastar.

Aos colegas da turma de mestrado, superar o primeiro ano de forma tão descontraída não teria sido possível sem vocês.

À família LANA, nestes últimos anos, vocês fizeram o meu dia-a-dia ser doce e alegre e o LANA ser minha 2ª ou 1ª casa. Obrigado à Lorena, e Camilla pela ajuda nas coletas, vocês foram meus braços, direito e esquerdo, sem vocês essa dissertação não teria sido possível.. Agradeço à Adriana Ribeiro, Adriana Baltar, Deborah Marques, Maíra Souza e a minha eterna parceira de labuta Águida Foerster pelas infinitas ajudas, acadêmicas e pessoais, ao longo destes últimos anos. Não posso deixar de falar das amizades que construir no LANA que espero levar para toda a vida, além das pessoas já citadas, principalmente Marina Mello e Priscila Borba.

Aos mestres que tive ao longo da minha vida, obrigada pelos conhecimentos transmitidos com tanto amor e carinho, talvez por isso tenha escolhido a carreira acadêmica para minha vida.

Às professoras Daniela Cunha e Andrea Lemos e ao professor Marcelo Cairrão, obrigado pelas sugestões e críticas construtivas.

À Niede Melo e Maria Carolina Henriques (Carol), por toda a paciência nas muitas vezes que cheguei pedindo ajuda na secretaria. Bem como, aos demais funcionários do Departamento de Fisioterapia da UFPE.

Aos voluntários desta pesquisa, sem vocês ela não teria se concretizado.

A todos que um dia passaram na minha vida e por motivos mil não permaneceram, tenham certeza que de algum forma vocês me fizeram ser uma pessoa melhor.

À FACEPE por me conceder uma bolsa de estudo que custeou minhas despesas ao longo do mestrado.

## RESUMO

A migrânea gera grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes. Apesar da fisiopatologia não está completamente elucidada, sugere-se que alterações na atividade neuronal do córtex occipital podem ser um dos responsáveis por desencadear a enxaqueca. O estudo teve o objetivo de comparar a excitabilidade do córtex visual de pacientes migranosos, com ou sem aura no período entre as crises, com a de sujeitos saudáveis; modular a excitabilidade cortical de pacientes migranosos com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e observar suas repercussões clínicas e neurofisiológicas. O presente estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira, um estudo de corte transversal foi conduzido para comparar a excitabilidade do córtex visual de 23 migranosos (11 com aura e 12 sem aura) com a de 11 indivíduos saudáveis. Na segunda etapa, foi realizado um ensaio clínico piloto, randomizado, controlado e duplo cego, com 15 migranosos distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupo experimental (n=10), submetido a 12 sessões de ETCC catódica sobre o córtex visual; e grupo controle (n=5), submetido a 12 sessões de ETCC *sham* (fictícia). O diário de cefaleia foi aplicado antes, durante e após o tratamento e analisado como medida de desfecho primário. Como indicador do nível de excitabilidade cortical, o limiar de fosfeno induzido pela estimulação magnética transcraniana no córtex visual foi realizado antes e após cada sessão e analisado como medida de desfecho secundário. Na primeira etapa do estudo, o teste Anova *one-way* revelou maior nível de excitabilidade cortical entre os migranosos (com e sem *aura*) e os voluntários saudáveis. Não foi observado diferença na comparação entre os migranosos com e sem *aura*. Na segunda etapa, o teste de Friedman indicou uma diminuição significativa após as sessões de ETCC nos dias relatados com migrânea, no uso de medicamentos e na duração das crises apenas no grupo experimental. A análise do limiar de fosfeno não indicou alterações significativa na excitabilidade cortical após as sessões de ETCC catódica. Os achados das duas etapas do estudo revelaram que o córtex visual de pacientes migranosos é mais excitável do que a de indivíduos saudáveis e sugere que a ETCC inibitória pode ser utilizada como método de tratamento profilático da migrânea.

Palavras-chave: Estimulação elétrica. Enxaqueca com *aura*. Enxaqueca sem *aura*. Dor

## **ABSTRACT**

Migraine, common primary headache, generates large socioeconomic impact and in the quality of life of patients. Although the pathophysiology is not completely understood, it is suggested that changes in neuronal activity in the occipital cortex may be one of those responsible for triggering migraine. To compare excitability of visual cortex in migraine patients with or without aura during interictal period, with healthy subjects; to modulate cortical excitability in migraine patients with transcranial direct current stimulation (tDCS) and observe their clinical and neurophysiological effects. The study was divided into two steps, in step 1, a cross-sectional study was conducted to compare cortical excitability of 23 migraineurs (11 with aura and 12 without aura) with 11 healthy. In step 2, was performed a double blinded, randomized proof-of-concept clinical trial with 19 migraineurs, randomly divided into 2 groups: experimental (n=10) underwent 12 sessions of cathodal tDCS over visual cortex; and control (n=9), underwent 12 sessions of sham tDCS. The headache diary was applied before, during and after treatment and was analyzed as primary outcome measure. As an indicator of the level of cortical excitability, phosphene threshold (PT) induced by transcranial magnetic stimulation in visual cortex was performed before and after each tDCS session and was analyzed as secondary outcome measure. In step 1 Anova one-way test showed significant difference in cortical excitability between migraineurs (with and without aura) and healthy volunteers. There was no difference in the comparison between migraineurs with and without aura. For step 2, Friedman test indicated a significant decrease in number of migraine-related days, painkiller intake and duration of each single attack just in experimental group. The analysis of phosphene threshold indicated no significant difference in cortical excitability after tDCS sessions. The findings of two steps of study revealed that visual cortex of migraine patients are more excitable than healthy volunteers and suggest that inhibitory tDCS can be used as a method for prophylactic treatment of migraine.

Keywords: Electric stimulation. Migraine with aura. Migraine without aura. Pain

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

AMPA	<i>2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl)propanoic acid</i>
AMPP	<i>American migraine prevalence and prevention</i>
cm <sup>2</sup>	centímetros quadrados
Cz	vertex
EEG	eletroencefalografia
EMT	estimulação magnética transcraniana
EMT-p	estimulação magnética transcraniana de pulso único
EMTr	estimulação magnética transcraniana repetitiva
ETCC	estimulação transcraniana por corrente contínua
Ex	Exemplo
<i>ICHD-II</i>	<i>International classification of headache disorders</i>
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LF	limiar de fosfeno
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
mA	Miliampére
Min	Minuto
M1	córtex motor primário
NMDA	N-metil D-Aspartato
OMS	Organização mundial de saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
V1	córtex visual

**REVISÃO DE LITERATURA**

Tabela 1. Critérios de diagnóstico *ICHD-II*.....13

Tabela 2. Parâmetros da estimulação transcraniana por corrente contínua em estudos que a utilizaram no tratamento da migrânea.....22

**RESULTADOS**

Table 1. Demographic data and baseline clinical characteristics.....45

Table 2. Results of headache diary.....48

---

**REVISÃO DE LITERATURA**

Figura 1. Efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) anódica e catódica em áreas distintas do córtex cerebral sobre a excitabilidade cortical.....18

Figura 2. Efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em tempos distintos.....19

**MÉTODOS**

Figura 3. Delineamento metodológico do estudo.....28

Figura 4. Avaliação do limiar do fosfeno.....30

Figura 5. Cenário da estimulação transcraniana por corrente contínua.....32

**RESULTADOS:**

Figure 1. Flow diagram of the trial.....46

Figure 2. Results of phosphene threshold.....47

Figure 3. Results of individual phosphene threshold.....49

## SUMÁRIO

---

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
3.1. MIGRÂNEA .....	15
3.2. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) .....	19
3.3. AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL.....	25
<b>4. HIPÓTESE DO ESTUDO</b> .....	<b>25</b>
4.1. HIPÓTESE DA PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO .....	25
4.2. HIPÓTESE DA SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO.....	26
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
5.1. OBJETIVO DA PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO .....	26
5.2. OBJETIVO DA SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO .....	26
<b>6. MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
6.1. DESENHO DO ESTUDO.....	27
6.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	27
6.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	27
6.4. POPULAÇÃO/AMOSTRA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	27
6.5. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	28
6.6. ETAPAS DO ESTUDO.....	28
6.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	33
<b>7. RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
7.1. ARTIGO ORIGINAL.....	33
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>64</b>
<b>ANEXO I</b> .....	<b>67</b>
<b>ANEXO II</b> .....	<b>68</b>
<b>ANEXO III</b> .....	<b>69</b>
<b>ANEXO IV</b> .....	<b>70</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está vinculada a linha de pesquisa “estudo da aplicabilidade de técnicas de estimulação cerebral na reabilitação de pacientes neurológicos” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados nesta linha de pesquisa têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes com disfunções neurológicas e (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia. A presente dissertação enquadra-se no segundo tópico, já que se propôs a verificar a influência da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na intensidade da dor, frequência de crises, duração das crises e número de medicamentos ingeridos durante as crises de enxaqueca em pacientes com migrânea.

Os dados obtidos com este estudo resultaram em algumas contribuições científicas, como: (i) apresentação de dois pôsteres no IV Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/ Setembro 2012) (ANEXO I e II) e um pôster no XXI Simpósio sobre o cérebro da UFPE (Recife/Outubro 2013) (ANEXO III); e (ii) elaboração de um artigo original intitulado “Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: a proof-of-concept clinical trial” a ser submetido ao *European Journal of Neuroscience* (qualis A1 para área 21 da CAPES).

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Fisioterapia da UFPE para elaboração da dissertação, no presente exemplar os resultados são apresentados no formato de artigo original.

## 2. INTRODUÇÃO

Considerada uma doença crônica, multifatorial e de caráter neurovascular, a migrânea manifesta-se através de ataques recorrentes de dores de cabeça que promovem inaptidão e disfunção do sistema nervoso autônomo (FERRARI, 1998). A doença é caracterizada por ser tipicamente pulsátil e unilateral, associada a queixas gastrointestinais, intolerância aos estímulos sensoriais, visuais ou sonoros.

A enxaqueca, classificada como uma cefaleia primária (ICHD-II, 2004), foi classificada como a terceira doença mais prevalente e a sétima maior causa específica de incapacidade no mundo (VOS *et al.*, 2013), atingindo cerca de 18% das mulheres e 6% dos homens (LIPTON *et al.*, 2001). Apesar da alta prevalência e de progressos notáveis no estudo da etiopatogenia da doença (ASHKENAZI & SILBERSTEIN, 2003), a fisiopatologia da enxaqueca está longe de ser esclarecida (AMBROSINI & SCHOENEN, 2003). Até então, é amplamente aceitável que a excitabilidade anormal do córtex occipital parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da doença, no entanto, não é claro se os sintomas de enxaqueca são resultado de uma hiper (AURORA *et al.*, 1998; BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009) ou uma hipoexcitabilidade do córtex (BRIGHINA *et al.*, 2002; BOHOTIN *et al.*, 2003). A identificação de tratamentos mais eficientes no controle da migrânea depende da compreensão desses mecanismos fisiopatológicos.

Atualmente, as estratégias terapêuticas em caso de migrânea são baseadas principalmente em terapia medicamentosa, que visa tanto o tratamento durante a crise de enxaqueca, quanto a prevenção (ASHKENAZI & SILBERSTEIN, 2003). As principais drogas preventivas para migrânea, como por exemplo, os  $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-epilépticos e antidepressivos, foram inicialmente desenvolvidas para outra indicação médica (STOVNER ; TRONVIK & HAGEN, 2009) e a eficácia de algumas delas variam consideravelmente (SMITHERMAN *et al.*, 2011). Em adição, os efeitos colaterais das drogas são frequentemente preocupantes, e a intensidade e frequência da dor não diminuem (SILBERSTEIN *et al.*, 2007).

Portanto, a procura pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas é alta. Algumas terapias alternativas ou complementares estão sendo empregadas, dentre elas pode ser destacada a fisioterapia e acupuntura (OMS, 2011).

Recentemente, tem se lançado mão da estimulação cerebral não-invasiva para modular a excitabilidade de áreas corticais e potencialmente corrigir as alterações da atividade cerebral de pacientes migranosos, minimizando a sintomatologia dolorosa (LIPTON *et al.*, 2010; ANTAL *et al.*, 2011). Por exemplo, alguns estudos com a aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) sobre o córtex visual (V1) ou sobre outras áreas envolvidas na percepção da dor, mostram uma diminuição da dor, horas de crise, bem como dias com migrânea (LIPTON *et al.*, 2010; TEEPKER *et al.*, 2010). Alguns estudos também vêm demonstrando a eficácia da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no tratamento de migrânea (ANTAL *et al.*, 2011; AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012; VIGANO *et al.*, 2013). Da mesma forma que a EMTr, a ETCC, através da aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o crânio, pode induzir mudanças na excitabilidade cortical (NITSCHKE *et al.*, 2008).

Os efeitos resultantes da aplicação da ETCC são dependentes do posicionamento dos eletrodos. De modo geral, um efeito inibitório sobre a excitabilidade cortical é induzido sob o cátodo (ETCC catódica) e um efeito excitatório é observado sob o ânodo (ETCC anódica) (NITSCHKE & PAULUS, 2000). O tipo de ETCC usada no tratamento de pacientes migranosos depende da hipótese do mecanismo fisiopatológico dos autores, ou seja, se eles consideram o cérebro migranoso hiper ou hipoexcitável. Por exemplo, com o propósito de minimizar a sintomatologia dolorosa, Antal e colaboradores (2011) aplicaram estímulos inibitórios sobre o córtex migranoso para corrigir uma eventual hiperexcitabilidade. Ao passo que, Viganò e colaboradores (2013) usaram estímulos excitatórios para aumentar uma suposta hipoexcitabilidade cortical e minimizar as dores do pacientes. Alguns estudos, no entanto, não encontraram resultados decorrentes da estimulação cerebral (CONFORTO *et al.*, 2013). Isso pode, eventualmente, ser devido a uma suposição incorreta da

alteração da excitabilidade cortical dos pacientes e conseqüentemente a adoção de parâmetros de estimulação equivocados.

Estudos que verifiquem a excitabilidade cortical dos pacientes e modulem através da estimulação cerebral considerando o nível de excitação encontrado ainda são escassos, mas fazem-se necessários para o desenvolvimento de terapias não farmacológicas mais eficientes.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Abaixo uma breve revisão sobre os principais temas abordados nessa dissertação.

#### 3.1. MIGRÂNEA

A migrânea vem sendo descrita como uma doença neurovascular de elevada prevalência, com alto impacto social e econômico, principalmente nos países industrializados. De acordo com a segunda edição da *International Classification of Headache Disorders (ICHD-II, 2004)* (Tabela1), a migrânea tem dois subtipos principais: migrânea sem *aura* (1.1 [G43.0]), descrita como uma síndrome clínica caracterizada por episódios de dores de cabeça com características específicas e sintomas associados e migrânea com *aura* (1.2 [G43.1]), caracterizada principalmente por sintomas neurológicos focais transitórios que geralmente precedem ou às vezes acompanham a dor de cabeça. Além disso, alguns pacientes referem presença da *aura* como um sintoma premonitório das crises de migrânea.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico *ICHD-II*.

1.1. Migrânea sem <i>aura</i> [G43.0]	1.2. Migrânea com <i>aura</i> [G43.1]
A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D.	A. Pelo menos 2 crises preenchendo o critério B.
B. Cefaleia durando de 4 a 72 horas (sem ou com tratamento ineficaz)	B. Aura de migrânea preenchendo os critérios B e C para uma das subformas 1.2.1 a 1.2.6

Tabela 1. Critérios de diagnóstico *ICHD-II* (continuação).

<p>C. A cefaleia preenche ao menos duas das seguintes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localização unilateral</li> <li>2. Caráter pulsátil</li> <li>3. Intensidade moderada ou forte</li> <li>4. Exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras</li> </ol>	<p>C. Não atribuída a outro transtorno</p>
<p>D. Durante a cefaleia, pelo menos um dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. náusea e/ou vômitos</li> <li>2. fotofobia e fonofobia</li> </ol>	
<p>E. Não atribuída a outro transtorno</p>	

---

*ICHD-II – The International Classification of Headache Disorders second edition*

### 3.1.1 EPIDEMIOLOGIA

Considerada como a sétima maior entre as causas específicas de incapacidade a nível mundial, levando em consideração apenas a incapacidade gerada durante a crise (STEINER ; STOVNER & BIRBECK, 2013) a migrânea é considerada pela OMS a 3ª doença mais prevalente no mundo (VOS *et al.*, 2013).

Resultados da *American migraine prevalence and prevention* (AMPP), o maior estudo já realizado com pacientes com cefaleia, demonstram uma elevada prevalência de enxaqueca. Neste estudo, um questionário autoadministrado foi enviado a uma amostra representativa de 120 mil famílias norte-americanas, nas quais 65% das famílias preencheram o questionário. Os resultados mostraram uma prevalência de migrânea de 12%, ou seja, uma em

cada quatro famílias dos EUA possui um membro com enxaqueca, atingindo mais as mulheres do que os homens (SILBERSTEIN *et al.*, 2007). No Brasil, a prevalência da enxaqueca é de 15,2%, sendo significativamente maior em mulheres, com ensino superior, de menor renda e aqueles que não se exercitam regularmente, de forma independente do seu índice de massa corporal (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Em estudo recente, Stewart, Joy e Lipton (2013) procuraram determinar se o aumento da prevalência em grupos de baixa renda é explicado por uma alta taxa de incidência ou uma baixa taxa de remissão. A maior incidência de enxaqueca em grupos com renda familiar mais baixa é compatível com a hipótese de causalidade social. Uma vez iniciada, a remissão da enxaqueca é independente da renda familiar (STEWART ; ROY & LIPTON, 2013). Além do alto impacto da doença, a migrânea vem sendo descrita como um importante fator de risco para depressão incidente (RIST *et al.*, 2013).

### 3.1.2 FISIOPATOLOGIA

Apesar de diversos avanços nos estudos fisiopatológicos acerca da migrânea, ainda existem lacunas sobre o assunto (AMBROSINI & SCHOENEN, 2003). Novos estudos demonstram a migrânea como uma desordem neurovascular, na qual ambos os componentes, neural e vascular, estão inter-relacionados e desempenham um papel na fisiopatologia da doença (BOLAY *et al.*, 2002; MARTINS, 2009). As análises eletrofisiológicas demonstram ser bastante úteis para investigação dos mecanismos neurais centrais e periféricos relacionados à enxaqueca (AMBROSINI & SCHOENEN, 2003).

Pacientes migranosos são caracterizados por apresentarem alteração da excitabilidade do córtex occipital e do processamento de informações entre as crises, no entanto a relação entre estas anormalidades ainda é pouco compreendida (SINIATCHKIN *et al.*, 2012). Alterações na excitabilidade dos neurônios do córtex occipital têm sido suposta por desempenhar um papel importante na etiopatogenia da migrânea, com notoriedade para o aumento da excitabilidade (AURORA *et al.*, 1998; BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009). Outras evidências apontam ainda para a diminuição da excitabilidade (BRIGHINA *et al.*, 2002; BOHOTIN *et al.*, 2003) levando à diminuição da pré-

ativação e falta de habituação aos estímulos aferentes (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2007; AMBROSINI ; MAGIS & SCHOENEN, 2010).

### 3.1.3 TRATAMENTO

Planos de tratamento para pacientes com migrânea são baseados principalmente na frequência das crises e gravidade dos sintomas (OMS, 2011). Um plano terapêutico abrangente inclui: (i) educação do paciente, (ii) tratamento farmacológico e (iii) não farmacológico.

A educação do paciente é importante para evitar gatilhos que pode minimizar a frequência das crises de enxaqueca. Evidências revelam que fatores ambientais, como clima, luzes, ruídos e odores, estresse e outros fatores psicológicos, problemas de sono, fadiga, cansaço e a ingestão de álcool podem desempenhar um papel importante no desencadeamento das crises de enxaqueca (IERUSALIMSCHY & MOREIRA FILHO, 2002). Além disso, a abstinência da cafeína podem desencadear enxaqueca em alguns pacientes (WOBER & WOBER-BINGOL, 2010).

O tratamento farmacológico consiste tanto no tratamento preventivo quanto abortivo. Terapias farmacológicas preventivas (e.g.: sumatriptana, mesilato dehidroergotamina) destinam-se a reduzir a frequência das crises, gravidade e duração, já a medicação abortiva (e.g.: triptanos, opióides) destina-se a aliviar a dor associada a uma crise e impedir a progressão da crise (SILBERSTEIN *et al.*, 2007). No entanto, o uso excessivo de qualquer classe de drogas sozinho ou combinado com analgésico usado no tratamento agudo de cefaleias primárias, especialmente migrânea, pode desenvolver cefaleia por uso excessivo de medicação (ABRAMS, 2013).

Este tipo de cefaleia associado ao uso de medicamentos é um problema crescente em todo o mundo. Dados epidemiológicos sugerem que até 4% da população fazem uso excessivo de analgésicos ou de outros medicamentos para o tratamento da cefaleia (DIENER & LIMMROTH, 2004). Tratamento de cefaleia por uso excessivo de medicação exige retirada da droga como um passo inicial, com início em conjunto do tratamento preventivo não farmacológico em um ambiente multidisciplinar que inclui a educação dos pacientes (ABRAMS, 2013).

Devido aos efeitos colaterais relacionados ao uso da terapia medicamentosa, algumas outras técnicas não farmacológicas que visam o tratamento tanto preventivo quanto abortivo são utilizadas no tratamento da enxaqueca. Dentre elas pode ser destacada a acupuntura (OMS, 2011). A acupuntura tem sido considerada como uma opção para pacientes que necessitam de tratamento profilático para migrânea devido a crises frequentes (LINDE *et al.*, 2009; FOROUGHPOUR *et al.*, 2014).

Na última década, abordagens não-farmacológicas tem ganhando destaque, dentre elas as estimulações cerebrais não invasivas, utilizadas como método terapêutico tanto na fase aguda (CLARKE *et al.*, 2006; LIPTON *et al.*, 2010), quanto na prevenção da migrânea (BRIGHINA *et al.*, 2004; TEEPKER *et al.*, 2010; ANTAL *et al.*, 2011; AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012; CONFORTO *et al.*, 2013; VIGANO *et al.*, 2013).

### **3.2. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)**

Dentre as técnicas de estimulações cerebrais não invasivas adotadas no controle da migrânea, a ETCC tem apresentado resultados promissores.

#### **3.2.1. CONCEITO E MODO DE APLICAÇÃO**

A ETCC consiste em uma técnica de modulação cortical não invasiva, indolor, que, através da aplicação de microcorrentes sobre o crânio, é capaz de modular as taxas de disparas espontâneos de neurônios, alterando o potencial de repouso da membrana e interferindo no desempenho de diferentes funções cerebrais (NITSCHKE & PAULUS, 2000; NITSCHKE & PAULUS, 2001; NITSCHKE *et al.*, 2008).

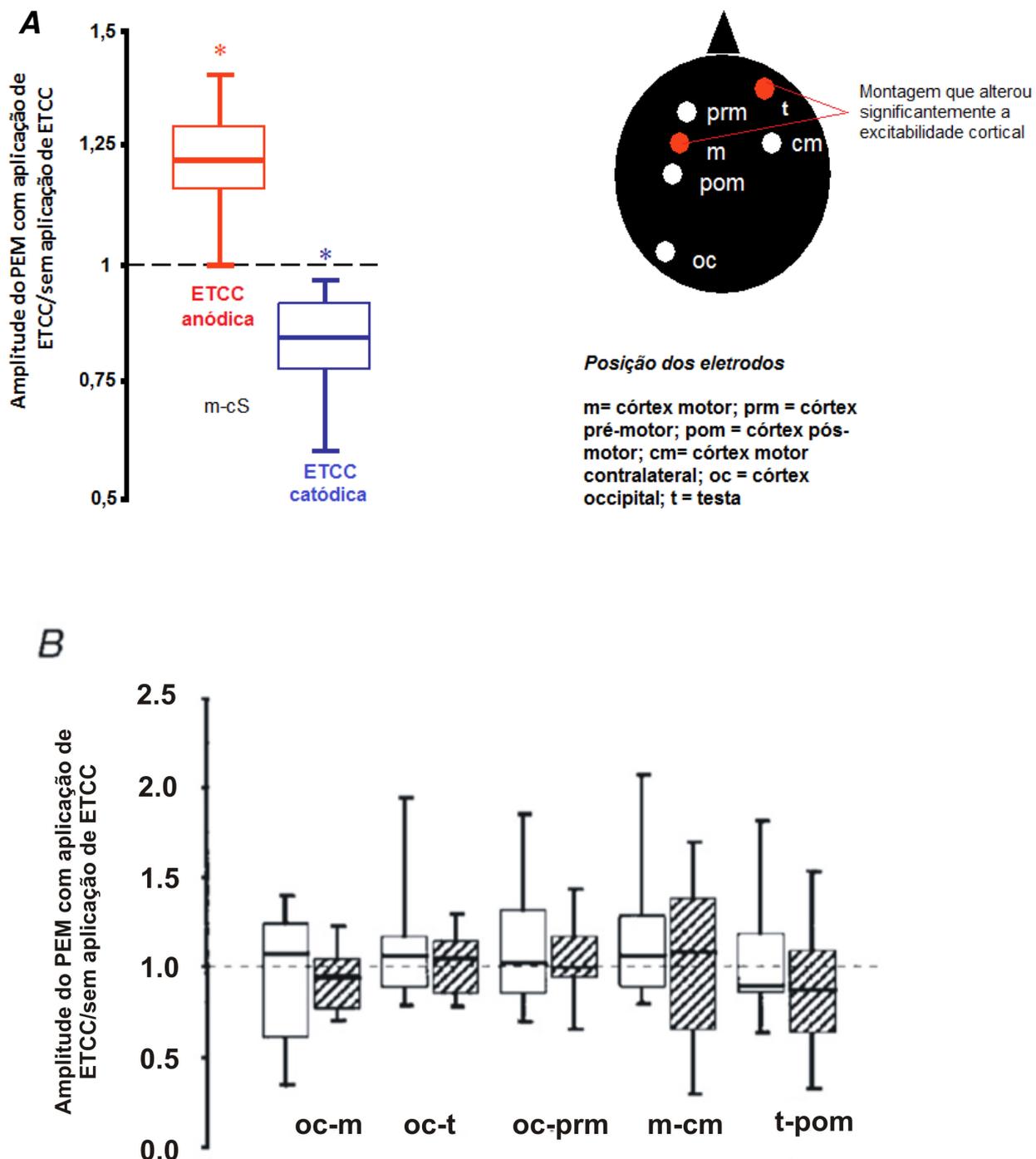
Para que a ETCC seja administrada, eletrodos de superfície, compostos por borracha condutora de eletricidade, cobertos por uma esponja embebida em solução salina ou água de torneira, para minimizar as reações químicas entre os eletrodos e a pele, são posicionados sobre o escalpo (POREISZ *et al.*, 2007). Os eletrodos são conectados a um eletroestimulador constituído por quatro componentes principais: (i) amperímetro, medidor de intensidade de corrente elétrica, (ii) potenciômetro, componente que permite a manipulação a amplitude da corrente e (iii) baterias para gerar a corrente aplicada.

### 3.2.2. PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO

Os efeitos da ETCC dependem da: (i) polaridade de corrente aplicada; (ii) amplitude; (iii) área estimulada; (iv) do tempo de aplicação; e (v) densidade de corrente (NITSCHKE & PAULUS, 2000; NITSCHKE *et al.*, 2003b; NITSCHKE *et al.*, 2003c; NITSCHKE *et al.*, 2008).

Como apresentado na figura 1A, distintos efeitos sobre a excitabilidade cortical são observados após a ETCC. Em geral, a ETCC anódica aumenta a excitabilidade cortical e a catódica diminui (NITSCHKE & PAULUS, 2000). As intensidades de correntes mais aplicadas variam entre 0,3 a 2 mA e sua duração oscila de 30 segundos a 40 minutos (WAGNER ; VALERO-CABRE & PASCUAL-LEONE, 2007; NITSCHKE *et al.*, 2008). A posição dos eletrodos no crânio do indivíduo depende da área cortical a qual se quer modular e o do efeito (excitatório ou inibitório) desejado. Para a localização da área estimulada tem sido empregado o sistema 10-20 de marcação (KLEM *et al.*, 1999). Em adição, o uso da estimulação magnética transcraniana (EMT) por pulso único, técnica capaz de localizar a área de representação cortical de músculos alvos, tem sido também largamente empregado de forma confiável (GROPPA *et al.*, 2012).

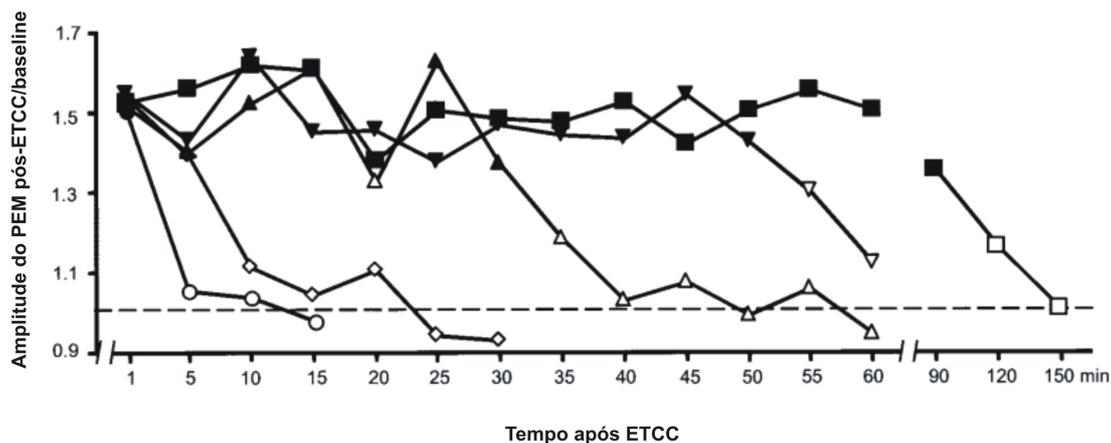
Nitsche e Paulus (2000) observaram os efeitos da ETCC anódica e catódica (1 mA por 5min) aplicada sobre diferentes áreas corticais. Os resultados mostraram que tanto a ETCC anódica, quanto a catódica, só interferiram na atividade cerebral quando os eletrodos foram posicionados sobre o córtex motor primário (M1) (eletrodo ativo) e sobre a região supraorbitária contralateral (eletrodo referência) (Figura 1B).



**Figura 1.** Experimentos clássicos mostrando os efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). **A-** efeitos da ETCC anódica e catódica no córtex motor primário sobre a excitabilidade cortical. **B-** efeitos da ETCC anódica e catódica em diferentes regiões do córtex cerebral sobre a excitabilidade cortical. PEM = potencial evocado motor. \*Representa diferença significativa entre ETCC real e não estimulação. Fonte: adaptado de NITSCHKE & PAULUS, 2000.

Ainda podemos destacar o efeito dependente do tempo de aplicação da corrente. Em outro estudo, Nitsche e colaboradores (2003) demonstram que a duração dos efeitos da ETCC anódica (1 mA) sobre a excitabilidade cortical é

dependente do tempo de aplicação da estimulação (Figura 2). O efeito mais duradouro, aproximadamente 60 minutos após a estimulação, foi observado pelos autores quando a ETCC teve duração de 13 minutos (NITSCHKE *et al.*, 2003a).



**Figura 2.** Experimentos clássicos mostrando os efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) de diferentes durações sobre a excitabilidade cortical. Os símbolos indicam a duração da ETCC: círculos = 5 min, diamante = 7 min, triângulos para cima = 9 minutos, triângulos para baixo = 11 min e quadrado = 13 min. PEM = potencial evocado motor. Adaptado (NITSCHKE *et al.*, 2003a).

O tamanho dos eletrodos também pode interferir na focalidade dos efeitos da ETCC. Os estudos utilizam eletrodos com áreas distintas, sendo mais predominante a faixa entre 20-35 cm<sup>2</sup> (NITSCHKE *et al.*, 2007; ADEYEMO *et al.*, 2012). Em estudo recente, Bastani e Jaberzadeh (2013) testaram os efeitos de diferentes tamanhos de eletrodos (12, 24 e 35 cm<sup>2</sup>) na modulação da excitabilidade corticoespinal, demonstrando melhores resultados com o eletrodo de 12 cm<sup>2</sup>, devido ao aumento da focalidade.

Outro fator importante para se alcançar os efeitos desejados da ETCC é densidade de corrente aplicada, que corresponde à relação entre a intensidade da corrente e a área do eletrodo. Recentemente tem sido sugerido que a densidade seja até mais importante que a própria intensidade de corrente (BASTANI & JABERZADEH, 2013). Bastani e Jaberzadeh (2013) estudaram o efeito na excitabilidade cortical de quatro intensidades de corrente (0,3; 0,7; 1,4 e 2 mA) com o eletrodo ativo de 24 cm<sup>2</sup> gerando quatro densidades de corrente (0,013; 0,029; 0,058 e 0,083 mA/cm<sup>2</sup>) foi comparado. Este estudo encontrou que a ETCC com uma densidade de corrente de 0,013 mA/cm<sup>2</sup> mostrou uma

maior magnitude nos efeitos sob a excitabilidade cortical com menores sensações adversas (queimação, formigamento e coceira).

### 3.2.3. MECANISMOS DE AÇÃO DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO

Apesar da ETCC ser bastante utilizada como técnica promotora de neuroplasticidade, os mecanismos pelos quais a ETCC produz efeitos biológicos ainda não estão totalmente esclarecidos. Correntes diretas de baixa amplitude da ETCC penetram o crânio atingindo o cérebro, de forma suficiente para modular a taxa de disparo de células neuronais isoladas e assim modificar os potenciais neuronais da membrana (LIEBETANZ *et al.*, 2002).

O efeito neuromodulatório da ETCC sobre os receptores AMPA e NMDA, na membrana, é supostamente o principal responsável pela reorganização do disparo neuronal causada pela ETCC (NITSCHKE *et al.*, 2007). Com base na neurofisiologia, a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, promovendo hipopolarização da membrana neuronal, por mecanismos semelhantes à LTP. Ao passo, que a estimulação catódica gera hiperpolarização da membrana neuronal e conseqüente diminuição da excitabilidade cortical, por mecanismos semelhantes a LTD (NITSCHKE & PAULUS, 2000). Desta forma, a ETCC modifica a excitabilidade neuronal espontânea promovendo hiper ou hipopolarização do potencial de repouso da membrana neuronal (ZAEHLE *et al.*, 2011).

Os mecanismos de plasticidade neuronal estão relacionados a fenômenos bem caracterizados de potenciação de longa duração (LTP) e depressão de longa duração (LTD) (NITSCHKE *et al.*, 2008). A LTP e a LTD estão relacionadas com as sinapses glutamatérgicas dos neurônios pós-sinápticos e são dependentes da concentração de cálcio (SADOWSKI, 2008).

No mecanismo de LTD, um menor influxo de cálcio é observado, desta forma, há ativação das fosfatases e ocorre uma diminuição da eficácia sináptica. Por outro lado, no mecanismo de LTP, ocorre um maior influxo de cálcio que ativa as proteínas quinases, promovendo aumento da eficácia sináptica devido a ativação de uma maior quantidade de receptores AMPA (LISMAN, 2001).

### 3.2.4. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

A ETCC tem sido utilizada como método de tratamento profilático da migrânea, por ser capaz de alterar a atividade de áreas corticais específicas envolvidas nas crises de enxaqueca (VIGANO *et al.*, 2013). Foi proposto que a aplicação da ETCC com parâmetros que module a excitabilidade cortical pode, secundariamente, prevenir as crises (ANTAL *et al.*, 2011). Poucos estudos utilizando ETCC como método profilático que avaliaram as crises de enxaqueca (número de crises, duração média de cada crise, intensidade da dor) não revelam um consenso sobre os parâmetros a serem aplicados (Tabela 2).

**Tabela 2.** Parâmetros da estimulação transcraniana por corrente contínua em estudos que a utilizaram no tratamento da migrânea.

Estudo	Posição do Eletrodo		Densidade da corrente (mA/cm <sup>2</sup> )	Duração da ETCC (min)	Polaridade da ETCC
	Ativo	Referência			
ANTAL <i>et al.</i> , 2011	Oz	Cz	0,029	15	Catódica
AUVICHAYAPAT <i>et al.</i> , 2012	M1	Órbita contralateral	0,029 – 0,08	20	Anódica
VIGANÒ <i>et al.</i> , 2013	Oz	Queixo	0,029	15	Anódica

M1= córtex motor primário; mA = miliampers; cm<sup>2</sup> = centímetros quadrado; min = minutos; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua.

Com relação a montagem dos eletrodos, tem sido suposto que a aplicação da ETCC excitatória em M1, protocolo utilizado para o tratamento da dor crônica, poderia auxiliar no tratamento da enxaqueca (AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012). No entanto, outros autores propuseram que a aplicação da ETCC sob o córtex visual, região a qual atividade cerebral está alterada em migranosos, poderia ser um tratamento profilático eficaz (ANTAL *et al.*, 2011; VIGANO *et al.*, 2013).

### **3.3. AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL**

Como dito, os pacientes com migrânea são caracterizados por apresentarem alteração da excitabilidade cortical. Essa alteração da excitabilidade cortical pode ser observada através da mensuração do limiar de fosfeno evocado pela EMT.

#### **3.3.1. LIMIAR DE FOSFENO**

O limiar de fosfeno é definido como um fenômeno cintilante, *flashes* de curta duração ou linhas no centro do campo visual (BOHOTIN *et al.*, 2003; MERABET ; THEORET & PASCUAL-LEONE, 2003). Através da EMT de pulso único, é possível verificar a excitabilidade do córtex visual medindo o limiar de fosfeno, definido como a menor intensidade de um pulso de EMT necessária para evocar fosfenos.

A EMT é uma ferramenta de interesse significativo na avaliação de pacientes com migrânea (LIPTON *et al.*, 2010), sendo utilizada para analisar a fisiologia cortical de maneira não invasiva (GROPPA *et al.*, 2012). Na avaliação de pacientes com migrânea, a EMT é utilizada para investigar tanto o córtex motor, quanto o occipital dos pacientes (AURORA & WILKINSON, 2007).

Apesar da utilização crescente desse mecanismo de avaliação em pacientes com migrânea, as metodologias empregadas ainda são heterogêneas. No entanto, uma revisão sistemática mostra que melhores resultados, de prevalência de fosfeno, foram encontrados quando utilizado bobina circular, em comparação com a bobina em forma de oito, da EMT (BRIGO *et al.*, 2012).

## **4. HIPÓTESE DO ESTUDO**

O presente estudo foi conduzido em duas etapas com hipóteses distintas.

### **4.1. HIPÓTESE DA PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO**

A excitabilidade cortical dos migranosos com e sem *aura* é maior que a dos indivíduos saudáveis.

#### **4.2. HIPÓTESE DA SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO**

A estimulação transcraniana por corrente contínua é um método profilático efetivo no tratamento da migrânea por reduzir a frequência das crises de migrânea, bem como a intensidade da dor através da redução da excitabilidade cortical.

### **5. OBJETIVOS**

O presente estudo foi conduzido em duas etapas com características e objetivos distintos.

#### **5.1. OBJETIVO DA PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO**

Comparar a excitabilidade do córtex visual de pacientes migranosos, com ou sem *aura* no período entre as crises, com sujeitos saudáveis.

#### **5.2. OBJETIVO DA SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO**

Modular a excitabilidade do córtex visual de pacientes migranosos de acordo com os achados da primeira etapa do estudo e observar suas repercussões clínicas.

##### **5.2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar nos pacientes com migrânea submetidos à estimulação transcraniana por corrente contínua real ou fictícia:

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

### **6. MÉTODOS**

O presente estudo teve como características metodológicas:

### **6.1. DESENHO DO ESTUDO**

Como dito, o presente estudo foi conduzido em duas etapas que tiveram delineamentos metodológicos distintos. Na primeira etapa foi conduzido um estudo de corte transversal e na segunda, um ensaio clínico piloto controlado, randomizado e duplo cego.

### **6.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de julho de 2012 a dezembro de 2013.

### **6.3. ASPECTOS ÉTICOS**

Os procedimentos experimentais adotados foram elaborados seguindo as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos de acordo com a declaração de Helsinki (1964). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), CEP/CCS/UFPE sob CAAE – 02863012.3.0000.5208 (ANEXO I). Todos os indivíduos participaram voluntariamente e através do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Através do termo, os voluntários estiveram cientes dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como dos riscos e benefícios da sua participação e que a qualquer momento durante a realização do estudo poderiam retirar-se do mesmo, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

### **6.4. POPULAÇÃO/AMOSTRA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

A amostra de conveniência foi constituída por duas populações distintas, indivíduos saudáveis e pacientes com migrânea, recrutados por meio de anúncios em meios eletrônicos e em jornal local. O diagnóstico de migrânea com e sem *aura* foi realizado de acordo com *International classification of headache disorders Society* (ICHD-II, 2004) e o histórico da doença foi cautelosamente registrado. Inicialmente triagens foram realizadas para selecionar os indivíduos de acordo com os critérios de elegibilidade. Os

critérios de inclusão foram diferentes para cada tipo de população (migranosos e saudáveis).

Os critérios de inclusão dos sujeitos saudáveis foram: indivíduos de ambos os sexos com idade entre 20 e 50 anos que não tenham apresentado crise de cefaleia nos últimos 12 meses avaliado segundo o *International classification of headache disorders Society* (ICHD-II, 2004). Para a população de pacientes, foram incluídos: indivíduos na faixa etária de 20 a 50 anos de ambos os sexos, com migrânea (com ou sem *aura*) classificado de acordo com *International classification of headache disorders Society* (ICHD-II, 2004) e sem medicação preventiva há pelo menos seis meses antes do início do estudo.

Para ambas as populações, foram excluídas: mulheres grávidas e sujeitos com implantes metálicos na cabeça, utilização de marcapasso cardíaco e/ou histórico de crise convulsiva, sendo estas consideradas contraindicações da EMT (ROSSI *et al.*, 2009).

### 6.5. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

A figura 3 resume os procedimentos metodológicos aplicados no presente estudo. Para investigar a excitabilidade cortical dos pacientes e modular através da estimulação cerebral considerando o nível de excitação encontrado, o estudo foi composto por duas etapas distintas.

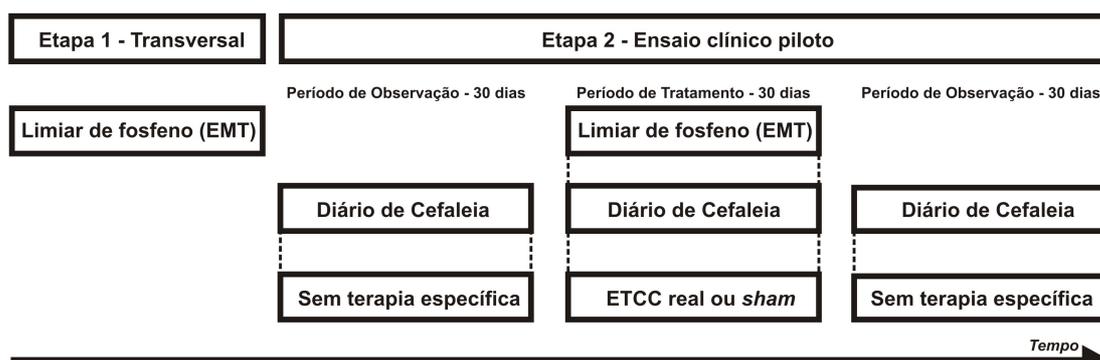


Figura 3. Delineamento metodológico do estudo.

### 6.6. ETAPAS DO ESTUDO

As etapas do estudo tiveram características metodológicas distintas:

### 6.6.1 PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO (AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL)

Nesta etapa, os voluntários saudáveis e pacientes com migrânea foram submetidos a uma única sessão de avaliação da excitabilidade cortical para comparação da atividade cerebral entre as duas populações. Nos pacientes com migrânea, a avaliação foi realizada no período interictal. Para evitar viés de confusão, todas as mulheres foram avaliadas com não mais do que sete dias após o primeiro dia da menstruação. As alterações hormonais das fases do ciclo menstrual podem alterar a atividade elétrica cerebral (VASIL'EVA, 2005).

#### 6.6.1.1 Medida de desfecho

Na primeira etapa do estudo, o limiar de fosfeno foi usado como indicador do nível de excitabilidade cortical, analisado como medida de desfecho primário.

##### 6.6.1.1.1 Determinação do limiar de fosfeno

O limiar de fosfeno foi induzido através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (EMT). Para isso, todos os participantes elegíveis foram submetidos à estimulação do córtex occipital através de uma bobina circular de 10 cm de diâmetro - capaz de gerar um pico de força de campo magnético de 2,2 tesla - conectada ao estimulador magnético (Neuro-MS – Neurosoft, Rússia) e posicionada no ínion. O ínion, ponto mais proeminente do osso occipital, foi palpado e na linha sagital foi marcado o ponto Oz de acordo com o Sistema Internacional 10-20 de marcação (KLEM *et al.*, 1999).

A avaliação foi realizada em uma sala semi-escura e os voluntários foram instruídos a sentar confortavelmente em uma cadeira de *shiatsu*, colocar uma venda, fechar os olhos. Após a acomodação dos voluntários, a bobina circular foi posicionada inicialmente em Oz (Figura 4), podendo ser movida alguns centímetros em direções médio-lateral e crânio-caudal para identificar a posição ideal para o voluntário identificar o fosfeno (GERWIG *et al.*, 2005). Foi solicitado que os voluntários relatassem qualquer alteração no campo visual imediatamente após o disparo do pulso magnético. A estimulação foi repetida

dez vezes em cada intensidade a uma frequência de 0,25 Hz e inicialmente aplicada a 60% da capacidade máxima do estimulador (2,2 Tesla).

A intensidade da estimulação foi mudada em blocos de 2% até a intensidade mínima que o voluntário conseguisse perceber o fosfeno cinco vezes em dez estímulos, e assim foi estabelecido este valor como o limiar de fosfeno (STEWART ; WALSH & ROTHWELL, 2001). O limiar de fosfeno foi expresso em porcentagem da capacidade máxima do estimulador magnético.

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

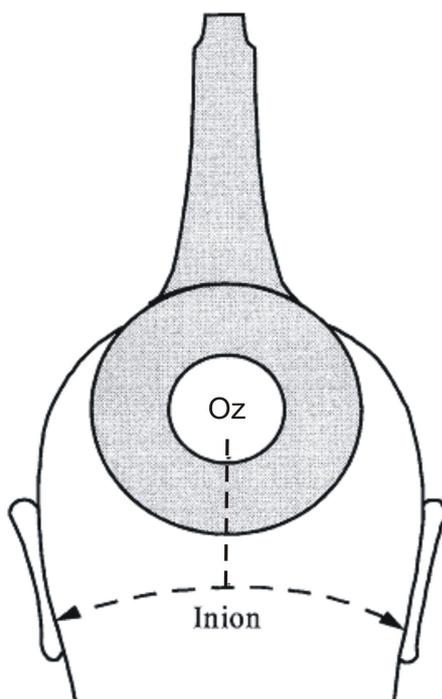


Figura 4. Avaliação do limiar do fosfeno

#### 6.6.2 SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO (ENSAIO CLÍNICO PILOTO)

Nesta etapa, os pacientes com migrânea com ou sem *aura* foram submetidos a um ensaio clínico piloto randomizado controlado e duplo cego.

### **6.6.2.1. Medidas de desfecho da segunda etapa**

Na segunda etapa do estudo, as variáveis avaliadas no diário de cefaleia foram adotadas como medidas de desfecho primário e a variação do limiar de fosfeno como medida de desfecho secundário.

#### **6.6.2.1.1 Medidas de desfecho primário**

Após os voluntários receberem as devidas orientações quanto ao preenchimento, o diário de cefaleia (Anexo IV) foi preenchido nos 30 dias prévios à aplicação da ETCC, durante e 30 dias após as sessões terapêuticas.

A média mensal das variáveis, (i) dias relatados com crise, (ii) intensidade da dor, (iii) média de duração da crise e (iv) número de vezes em que a terapia farmacológica abortiva foi adotada, foram extraídas do diário de cefaleia e consideradas para análise de resultados.

#### **6.6.2.1.2 Medida de Desfecho secundário**

A variação do limiar de fosfeno após as sessões terapêuticas foi usada como medida da modulação da excitabilidade do córtex visual induzido pela ETCC. O limiar de fosfeno foi obtido da mesma forma como descrito na primeira etapa do estudo antes e após cada sessão de ETCC.

## **RANDOMIZAÇÃO, SIGILO DE ALOCAÇÃO E CEGAMENTO**

Após a identificação da característica da excitabilidade cortical, os pacientes foram estratificados em dois grupos, os hiperexcitáveis e os hipoexcitáveis. Em cada estrato, os pacientes foram alocados, por meio de uma tabela de sequência numérica aleatória gerada pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com), em um dos dois grupos: grupo experimental (ETCC real) e grupo controle (ETCC *sham*).

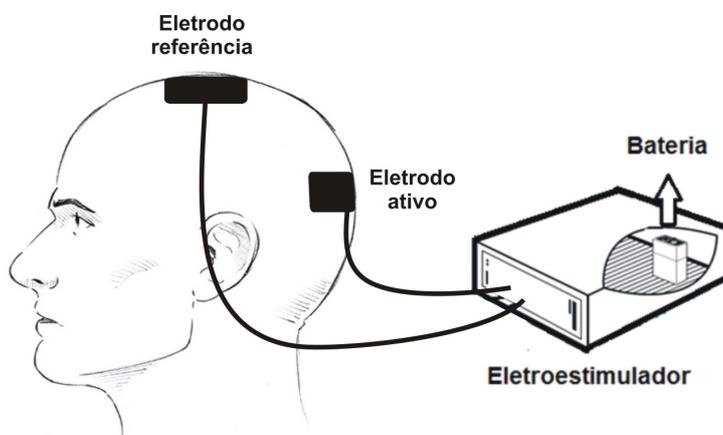
De modo a manter o sigilo de alocação, no início da segunda etapa do estudo e posterior a identificação do nível de excitabilidade cortical, um pesquisador responsável pela randomização e não envolvido com as coletas era contatado para informar em qual grupo o paciente deveria ser alocado. Durante todo o período do estudo, os pacientes e os pesquisadores responsáveis pela realização das avaliações permaneceram cegos a respeito

do grupo no qual o paciente tinha sido alocado, ou seja, apenas o pesquisador responsável pela ETCC tinha conhecimento do grupo do paciente.

### **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA**

A corrente elétrica contínua foi aplicada através de eletrodos de superfície. Os eletrodos utilizados tinham dimensões de 5x7 cm (35 cm<sup>2</sup>) e eram compostos por borracha condutora de eletricidade e envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico. Para aplicação da ETCC, alguns fatores determinantes para se obter uma baixa resistência elétrica foram checados, são eles: limpeza da pele, área de contato, umidade da esponja e uma faixa elástica para fixar os eletrodos.

Nas sessões de ETCC, uma corrente contínua de baixa intensidade (2 mA) foi aplicada sobre o crânio dos pacientes através de um eletroestimulador (neuroConn/Alemanha) durante 20 minutos. Esses parâmetros de intensidade e de duração da corrente de estimulação já foram previamente estabelecidos para dor crônica em humanos (FREGNI *et al.*, 2006). Dependendo do nível de excitabilidade encontrado na primeira etapa do estudo, se hiper ou hipoexcitável quando comparado com sujeitos saudáveis, um tipo de ETCC, catódica ou anódica, foi adotado. Para ETCC catódica, o cátodo (polo negativo) foi posicionado sobre o ponto Oz e o ânodo (polo positivo) no ponto Cz, de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação (KLEM *et al.*, 1999). Para a ETCC anódica, os mesmos pontos de referência (Oz e Cz) foram considerados, no entanto, a posição dos eletrodos foi invertida (figura 5).



**Figura 5.** Desenho esquemático do procedimento da estimulação transcraniana por corrente contínua.

Para aplicação da estimulação fictícia, todos os passos de colocação dos eletrodos e aplicação da estimulação real foram seguidos, porém, após 30 segundos iniciais de estimulação, a intensidade do aparelho era reduzida a zero sem a percepção do paciente e o tempo de aplicação (20 minutos) mantido. A ETCC é considerada uma excelente ferramenta para utilização em ensaios clínicos do tipo duplo cego (GANDIGA et al., 2006).

### **6.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

Foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio padrão). Na primeira etapa do estudo, os valores do limiar de fosfeno foram comparados entre os grupos três grupos: (i) migrânea com *aura*; (ii) migrânea sem *aura* e (iii) indivíduos saudáveis. Após checagem da normalidade (Kolmogorov-Smirnov), foi utilizada ANOVA *one-way* com *post-hoc* teste LSD.

Na segunda etapa, foram calculados o número de dias relacionados com a enxaqueca, a intensidade da dor, a duração média de cada crise e ingestão de analgésico para cada paciente antes, durante e depois das sessões de ETCC. Devido ao pequeno número de pacientes em ambos os grupos, o efeito ao longo do tempo das sessões foi analisado usando o teste de Friedman, como *post-hoc* foi realizado o teste Wilcoxon. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. A força, ou magnitude dos resultados foi determinada por meio do cálculo do tamanho do efeito *d*. De acordo com Cohen (1988),  $d=0,2$  é um pequeno efeito do tratamento,  $d=0,5$  representa um efeito moderado e  $d=0,8$  é um grande efeito. O nível de significância adotado foi de  $\alpha \leq 0,05$ . A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* SPSS® para Windows® (Versão 18.0, SPSS, Chigago, IL).

## **7. RESULTADOS**

Os resultados serão apresentados em forma de artigo original que será enviado a revista European Journal of Neuroscience.

### **7.1. ARTIGO ORIGINAL**

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: a proof-of-concept clinical trial

Title: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: a proof-of-concept clinical trial

Authors: Rocha, S.<sup>1</sup>

Affiliations

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Running head: tDCS for migraine prophylaxis

Correspondence address

Kátia Monte-Silva

Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco

Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n

50670-900 Recife, Pernambuco, Brazil.

Phone: +55 81-2126 7579

Fax: +55 81-2126 8491.

**Number of figures and tables:** 5

**Number of pages:** 18

**Number of words:**

Abstract: 316

Introduction: 476

Manuscript: 2763

## ABSTRACT

**Introduction:** Although the pathophysiology is not completely understood, it is suggested that changes in neuronal activity in the occipital cortex may be one of those responsible for triggering migraine.

**Purpose:** to compare excitability of visual cortex in migraine patients with or without aura during interictal period, with healthy subjects; modulate cortical excitability in migraine patients with transcranial direct current stimulation (tDCS) and observe their clinical and neurophysiological effects.

**Methods:** the study was divided into two steps, in step 1, a cross-sectional study was conducted to compare cortical excitability of 23 migraineurs (11 with aura and 12 without aura) with 11 healthy. In step 2, was performed a double blinded, randomized, proof-of-concept clinical trial with 19 migraineurs, randomly divided into 2 groups: experimental group (n=10) underwent 12 sessions of cathodal tDCS over visual cortex; and control group (n=9), underwent 12 sessions of sham tDCS. The headache diary was applied before, during and after tDCS sessions and was analyzed as primary outcome measure. As an indicator of the level of cortical excitability, phosphene threshold induced by transcranial magnetic stimulation in visual cortex was performed before and after each session and was analyzed as secondary outcome measure.

**Results:** In step 1, ANOVA one-way test showed higher level of cortical excitability between migraineurs (with and without aura) and healthy volunteers. There was no difference in the comparison between migraineurs with and without aura. For step 2, Friedman test indicated a significant decrease in number of migraine-related days, painkiller intake and duration of each single attack just in experimental group. The analysis of phosphene threshold indicated no significant difference in cortical excitability after tDCS sessions

**Conclusion:** The findings of two steps of study revealed that visual cortex of migraine patients are more excitable than healthy individuals and suggest that inhibitory tDCS can be used as a method for prophylactic treatment of migraine.

**Keywords:** cathodal, hyperexcitability, migraine, pain, transcranial magnetic stimulation

## 1. Introduction

Migraine is a chronic, multifactorial and neurovascular disease manifested by recurrent attacks of headaches that promotes disability and dysfunction of the autonomic nervous system (Ferrari, 1998). The identification of preventive treatment that effectively controls this relatively common neurovascular disorder has been difficult because migraine still does not have its pathophysiological mechanisms entirely elucidated (Gandiga *et al.*, 2006; Irimia *et al.*, 2012). So far, it is widely accepted that abnormal excitability of occipital cortex appears to play a pivotal role in migraine pathophysiology, however, it is not clear whether the symptoms of migraine are resulted of a hyper-(Aurora *et al.*, 1998; Brighina *et al.*, 2009) or a hypoexcitability of cortex (Brighina *et al.*, 2002; Bohotin *et al.*, 2003).

Recently, non-invasive brain stimulation has been used to durably change the excitability of cortical areas and potentially correct the neural activity abnormalities found in migraine patients. The stimulation paradigms depended on the author's hypothesis whether the migraine brain is hyper- or hypoexcitable. For instance, in order to minimize or prevent the symptoms of disease, some authors applied inhibitory stimulations over the migraine cortex to correct an eventual cortical hyperexcitability (Teepker *et al.*, 2010; Antal *et al.*, 2011). In contrast, other applied excitatory stimulations to increase a supposed abnormal hypoexcitability (Brighina *et al.*, 2004; Vigano *et al.*, 2013). Some studies, however, have not found positive outcomes resulting from brain stimulation (Conforto *et al.*, 2013). This could eventually be due to an incorrect baseline excitability assumption.

Here, we therefore performed a 2-step trial: on first-step, we compared the interictal excitability of the visual cortex of migraine patients, with and without aura, with healthy subjects. On the second step, we modulated the impaired interictal

excitability in migraineurs according to the findings of the first-step and observed its clinical implications. To study the cortical excitability, the phosphene threshold (PT), a representative of visual cortex excitability elucidated by the transcranial magnetic stimulation (TMS), was analyzed. The PT is defined as the lowest intensity of a TMS pulse required to evoke phosphenes (Merabet *et al.*, 2003). Studies using TMS have found significantly lower PT and a much higher proportion of phosphene inducibility in migraineurs compared with healthy volunteers which benefits cortical hyperexcitability (Aurora *et al.*, 1998; Gunaydin *et al.*, 2006) and other have achieved the opposite results (Afra *et al.*, 1998; Bohotin *et al.*, 2002) which point out to the enhanced interictal cortical excitability in migraineurs. To modulate the abnormal interictal excitability in migraine patients, here, the transcranial direct current stimulation (tDCS) was applied. tDCS results in motor cortical excitability changes in humans evolving during tDCS and stable for up to 1 h after stimulation. Anodal tDCS increases excitability, while cathodal tDCS decreases it (Nitsche & Paulus, 2000; 2001; Nitsche *et al.*, 2003). Some studies have demonstrated the effectiveness of using anodal (Vigano *et al.*, 2013) and cathodal tDCS (Antal *et al.*, 2011) for the treatment of migraine.

## **2. Material and methods**

### *2.1. Subjects*

Twenty-three subjects diagnosed with migraine, 11 with (26±9 years; 8 female; MA) and 12 without aura (24±6 years; 11 female; MwoA), were compared to eleven healthy volunteers controls subjects (HV) (22±2 years; 9 female) who had no family and personal history of headache. Migraine was diagnosed according to the International classification of headache disorders 2<sup>nd</sup> edition (ICHD-II, 2004) and the disease history was collected by trained interviewers.

Patients and healthy volunteers were recruited via advertisements on the university website and local newspaper advertisements between July 2012 and September 2013. Inclusion criteria for migraine patients were: (i) migraine diagnosis according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) criteria; and (ii) no use of prophylactic medications within six months prior to study initiation. For control subjects, inclusion criteria were: not presented a headache crisis in the last 12 months assessed according to ICHD-II criteria. All participants were ages ranged from 18 to 50 years and were not taking any drugs that could influence cortical excitability or other regular medication. Pregnant women and individuals that have clinical evidence of brain injury, metallic head implant, cardiac pacemaker, personal history of seizure or any known health disorders were excluded.

Experiments were conducted under a protocol approved by local Research Ethics Committee and were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants gave their written informed consent prior to the experiment.

### ***Experimental design***

The study comprised two experiments with different methodological characteristics. The therapeutic study was registered with [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (number NCT01886274).

### **Experiment 1 (Electrophysiological study)**

The experiment 1 was conducted in a cross-sectional study design at the Applied Neuroscience Laboratory from July 2012 to January 2013. Here, TMS-elicited PT was recorded to measure the excitability of the visual cortex. For this, the volunteers were seated in a comfortable chair (Shiatsu chair) in a semidarkened room blindfolded. A 10 cm circular coil connected to stimulator (Neurosoft Ltd., Russia; peak magnetic field=2.2 tesla) was placed in a vertical position (its handle pointing upward) on the

inion-nasion line, with its inferior limit 1 cm above the inion, as describe before (Stewart et al., 2001). After each TMS single-pulse over visual cortex, the volunteers were encouraged to relate any sensory experiences (e.g. sensations of vision, smell, or taste). The coil position was defined as the site where stimulation resulted consistently in phosphenes (short-lasting flashes or lines in the subject's visual field). Then, the stimulator intensity was adjusted until the subject reported phosphenes in at least five out of ten trials (phosphene threshold). The PT was expressed as a percentage of the maximal stimulator output. Stimulation was initially applied at 60% of stimulator output.

In migraine subjects, all the recordings were made in a headache-free interval (interictal period) of at least 48 hours after a migraine attack. As changes in hormone levels can alter the electric activity (Vasil'eva, 2005), all female subjects performed the experiment in no more than seven days after the first day of menstrual cycle. Furthermore, as 40 minutes of blindfolding can also change cortical excitability (Boroojerdi *et al.*, 2000), the total duration of light deprivation was limited to 15 minutes.

## **Experiment 2 (Therapeutic study)**

The experiment 2 was conducted in a randomized, double-blind, parallel group, proof-of-concept clinical trial at the Applied Neuroscience Laboratory from January 2013 to September 2013. Here, nineteen migraine patients with and without aura was carried out to investigate the efficacy of tDCS as a preventive therapy for migraineurs and to observe whether it is able to correct the migraine cortical excitability abnormalities. The patients were randomly allocated to the experimental group (n=10) or control group (n=9). During four weeks, 12 sessions (3 times per week) of active (experimental group) or sham (control group) tDCS were administrated. The

randomization procedures were generated by a neutral noninvolved researcher by using the website [www.randomization.com](http://www.randomization.com). The patients and the researchers involved in the evaluations were blinded to the group allocations.

Using a battery-driven constant current stimulator (NeuroConn, Germany) and a pair of saline soaked surface sponge electrodes (35 cm<sup>2</sup>) we applied tDCS in the patients seated in a comfortable chair with head and arm rests. One electrode was positioned over the primary visual cortex (Oz; EEG 10/20 system; Klem *et al.*, 1999), the other electrode on the vertex (Cz). The electrode (cathode or anode) positioned over Oz was chosen based on interictal visual cortex excitability abnormalities according to the findings of the first-step of study, i.e. whether the migraine brain was hyper-(cathode electrode) or hypoexcitable (anode electrode) compared to control subjects. tDCS was administered with a current strength of 2 mA for 20 min, which had been demonstrated to be effective to control chronic pain (Fregni *et al.*, 2006). Sham tDCS was performed by ramping current flow for the first 10 seconds of stimulation, but switching the stimulator off after 30 seconds.

The headache diary was used as primary outcome measure in study to monitor migraine frequency and severity for a total of 90 days, 30 days before, 30 days during and 30 days after the tDCS sessions. For this, the patients were asked to fill the headache diary and record (i) the number of migraine-related days, (ii) pain intensity in a scale from 1 (light) to 3 (severe), (iii) duration of each single attack (hours) and (iv) painkiller intake. During the whole therapeutic study period, patients were allowed to use analgesic and abortive medications for migraine attacks.

TMS-elicited PTs were recorded before and after each tDCS session to monitor excitability changes of the visual cortex and used as secondary outcome measure in

study. The TMS coil positions were marked with water-proof ink to guarantee identical positions during the course of the experiment.

## 2.2. *Data analysis*

We performed descriptive analyses to present the demographic and clinical characteristics of the groups in both the experiments. Depending upon whether the variables were categorical or continuous, Chi-square and Student *t*-tests were employed to evaluate differences between the groups regarding their clinical characteristics at baseline and demographic data.

In the electrophysiological study, ANOVA one-way was used to analyze the difference among the groups. When appropriate, post hoc LSD tests were carried out using Bonferroni correction for multiple comparisons. In therapeutic study, the number of migraine-related days, pain intensity, duration of each single attack and painkiller intake were calculated for each patient before, during and after tDCS session. Because we had a small number of patients in both groups, for migraine severity and frequency analysis, the effect over time of the tDCS sessions was evaluated using the Friedman test. Post hoc analysis with the Wilcoxon signed-rank test was conducted. The between-group differences were analyzed using the Mann-Whitney test. The strength, or magnitude, of our results was determined by calculating the effect size *d*. According to Cohen (1988),  $d=0.2$  is a small treatment effect,  $d=0.5$  represents a moderate effect, and  $d=0.8$  is a large effect. The significance level was set at  $\alpha=5\%$ . Analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 18.0 for windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

### **3. Results**

#### **Participant characteristics and flow of the trial**

From August 2012 to October 2013, forty-nine subjects were selected to participate in the electrophysiological study. In the therapeutic study, nineteen subjects, who participated in the electrophysiological study, were included (10 in the experimental group and 9 in the control group). Four patients (all of the control group) dropped out during the study. One, after six sessions, reported that personal reasons impeded compliance with the session's schedule. The other patient justified the decision by the lack of noticeable improvement after six sessions of tDCS and two reported worsening of headache after second session. Fifteen participants completed all of the study procedures. Figure 1 shows the flow of individuals through the study. In the electrophysiological and therapeutic study, no significant between-group differences were found regarding their demographic and clinical characteristics (Table 1). No adverse events were reported by any of the participants in the studies.

**(Figure 1)**

**(Table 1)**

#### **Electrophysiological Study**

The results of the electrophysiological study are presented in the figure 2. Phosphene threshold mean of patients with ( $p < 0.001$ ) and without aura ( $p = 0.001$ ) were significantly lower than control subjects. Comparing PT of MwA and MwoA patients, we did not find significant difference ( $p = 0.223$ ).

**(Figure 2)**

## **Therapeutic study**

Since all patients who participated in the electrophysiological study showed cortical hyperexcitability compared to healthy subjects, only cathodal tDCS (experimental group) was applied in the therapeutic study.

### **Primary outcomes measures**

Table 2 lists the descriptive data for all outcomes of headache diary measure before, during and after the tDCS for both groups as well as highlighting differences between groups. Four subjects (two in the sham group and two in the experimental group) did not completely fill out the headache diary.

Friedman test revealed significant results for all investigated outcomes, except for the pain intensity. Post hoc analysis with the Wilcoxon signed-rank test showed that when compared to baseline values, there were significant reductions during and after tDCS treatment in the duration of each migraine attack ( $p=0.043$ ;  $p=0.042$ ) and painkiller intake ( $p=0.026$ ;  $p=0.05$ ) just after active tDCS group. The number of migraine-related days was decreased ( $p=0.027$ ) after, but not during ( $p=0.242$ ) active tDCS treatment. Within sham group, the severity and frequency migraine symptoms were not significantly reduced when the baseline values were compared to the during- and post-stimulation values.

However, comparing the outcomes of experimental group with control group, during and after treatment, no difference was found in number of migraine-related days (during:  $U=5$ ,  $IC=-2.01$  to  $12.01$ ,  $d=0.77$ ; after:  $U=8$ ,  $IC=-2.3$  to  $12.5$ ,  $d=0.66$ ), in pain intensity (during:  $U=8$ ,  $IC=-1.08$  to  $0.68$ ,  $d=0.28$ ; after:  $U=8.5$ ,  $IC=-2.3$  to  $12.5$ ,  $d=0.26$ ) and duration of each migraine attack (during:  $U=2$ ,  $IC=-0.97$  to  $7.17$ ,  $d=0.59$  after:  $U=7.5$ ,  $IC=-2.9$  to  $6.3$ ,  $d=0.44$ ). A reduction of painkiller intake ( $U=4.5$ ,  $p=0.17$  to  $13.83$ ,  $d=0.97$ ) was observed in favour to experimental group.

**(Table 2)****Secondary outcomes measures**

The individual PT values at baseline, after six and 12 sessions of cathodal and sham tDCS were shown at figure 3. No individual robust changes (> 25%) in the PT between before and after stimulation were observed for both groups. However, in the experimental groups, the PT was drastically reduced after tDCS sessions for three of the patients, in two of them it was not possible to determine PT because they experienced phosphenes at an intensity of 1% of maximum output of magnetic stimulator.

**(Figure 3)****4. Discussion**

For our knowledge, this is the first study using direct physiological measures of cortical excitability to determine the best kind of therapeutic stimulation and observe whether the eventual clinical improvements in migraineurs after tDCS treatment are correlated with changes in cortical excitability.

**Electrophysiological study**

The findings of our electrophysiological study confirm the meta-analysis results on the lower PT values obtained by circular coil TMS in migraineurs with and without aura than control subjects (Brigo *et al.*, 2013) and support the concept of an interictal visual cortical hyperexcitability in migraine patients. This suggests that non-invasive brain stimulation could have therapeutic potentials in migraine. The pathophysiologic mechanism responsible for increased visual cortex excitability in migraine is still controversial and may be multifactorial. It has been suggested that it could be the expression of a reduced inhibition consequent upon the deficiency GABAergic system in occipital cortex (Palmer *et al.*, 2000; Mulleners *et al.*, 2001). Furthermore, insufficient glutamatergic function (Siniatchkin *et al.*, 2007), mutations in the

presynaptic calcium (Ophoff *et al.*, 1996), low brain magnesium levels (Ramadan *et al.*, 1989); and an abnormal mitochondrial energy metabolism (Barbiroli *et al.*, 1990; Barbiroli *et al.*, 1992; Boska *et al.*, 2002) may also be involved.

### **Therapeutic study**

Here, we modulated the impaired interictal excitability according to the findings of the electrophysiological study and observed its clinical implications. Given that all of migraine patients evaluated in the electrophysiological study are associated with increased neuronal excitability, we hypothesized that cathodal tDCS over the visual cortex might be effective in migraine prophylaxis by reducing cortical excitability and thus has therapeutic effects. However, this hypothesis was not completely supported by our experimental results. In our findings the number of migraine-related days, duration of each single attack and painkiller intake did not decrease significantly more in the active group than in the group treated with sham tDCS. However, a large to moderate effect size between groups on all outcomes analyzed, except to pain intensity, even it is not statistically significant, and absence of adverse events of intervention support the use of tDCS as a migraine prophylactic method. The lack of a significant difference between the groups may simply be due to the small sample in our study. Moreover, the intensity, and/or the duration of the stimulation used in our study could be not long and/or strong enough to confirm a clear tendency towards clinical improvement in favor to cathodal tDCS group. Further studies are necessary to test this theory.

So far only three studies have examined the effects of tDCS in the prophylactic treatment of migraine (Antal *et al.*, 2011; Auvichayapat *et al.*, 2012; Vigano *et al.*, 2013). The comparison of results obtained in the Auvichayapat' and Vigano' studies with our is limited due the major difference in studies design. Both studies also supported the tDCS as useful clinical tool in migraine prophylaxis, however, they

applied atDCS polarity (anodal tDCS) different than the used in our study. In the Antal' study (2011), patients with chronic migraine who received cathodal tDCS (15 min) treatment over visual cortex for 9 sessions (3 days/week) showed a significant decrease post-stimulation in the number of migraine-related days, duration of attacks and the intensity of pain as compared to the baseline period. Similarly, we could observe a significant reduction by cathodal tDCS when compared to baseline values with regard to the number of migraine-related days and the duration of each migraine attack, but did not confirm the findings of Antal and colleagues showing a decrease in the intensity of pain. Reasons behind this difference between the studies are unclear. Our sample size (n=15), smaller than the sample used by Antal' Study (n=26), might not have been large enough to detect some characteristics associated with a positive effect of tDCS on pain intensity.

In contrast to what was expected, we did not observe a reduction of cortical excitability, but on the contrary, for some patients the visual cortex excitability was drastically increased after inhibitory tDCS sessions. This finding suggests that inhibitory tDCS over occipital cortex was not able to correct the cortical hyperexcitability in migraine as observed in an rTMS study (Brighina *et al.*, 2002). Indeed, compared to baseline values, our results showed no robust changes of PT after active cathodal tDCS. By contrast, a trend to increase the cortical hyperexcitability in migraine patients could be thought if three of the patients had their individual data observed. In line with this supposed paradoxical facilitatory effects on cortical excitability induced by inhibitory stimulation in migraine, Brighina and colleagues (2002) demonstrated that low frequency rTMS at 1 Hz frequency over the occipital cortex led a significantly increased visual cortex excitability expressed as a decrease in PT in subjects affected by migraine with aura. Conversely, after low-frequency TMS or

cathodal tDCS normal subjects showed a reduction of cortical excitability (Brighina *et al.*, 2002; Chadaide *et al.*, 2007).

Our findings confirm that the visual cortex is hyperexcitable in migrainers and suggest, in agreement with Brighina's result, a failure of inhibitory circuits, which are unable to be upregulated by inhibitory stimulation. In considering this hypothesis, it is an interesting question, to apply anodal, *i.e.* excitatory tDCS over visual cortex and observed its clinical implication in the treatment of migraine. Nevertheless, excitatory stimulation has to be applied carefully, because it may induce a migraine attack (Antal *et al.*, 2011).

In summary, our data of electrophysiological study provide enough evidence for visual cortex hyper-excitability in migraine with and without aura. Furthermore, in the therapeutic study, inhibitory tDCS over the occipital cortex was effective for migraine prophylaxis with regard (i) to reduce the painkiller intake, when compared with sham stimulation and (ii) to decrease the number of migraine-related days and average duration of each migraine attack, when compared to baseline condition. The results should be replicated and confirmed with wider samples before to be considered in clinical decision making.

## **5. Acknowledgment**

This research was supported by the Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia (FACEPE).

## **6. Abbreviations**

tDCS – transcranial direct current stimulation; PT – phosphene threshold; TMS – transcranial magnetic stimulation; MA – migraine with aura; MwoA – migraine without aura; HV – healthy volunteers; IHCD-II – The International classification of

headache disorders 2<sup>nd</sup> edition; e.g. – *exempli gratia*; cm<sup>2</sup> – square centimetres; mA – milliamperes; min – minutes; Hz – hertz.

## 7. Reference

- Afra, J., Mascia, A., Gerard, P., Maertens de Noordhout, A. & Schoenen, J. (1998) Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol*, **44**, 209-215.
- Antal, A., Kriener, N., Lang, N., Boros, K. & Paulus, W. (2011) Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, **31**, 820-828.
- Aurora, S.K., Ahmad, B.K., Welch, K.M., Bhardhwaj, P. & Ramadan, N.M. (1998) Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*, **50**, 1111-1114.
- Auvichayapat, P., Janyacharoen, T., Rotenberg, A., Tiamkao, S., Krisanaprakornkit, T., Sinawat, S., Punjaruk, W., Thinkhamrop, B. & Auvichayapat, N. (2012) Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*, **95**, 1003-1012.
- Barbieroli, B., Montagna, P., Cortelli, P., Funicello, R., Iotti, S., Monari, L., Pierangeli, G., Zaniol, P. & Lugaresi, E. (1992) Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology*, **42**, 1209-1214.
- Barbieroli, B., Montagna, P., Cortelli, P., Martinelli, P., Sacquegna, T., Zaniol, P. & Lugaresi, E. (1990) Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Cephalalgia*, **10**, 263-272.
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenhede, M., Bohotin, C. & Schoenen, J. (2003) Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*, **23**, 264-270.
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenhede, M., Gerard, P., Bohotin, C., Maertens de Noordhout, A. & Schoenen, J. (2002) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*, **125**, 912-922.
- Borojerd, B., Bushara, K.O., Corwell, B., Immisch, I., Battaglia, F., Muellbacher, W. & Cohen, L.G. (2000) Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex*, **10**, 529-534.
- Boska, M.D., Welch, K.M., Barker, P.B., Nelson, J.A. & Schultz, L. (2002) Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology*, **58**, 1227-1233.

- Brighina, F., Palermo, A. & Fierro, B. (2009) Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain*, **10**, 77-84.
- Brighina, F., Piazza, A., Daniele, O. & Fierro, B. (2002) Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, **145**, 177-181.
- Brighina, F., Piazza, A., Vitello, G., Aloisio, A., Palermo, A., Daniele, O. & Fierro, B. (2004) rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci*, **227**, 67-71.
- Brigo, F., Storti, M., Tezzon, F., Manganotti, P. & Nardone, R. (2013) Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci*, **34**, 819-830.
- Chadaide, Z., Arlt, S., Antal, A., Nitsche, M.A., Lang, N. & Paulus, W. (2007) Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*, **27**, 833-839.
- Conforto, A.B., Amaro, E., Jr., Goncalves, A.L., Mercante, J.P., Guendler, V.Z., Ferreira, J.R., Kirschner, C.C. & Peres, M.F. (2013) Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*.
- Ferrari, M.D. (1998) Migraine. *Lancet*, **351**, 1043-1051.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Lima, M.C., Ferreira, M.J., Wagner, T., Rigonatti, S.P., Castro, A.W., Souza, D.R., Riberto, M., Freedman, S.D., Nitsche, M.A. & Pascual-Leone, A. (2006) A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, **122**, 197-209.
- Gandiga, P.C., Hummel, F.C. & Cohen, L.G. (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, **117**, 845-850.
- Gunaydin, S., Soysal, A., Atay, T. & Arpaci, B. (2006) Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. *Can J Neurol Sci*, **33**, 63-67.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*, **24 Supplement 1**, 1-151.
- Irimia, P., Carmona-Abellan, M. & Martinez-Vila, E. (2012) Chronic migraine: a therapeutic challenge for clinicians. *Expert Opin Emerg Drugs*, **17**, 445-447.
- Klem, G.H., Luders, H.O., Jasper, H.H. & Elger, C. (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, **52**, 3-6.

- Merabet, L.B., Theoret, H. & Pascual-Leone, A. (2003) Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. *Optom Vis Sci*, **80**, 356-368.
- Mulleners, W.M., Chronicle, E.P., Palmer, J.E., Koehler, P.J. & Vredeveld, J.W. (2001) Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*, **41**, 565-572.
- Nitsche, M.A., Nitsche, M.S., Klein, C.C., Tergau, F., Rothwell, J.C. & Paulus, W. (2003) Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, **114**, 600-604
- Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, **527 Pt 3**, 633-639.
- Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, **57**, 1899-1901.
- Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N., van Eijk, R., Oefner, P.J., Hoffman, S.M., Lamerdin, J.E., Mohrenweiser, H.W., Bulman, D.E., Ferrari, M., Haan, J., Lindhout, D., van Ommen, G.J., Hofker, M.H., Ferrari, M.D. & Frants, R.R. (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*, **87**, 543-552.
- Palmer, J.E., Chronicle, E.P., Rolan, P. & Mulleners, W.M. (2000) Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia*, **20**, 525-532.
- Ramadan, N.M., Halvorson, H., Vande-Linde, A., Levine, S.R., Helpert, J.A. & Welch, K.M. (1989) Low brain magnesium in migraine. *Headache*, **29**, 590-593.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M. & Pascual-Leone, A. (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, **120**, 2008-2039.
- Siniatchkin, M., Kroner-Herwig, B., Kocabiyik, E. & Rothenberger, A. (2007) Intracortical inhibition and facilitation in migraine--a transcranial magnetic stimulation study. *Headache*, **47**, 364-370.
- Stewart, L.M., Walsh, V. & Rothwell, J.C. (2001) Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia*, **39**, 415-419.
- Teepker, M., Hotzel, J., Timmesfeld, N., Reis, J., Mylius, V., Haag, A., Oertel, W.H., Rosenow, F. & Schepelmann, K. (2010) Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, **30**, 137-144.

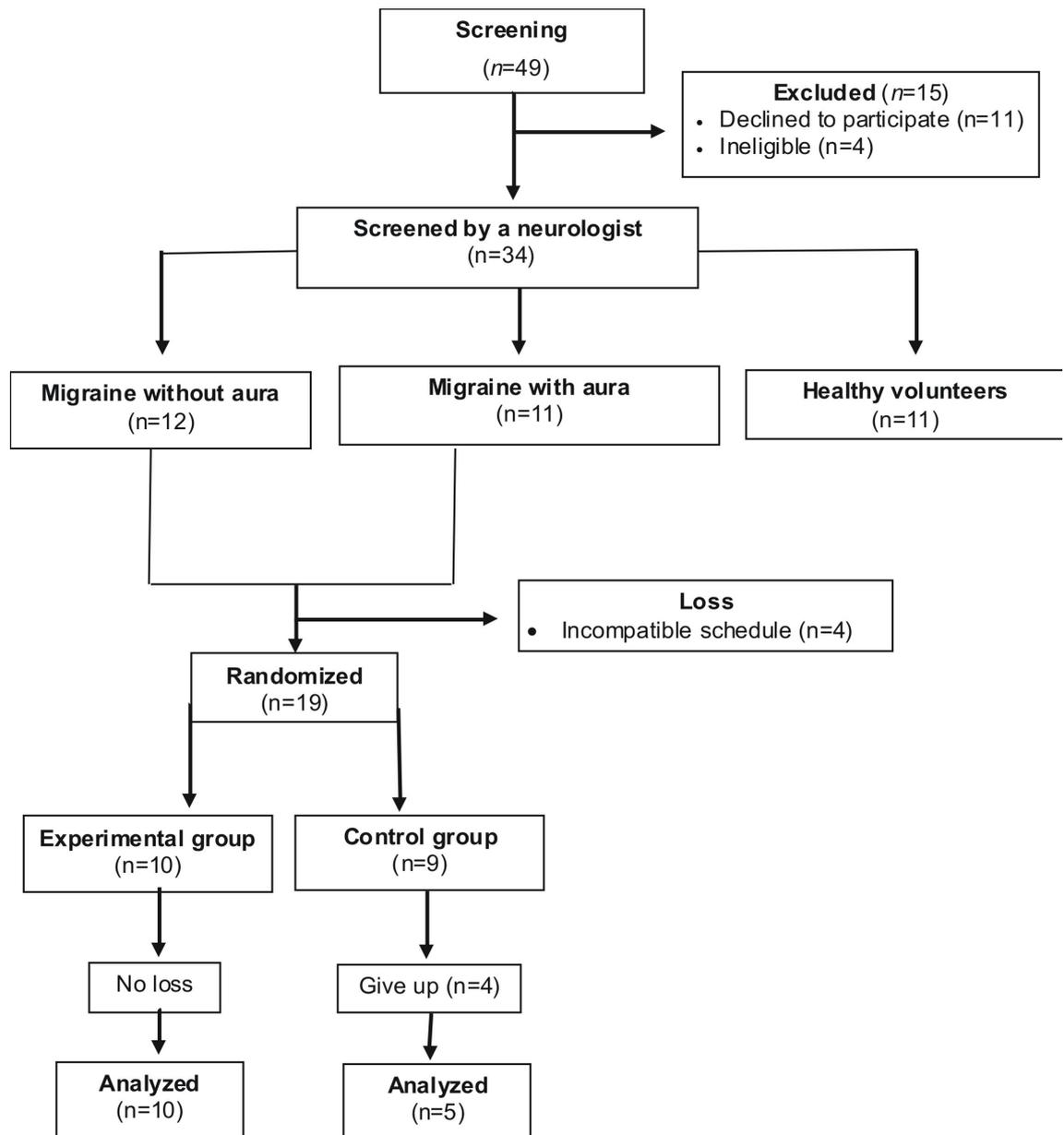
- Vasil'eva, V.V. (2005) Spectral and coherent characteristics of EEG in women during various phases of menstrual cycle. *Bull Exp Biol Med*, **140**, 383-384.
- Vigano, A., D'Elia, T.S., Sava, S.L., Auve, M., De Pasqua, V., Colosimo, A., Di Piero, V., Schoenen, J. & Magis, D. (2013) Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain*, **14**, 23.

## 8. Tables and figures

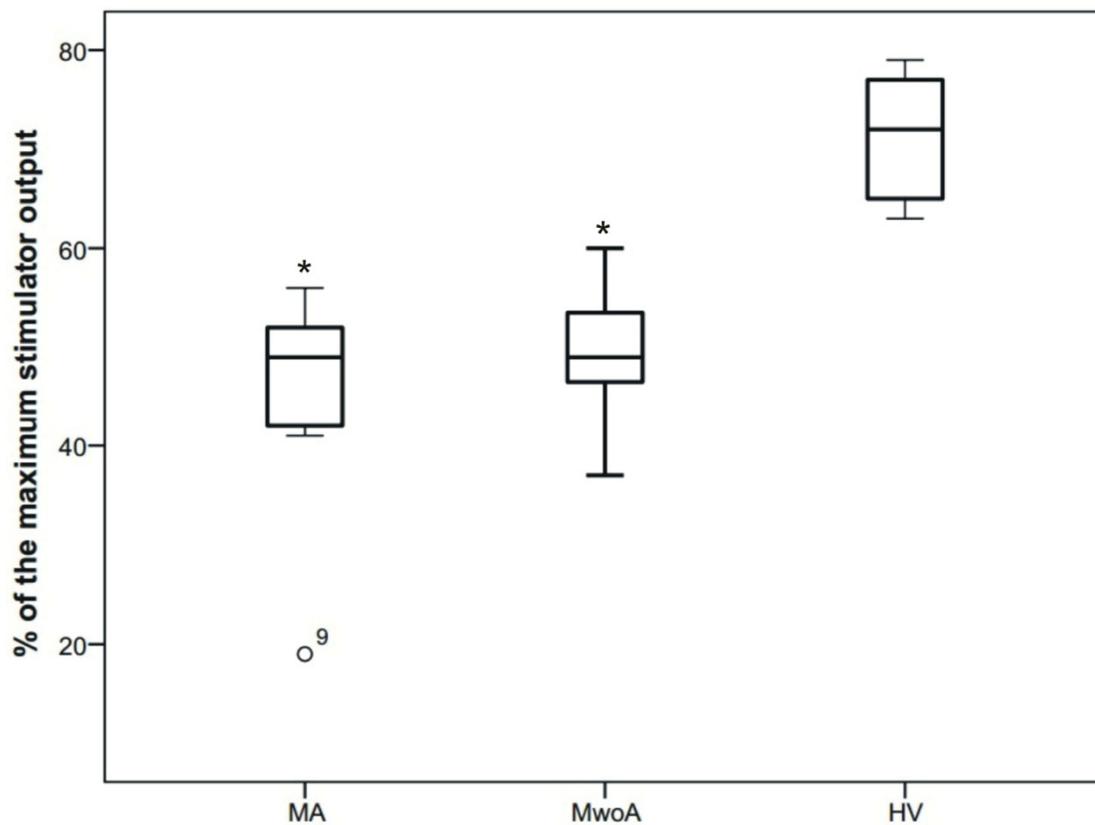
**Table 1.** Sample characterization for mean age, phosphene threshold (PT) and headache diary variables for all groups (electrophysiological and therapeutic study).

	HV (n=11)	MA (n=11)	MwoA (n=12)	p	Cathodal (n=10)	Sham (n=5)	p
Age (SD)	22 (2)	26 (9)	24 (6)	0.344 <sup>1</sup>	22 (4)	28 (14)	0.436 <sup>3</sup>
Gender (%)	9 F (81.8)	8 F (72.7)	11 F (91.7)	0.492 <sup>2</sup>	9 F (90)	5 F (100)	0.464 <sup>2</sup>
PT (SD)	71.6 (6.4)	45.5 (10.4)	49.3 (7)	<0.001 <sup>1</sup>	46 (7.8)	48 (6.3)	0.7 <sup>3</sup>
Pain intensity (SD)	-	2.5 (0.5)	2.3 (0.5)	0.552 <sup>4</sup>	2.2 (0.3)	1.9 (0.4)	0.140 <sup>3</sup>
Duration (hours) of each single attack (SD)	-	10.9 (13.98)	18.6 (21.51)	0.508 <sup>4</sup>	11 (5.7)	11.8 (6.3)	0.858 <sup>3</sup>
Migraine-related days (SD)	-	-	-	-	7.3 (4.7)	14.7 (13.6)	0.448 <sup>3</sup>
Painkiller intake (SD)	-	-	-	-	3.7 (2.2)	12.7 (15.1)	0.414 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ANOVA one way; <sup>2</sup>chi-square test; <sup>3</sup>Mann-Whitney test; <sup>4</sup> Student *t*-test; *p*<0.05; F- female; SD – standard deviation; MA – migraine with aura; MwoA – migraine without aura; HV – healthy volunteers



**Figure 1.** Flow diagram of the trial



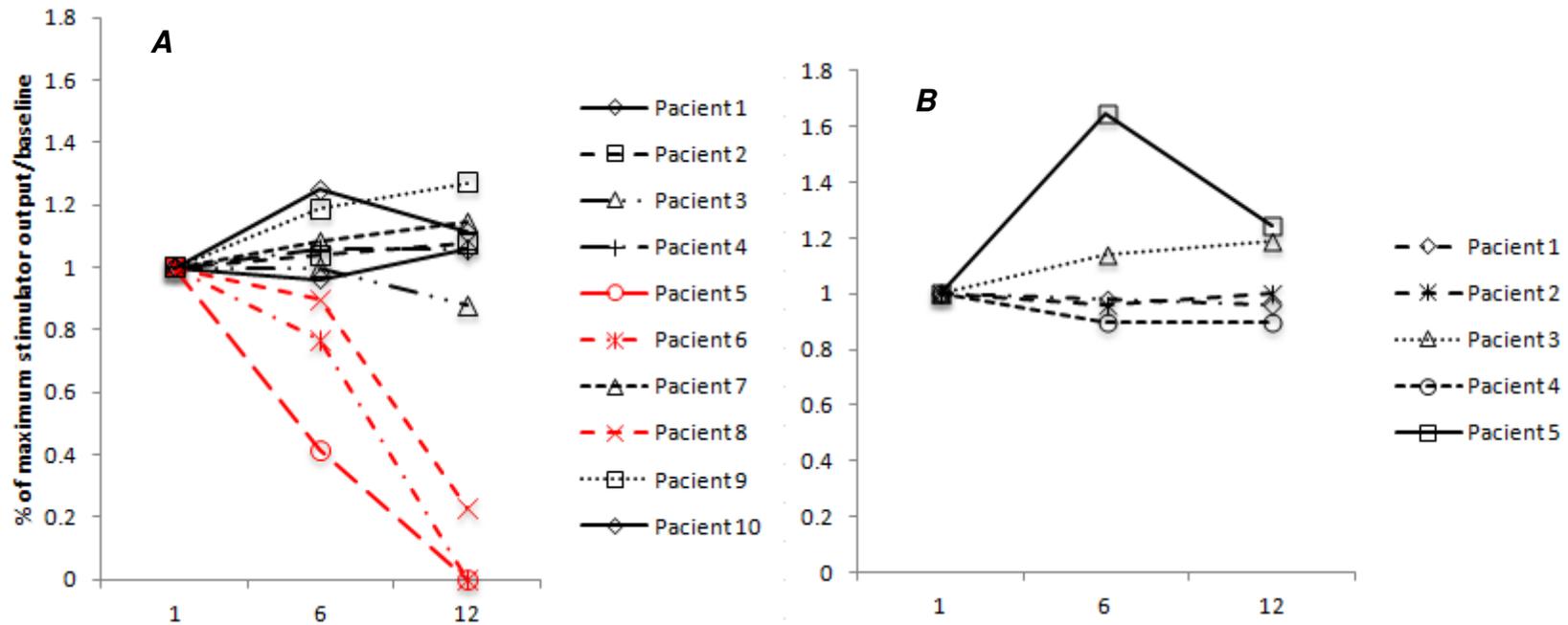
**Figure 2.** The graph shows the percentage of the maximum stimulator output (2.2 Tesla) found in phosphene threshold of patients with migraine with aura (MA) and without aura (MwoA) and healthy individuals (HV). The horizontal bars within boxes represent the median values. The horizontal lines above and below the box indicate respectively the maximum and minimum phosphene threshold values in each group. The circle indicates an outline of study. The asterisks indicate the difference between MA and MwoA groups compared with HV (one-way ANOVA,  $p < 0.001$ )

**Table 2.** Mean of headache diary variables for cathodal and sham groups at baseline, during and after treatment.

	Cathodal tDCS			Sham tDCS			p- Friedman	During	After
	Baseline	During	After	Baseline	During	After		Cathodal minus sham	Cathodal minus sham
Migraine-related days (SD)	7.3 (4.7)	6.3 (5)	3.9 (2.9)*	14.7 (13.6)	11.3 (7.6)	9 (10.4)	<b>0.003</b>	5 (-2.01 to 12.01)	5.1 (-2.3 to 12.5)
Pain intensity (SD)	2.2 (0.3)	1.8 (0.8)	1.5 (1)	1.9 (0.4)	1.6 (0.6)	1.7 (0.4)	0.338	-0.2 (-1.08 to 0.68)	0.2 (-0.82 to 1.22)
Painkiller intake (SD)	3.7 (2.2)	1.7 (1.9)*	1.6 (1.1)*	12.7 (15.1)	8.7 (10)	8.7 (10.7)	<b>0.006</b>	<b>7 (0.17 to 13.83)#</b>	7.1 (-0.01 to 14.21)
Duration of each single attack (SD)	11 (5.7)	6.2 (3.5)*	7.3 (4.3)*	11.8 (6.3)	9.3 (3.3)	9 (2.7)	<b>0.030</b>	3.1 (-0.97 to 7.17)	1.7 (-2.89 to 6.29)

tDCS – transcranial direct current stimulation; SD – standard deviation;  $p \leq 0.05$  (Friedman test); \*represents difference to baseline (Wilcoxon test);

#represents difference between groups (Mann-whitney test)



**Figure 3.** *A* - Individual phosphene threshold values at baseline, after sixth and twelfth sessions of cathodal tDCS; *B* - Individual phosphene threshold values at baseline, after sixth and twelfth sessions of sham tDCS

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como conclusão, temos que os nossos dados do estudo eletrofisiológico fornecem evidência de uma hiperexcitabilidade do córtex visual em pacientes com migrânea, com e sem *aura*, quando comparados com indivíduos saudáveis.

Além disso, no ensaio clínico, a ETCC inibitória sobre o córtex visual foi eficaz para a profilaxia da migrânea com relação a: (i) a redução da ingestão de analgésico, quando comparado com a estimulação sham e (ii) para diminuir o número de dias-relacionada com enxaqueca e duração média de cada crise de enxaqueca, quando comparadas ao estado inicial. Os estudos com amostras maiores devem ser replicados e os resultados confirmados antes de ser considerados na tomada de decisão clínica.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, B. M. Medication overuse headaches. **Med Clin North Am**, 97, 2, 337-352, Mar, 2013.
- ADEYEMO, B. O.; SIMIS, M.; MACEA, D. D.; FREGNI, F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. **Frontiers in Psychiatry**, 3, 2012.
- AFRA, J.; MASCIA, A.; GERARD, P.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. **Ann Neurol**, 44, 2, 209-215, Aug, 1998.
- AMBROSINI, A.; MAGIS, D.; SCHOENEN, J. Migraine - clinical neurophysiology. **Handb Clin Neurol**, 97, 275-293, 2010.
- AMBROSINI, A.; SCHOENEN, J. The electrophysiology of migraine. **Curr Opin Neurol**, 16, 3, 327-331, Jun, 2003.
- ANTAL, A.; KRIENER, N.; LANG, N.; BOROS, K.; PAULUS, W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 31, 7, 820-828, May, 2011.
- ASHKENAZI, A.; SILBERSTEIN, S. D. The evolving management of migraine. **Curr Opin Neurol**, 16, 3, 341-345, Jun, 2003.
- AURORA, S. K.; AHMAD, B. K.; WELCH, K. M.; BHARDHWAJ, P.; RAMADAN, N. M. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. **Neurology**, 50, 4, 1111-1114, Apr, 1998.
- AURORA, S. K.; WILKINSON, F. The brain is hyperexcitable in migraine. **Cephalalgia**, 27, 12, 1442-1453, Dec, 2007.
- AUVICHAYAPAT, P.; JANYACHAROEN, T.; ROTENBERG, A.; TIAMKAO, S.; KRISANAPRAKORNKIT, T.; SINAWAT, S.; PUNJARUK, W.; THINKHAMROP, B.; AUVICHAYAPAT, N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. **J Med Assoc Thai**, 95, 8, 1003-1012, Aug, 2012.
- BARBIROLI, B.; MONTAGNA, P.; CORTELLI, P.; FUNICELLO, R.; IOTTI, S.; MONARI, L.; PIERANGELI, G.; ZANIOL, P.; LUGARESI, E. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. **Neurology**, 42, 6, 1209-1214, Jun, 1992.
- BARBIROLI, B.; MONTAGNA, P.; CORTELLI, P.; MARTINELLI, P.; SACQUEGNA, T.; ZANIOL, P.; LUGARESI, E. Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. **Cephalalgia**, 10, 5, 263-272, Oct, 1990.
- BASTANI, A.; JABERZADEH, S. Differential modulation of corticospinal excitability by different current densities of anodal transcranial direct current stimulation. **PLoS One**, 8, 8, e72254, 2013.

BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; BOHOTIN, C.; SCHOENEN, J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. **Cephalalgia**, 23, 4, 264-270, May, 2003.

BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; GERARD, P.; BOHOTIN, C.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. **Brain**, 125, Pt 4, 912-922, Apr, 2002.

BOLAY, H.; REUTER, U.; DUNN, A. K.; HUANG, Z.; BOAS, D. A.; MOSKOWITZ, M. A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. **Nat Med**, 8, 2, 136-142, Feb, 2002.

BOSKA, M. D.; WELCH, K. M.; BARKER, P. B.; NELSON, J. A.; SCHULTZ, L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. **Neurology**, 58, 8, 1227-1233, Apr 23, 2002.

BRIGHINA, F.; PALERMO, A.; FIERRO, B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. **J Headache Pain**, 10, 2, 77-84, Apr, 2009.

BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; DANIELE, O.; FIERRO, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. **Exp Brain Res**, 145, 2, 177-181, Jul, 2002.

BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; VITELLO, G.; ALOISIO, A.; PALERMO, A.; DANIELE, O.; FIERRO, B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. **J Neurol Sci**, 227, 1, 67-71, Dec 15, 2004.

BRIGO, F.; STORTI, M.; NARDONE, R.; FIASCHI, A.; BONGIOVANNI, L. G.; TEZZON, F.; MANGANOTTI, P. Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. **J Headache Pain**, 13, 5, 339-349, Jul, 2012.

BRIGO, F.; STORTI, M.; TEZZON, F.; MANGANOTTI, P.; NARDONE, R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. **Neuro Sci**, 34, 6, 819-830, Jun, 2013.

CHADAIDE, Z.; ARLT, S.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A.; LANG, N.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. **Cephalalgia**, 27, 7, 833-839, Jul, 2007.

CLARKE, B. M.; UPTON, A. R.; KAMATH, M. V.; AL-HARBI, T.; CASTELLANOS, C. M. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. **J Headache Pain**, 7, 5, 341-346, Oct, 2006.

CONFORTO, A. B.; AMARO, E., JR.; GONCALVES, A. L.; MERCANTE, J. P.; GUENDLER, V. Z.; FERREIRA, J. R.; KIRSCHNER, C. C.; PERES, M. F. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. **Cephalalgia**, Dec 10, 2013.

COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? **Cephalalgia**, 27, 12, 1427-1439, Dec, 2007.

DIENER, H. C.; LIMMROTH, V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. **Lancet Neurol**, 3, 8, 475-483, Aug, 2004.

FERRARI, M. D. Migraine. **Lancet**, 351, 9108, 1043-1051, Apr 4, 1998.

FOROUGHIPOUR, M.; GOLCHIAN, A. R.; KALHOR, M.; AKHLAGHI, S.; FARZADFARD, M. T.; AZIZI, H. A sham-controlled trial of acupuncture as an adjunct in migraine prophylaxis. **Acupunct Med**, 32, 1, 12-16, Feb, 2014.

FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; LIMA, M. C.; FERREIRA, M. J.; WAGNER, T.; RIGONATTI, S. P.; CASTRO, A. W.; SOUZA, D. R.; RIBERTO, M.; FREEDMAN, S. D.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, 122, 1-2, 197-209, May, 2006.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clin Neurophysiol**, 117, 4, 845-850, Apr, 2006.

GERWIG, M.; NIEHAUS, L.; KASTRUP, O.; STUDE, P.; DIENER, H. C. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. **Headache**, 45, 10, 1394-1399, Nov-Dec, 2005.

GROPPA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L. G.; MALL, V.; KAELIN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. W.; ROSSINI, P. M.; ZIEMANN, U.; VALLS-SOLE, J.; SIEBNER, H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clin Neurophysiol**, 123, 5, 858-882, May, 2012.

GUNAYDIN, S.; SOYSAL, A.; ATAY, T.; ARPACI, B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. **Can J Neurol Sci**, 33, 1, 63-67, Feb, 2006.

IERUSALIMSCHY, R.; MOREIRA FILHO, P. F. [Precipitating factors of migraine attacks in patients with migraine without aura]. **Arq Neuropsiquiatr**, 60, 3-A, 609-613, Sep, 2002.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The international classification of headache disorders. **Cephalalgia**, v. 24, p. 1-151, 2004. Supplement 1.

IRIMIA, P.; CARMONA-ABELLAN, M.; MARTINEZ-VILA, E. Chronic migraine: a therapeutic challenge for clinicians. **Expert Opin Emerg Drugs**, 17, 4, 445-447, Dec, 2012.

KLEM, G. H.; LUDERS, H. O.; JASPER, H. H.; ELGER, C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, 52, 3-6, 1999.

LIEBETANZ, D.; NITSCHKE, M. A.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, 125, Pt 10, 2238-2247, Oct, 2002.

LINDE, K.; ALLAIS, G.; BRINKHAUS, B.; MANHEIMER, E.; VICKERS, A.; WHITE, A. R. Acupuncture for migraine prophylaxis. **Cochrane Database Syst Rev**, 1, 1, 2009.

LIPTON, R. B.; DODICK, D. W.; SILBERSTEIN, S. D.; SAPER, J. R.; AURORA, S. K.; PEARLMAN, S. H.; FISCHHELL, R. E.; RUPPEL, P. L.; GOADSBY, P. J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. **Lancet Neurol**, 9, 4, 373-380, Apr, 2010.

LIPTON, R. B.; STEWART, W. F.; DIAMOND, S.; DIAMOND, M. L.; REED, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. **Headache**, 41, 7, 646-657, Jul-Aug, 2001.

MARTINS, I. P. [Migraine]. **Acta Med Port**, 22, 5, 589-598, Sep-Oct, 2009.

MERABET, L. B.; THEORET, H.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. **Optom Vis Sci**, 80, 5, 356-368, May, 2003.

MULLENNERS, W. M.; CHRONICLE, E. P.; PALMER, J. E.; KOEHLER, P. J.; VREDEVELD, J. W. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. **Headache**, 41, 6, 565-572, Jun, 2001.

NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, 1, 3, 206-223, Jul, 2008.

NITSCHKE, M. A.; DOEMKES, S.; KARAKOSE, T.; ANTAL, A.; LIEBETANZ, D.; LANG, N.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **J Neurophysiol**, 97, 4, 3109-3117, Apr, 2007.

NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; ANTAL, A.; LANG, N.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol**, 56, 255-276, 2003a.

NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; LANG, N.; ANTAL, A.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. **Clin Neurophysiol**, 114, 11, 2220-2222; author reply 2222-2223, Nov, 2003b.

NITSCHKE, M. A.; NITSCHKE, M. S.; KLEIN, C. C.; TERGAU, F.; ROTHWELL, J. C.; PAULUS, W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. **Clin Neurophysiol**, 114, 4, 600-604, Apr, 2003c.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, 527 Pt 3, 633-639, Sep 15, 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, 57, 10, 1899-1901, Nov 27, 2001.

OMS. **Atlas of headache disorders and resources in the world 2011**. 2011.

OPHOFF, R. A.; TERWINDT, G. M.; VERGOUWE, M. N.; VAN EIJK, R.; OEFNER, P. J.; HOFFMAN, S. M.; LAMERDIN, J. E.; MOHRENWEISER, H. W.; BULMAN, D. E.; FERRARI, M.; HAAN, J.; LINDHOUT, D.; VAN OMMEN, G. J.; HOFKER, M. H.; FERRARI, M. D.; FRANTS, R. R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia

type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. **Cell**, 87, 3, 543-552, Nov 1, 1996.

PALMER, J. E.; CHRONICLE, E. P.; ROLAN, P.; MULLENNERS, W. M. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. **Cephalalgia**, 20, 6, 525-532, Jul, 2000.

POREISZ, C.; BOROS, K.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. **Brain Res Bull**, 72, 4-6, 208-214, May 30, 2007.

QUEIROZ, L. P.; PERES, M. F.; PIOVESAN, E. J.; KOWACS, F.; CICIARELLI, M. C.; SOUZA, J. A.; ZUKERMAN, E. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalalgia**, 29, 6, 642-649, Jun, 2009.

RAMADAN, N. M.; HALVORSON, H.; VANDE-LINDE, A.; LEVINE, S. R.; HELPERN, J. A.; WELCH, K. M. Low brain magnesium in migraine. **Headache**, 29, 9, 590-593, Oct, 1989.

RIST, P. M.; SCHURKS, M.; BURING, J. E.; KURTH, T. Migraine, headache, and the risk of depression: Prospective cohort study. **Cephalalgia**, 33, 12, 1017-1025, Sep, 2013.

ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, 120, 12, 2008-2039, Dec, 2009.

SADOWSKI, B. Plasticity of the Cortical Motor System. **Journal of Human Kinetics**, 20, 1, 5-22, 2008.

SILBERSTEIN, S.; LODER, E.; DIAMOND, S.; REED, M. L.; BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. **Cephalalgia**, 27, 3, 220-229, Mar, 2007.

SINIATCHKIN, M.; KRONER-HERWIG, B.; KOCABIYIK, E.; ROTHENBERGER, A. Intracortical inhibition and facilitation in migraine--a transcranial magnetic stimulation study. **Headache**, 47, 3, 364-370, Mar, 2007.

SINIATCHKIN, M.; SENDACKI, M.; MOELLER, F.; WOLFF, S.; JANSEN, O.; SIEBNER, H.; STEPHANI, U. Abnormal changes of synaptic excitability in migraine with aura. **Cereb Cortex**, 22, 10, 2207-2216, Oct, 2012.

SMITHERMAN, T. A.; WALTERS, A. B.; MAIZELS, M.; PENZIEN, D. B. The use of antidepressants for headache prophylaxis. **CNS Neurosci Ther**, 17, 5, 462-469, Oct, 2011.

STAGG, C. J.; JAYARAM, G.; PASTOR, D.; KINCSES, Z. T.; MATTHEWS, P. M.; JOHANSEN-BERG, H. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. **Neuropsychologia**, 49, 5, 800-804, Apr, 2011.

STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; BIRBECK, G. L. Migraine: the seventh disabler. **J Headache Pain**, 14, 1, 1, Dec, 2013.

STEWART, L. M.; WALSH, V.; ROTHWELL, J. C. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. **Neuropsychologia**, 39, 4, 415-419, 2001.

STEWART, W. F.; ROY, J.; LIPTON, R. B. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. **Neurology**, 81, 11, 948-955, Sep 10, 2013.

STOVNER, L. J.; TRONVIK, E.; HAGEN, K. New drugs for migraine. **J Headache Pain**, 10, 6, 395-406, Dec, 2009.

TEEPKER, M.; HOTZEL, J.; TIMMESFELD, N.; REIS, J.; MYLIUS, V.; HAAG, A.; OERTEL, W. H.; ROSENOW, F.; SCHEPELMANN, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 30, 2, 137-144, Feb, 2010.

VASIL'EVA, V. V. Spectral and coherent characteristics of EEG in women during various phases of menstrual cycle. **Bull Exp Biol Med**, 140, 4, 383-384, Oct, 2005.

VIGANO, A.; D'ELIA, T. S.; SAVA, S. L.; AUVE, M.; DE PASQUA, V.; COLOSIMO, A.; DI PIERO, V.; SCHOENEN, J.; MAGIS, D. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. **J Headache Pain**, 14, 1, 23, Dec, 2013.

VOS, T.; FLAXMAN, A. D.; NAGHAVI, M.; LOZANO, R.; MICHAUD, C.; EZZATI, M.; SHIBUYA, K.; SALOMON, J. A.; ABDALLA, S.; ABOYANS, V. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, 380, 9859, 2163-2196, 2013.

WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive human brain stimulation. **Annu Rev Biomed Eng**, 9, 527-565, 2007.

WOBER, C.; WOBER-BINGOL, C. Triggers of migraine and tension-type headache. **Handb Clin Neurol**, 97, 161-172, 2010.

ZAEHLE, T.; BERETTA, M.; JANCKE, L.; HERRMANN, C. S.; SANDMANN, P. Excitability changes induced in the human auditory cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. **Exp Brain Res**, 215, 2, 135-140, Nov, 2011.

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

(de acordo com a Resolução 196/96 - CNS)

**Título do Projeto:** Repercussões neurofisiológicas da estimulação cerebral não invasiva no córtex visual sobre o quadro doloroso de pacientes portadores de migrânea

**Pesquisador Responsável:** Sérgio Henrique de Souza Rocha

**Endereço profissional do pesquisador:** Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Laboratório de Neurociência Aplicada Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária. Recife/PE-Brasil CEP: 50670-901; Telefone: (81) 2126-8939; Fax: (81) 2126-8939.

**Comitê de Ética em Pesquisa:** Avenida da Engenharia, s/n - 1º andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126-8588

Convido o Sr.(a) a participar da pesquisa sobre: **“Repercussões neurofisiológicas da estimulação cerebral não-invasiva no córtex visual sobre o quadro doloroso de pacientes portadores de migrânea”** realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como responsável o fisioterapeuta, mestrando da Pós-graduação em Fisioterapia Sérgio Henrique de Souza Rocha.

Se decidir participar, é importante que leia as informações sobre a pesquisa e o seu papel enquanto voluntário. É preciso entender a natureza, os riscos e benefícios da sua participação, dando também seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você pode recusar sua colaboração desde já ou a qualquer momento durante a realização da pesquisa, retirando seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia esta pesquisa. Em caso de decidir retirar-se do estudo, deverá notificar, mas não justificar, ao pesquisador que o esteja atendendo.

**Objetivo da pesquisa:** O propósito deste estudo é investigar os efeitos das estimulações cerebrais não invasivas, no córtex visual (na região posterior da cabeça), sobre a dor de pacientes com enxaqueca.

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

**Procedimentos da Pesquisa:** Você receberá informações a respeito do estudo e uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você fará uma avaliação inicial e 12 sessões terapêuticas. Dependendo do grupo experimental para o qual você será selecionado, você receberá sessões de estimulação transcraniana por correntes contínuas ou estimulação magnética transcraniana. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da técnica terapêutica a qual você será submetido. Estas técnicas consistem em um tipo de estimulação cerebral, de forma não invasiva, através da aplicação de corrente contínua ou pulsos magnéticos, as quais podem alterar a atividade cerebral, aumentando ou diminuindo a mesma. Ao término da pesquisa todos receberão uma cartilha de orientações sobre a enxaqueca.

**Riscos:** O estudo oferece pouco risco à sua saúde, uma vez que as técnicas terapêuticas empregadas já são bem estabelecidas na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes. Pode-se considerar que sua participação no presente estudo não lhe causará desconfortos além dos mínimos que poderiam ser esperados em uma avaliação e tratamento fisioterapêutico, como por exemplo, cansaço e constrangimento. É possível que no início da sessão de estimulação cerebral não invasiva, você sinta formigamento e/ou coceira na área estimulada, estas sensações desaparecerão em alguns minutos.

**Benefícios:** Você será beneficiado pela possibilidade de realizar um tratamento não invasivo, seguro, de fácil aplicação que minimize a frequência das crises de enxaqueca ou intensidade da dor. Através de sua participação, você também estará contribuindo para a ampliação do conhecimento científico das técnicas empregadas para o tratamento dessa doença. Ao término da pesquisa, você receberá uma cartilha educativa com orientações sobre a enxaqueca.

**Relevância da pesquisa:** A relevância da pesquisa reside no fato de que ela fornecerá dados da real eficácia das técnicas utilizadas pelos fisioterapeutas para o tratamento preventivo das

crises de enxaqueca. Essas informações deverão, após a pesquisa, serem repassadas para os serviços de saúde de modo a beneficiar outros pacientes.

**Custos/Reembolso:** Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para você, sendo todos os custos de total responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação também será voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma retribuição financeira.

**Caráter confidencial da pesquisa:** Todos os dados da pesquisa serão armazenados no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da UFPE sob a responsabilidade dos pesquisadores e quaisquer dados que venham a ser publicados não constarão seu nome, ou seja, sua identidade não será revelada.

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG \_\_\_\_\_, Idade \_\_\_\_\_, declaro que fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

\_\_\_\_\_  
Local e Data

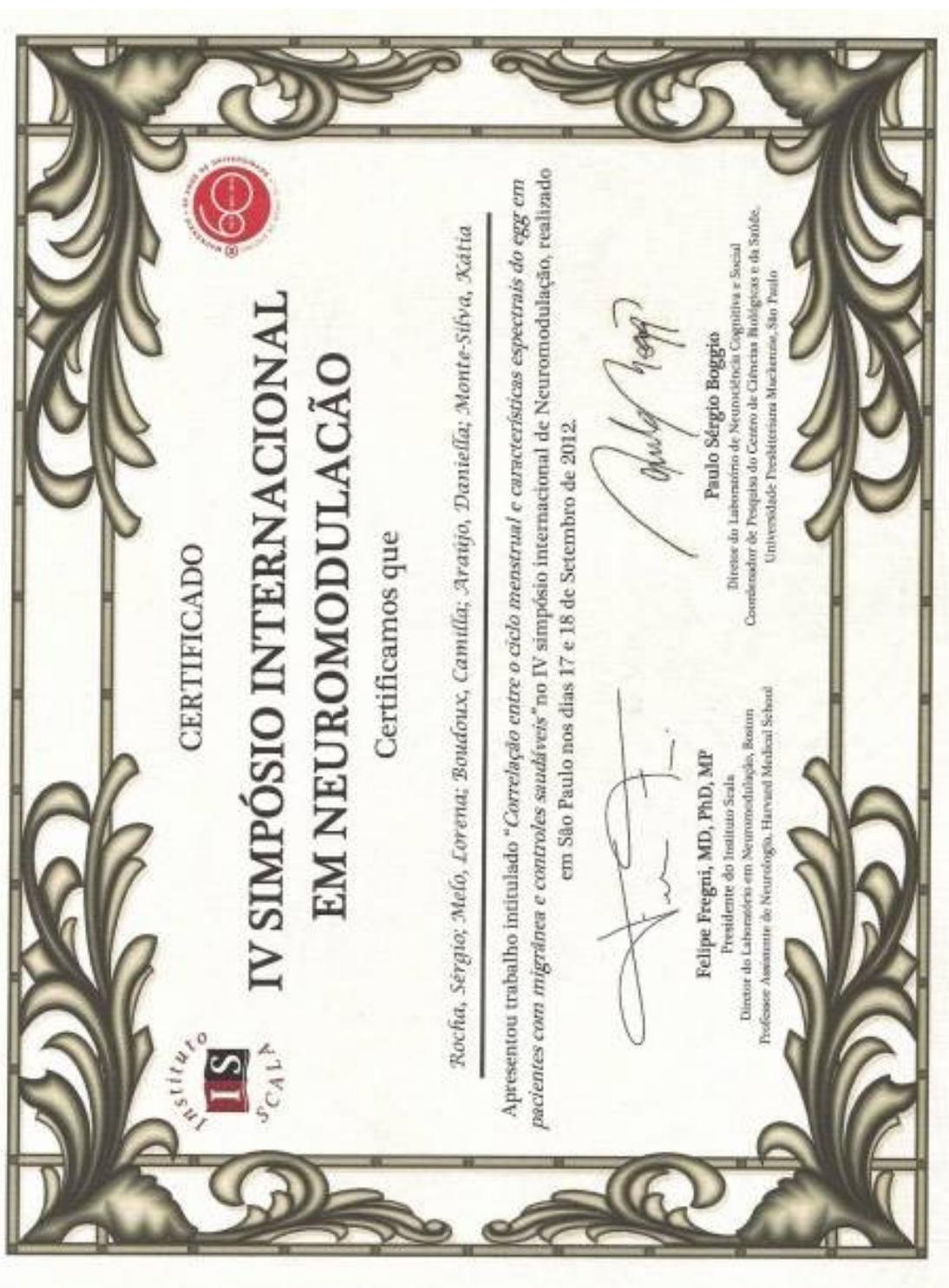
\_\_\_\_\_  
Voluntário(a)

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

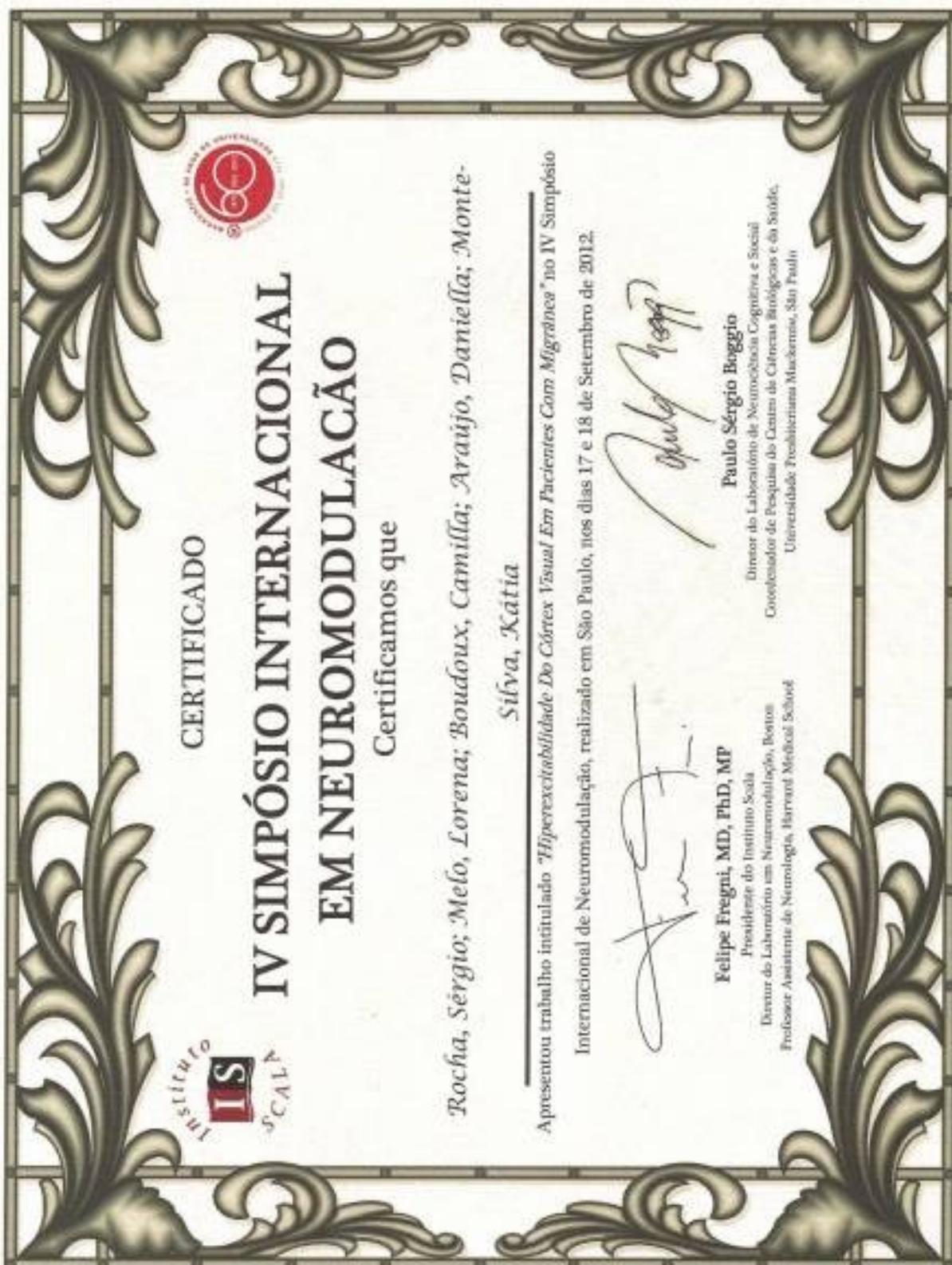
\_\_\_\_\_  
Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2

## ANEXO I



## ANEXO II



## ANEXO III



Certificamos que o PÓSTER: " Características espectrais do EEG de pacientes com migrânea e sujeitos saudáveis" dos seguintes AUTORES: Camilla Boudoux Sales; Sérgio Rocha; Lorena Melo; Aguida Foerster; Daniella Araújo; Kátia Karina do Monte-Silva foi apresentado no **XXI Simpósio do Cérebro e Semana do Cérebro - Universidade do futuro: O neurocientista do século XXI**, realizado de 2 a 4 de outubro de 2013, no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, 4 de outubro de 2013.

Apoio:



**PROEXT**  
PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO

*Adriana Baltar*

Adriana Baltar  
Comissão Organizadora

Prof. Dr. Jacinto Moraes Veigara  
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Física (Mestrado e Doutorado) em Engenharia de Física e Física da Universidade Federal de Pernambuco

## ANEXO IV

Mês \_\_\_\_\_

Dor de cabeça? (sim/não)	Maior Intensidade (1-3)*	Usou medicação analgésica? (sim/não)	Qual medicamento abortivo?
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			
27.			
28.			
29.			
30.			
31.			

\*1 = leve

2 = intensa, mas não é incapacitante

3 = incapacitante, impedindo a realização das atividades habituais por pelo menos parte do dia