



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

RENATA EMANUELA LYRA DE BRITO ARANHA

COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA EM MULHERES COM MIGRÂNEA CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO, TRIPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO

João Pessoa
Setembro/2018

RENATA EMANUELA LYRA DE BRITO ARANHA

**COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA EM MULHERES COM MIGRÂNEA CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO, TRIPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Torro Alves.

**João Pessoa
Setembro/2018**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A662c Aranha, Renata Emanuela Lyra de Brito.

COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM MULHERES COM
MIGRÂNEA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO, TRIPLO-CEGO,
PLACEBO-CONTROLADO / Renata Emanuela Lyra de Brito
Aranha. - João Pessoa, 2019.

087 f.

Orientação: Nelson Torro Alves Alves.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 2.
Transtornos de Enxaqueca. 3. Sintomas Cognitivos. 4.
Dor. I. Alves, Nelson Torro Alves. II. Título.

UFPB/BC

RENATA EMANUELA LYRA DE BRITO ARANHA

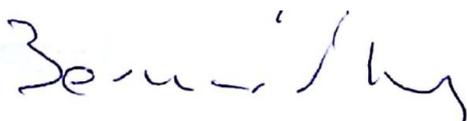
**COMPARAÇÃO ENTRE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA EM MULHERES COM MIGRÂNEA CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO, TRIPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

COMISSÃO JULGADORA:



Prof.^a Dr.^a Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino



Prof. Dr. Bernardino Fernández-Calvo



Prof. Dr. Nelson Alves Torro

**João Pessoa
Setembro/2018**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de vivenciar com saúde e esperança cada momento até aqui. A Ele toda honra e glória!

Aos meus pais, Esmeralda e Romulo Brito, agradeço o empenho e ensinamentos desde o momento em que nasci. Todo o esforço que eles fizeram foi primordial para a minha formação até essa conquista.

Agradeço também ao meu marido Marcus Aranha por todo apoio, incentivo, paciência e esperança depositada em mim, sem isso não teria conseguido concluir essa etapa.

Em meio a todos os desafios do Mestrado, Deus me presenteou com a vida do meu primogênito. Ao meu filho dedico essa conquista.

Ao meu Orientador Professor Dr. Nelson Torro, agradeço por ter sido um grande exemplo de profissional e pessoa. Sem a confiança e paciência que ele teve comigo não teria chegado até aqui.

Serei eternamente grata aos pesquisadores colaboradores dessa pesquisa, sem a ajuda de Dr^a Bruna, Gabriella, Nathália, Égina, Tatyanne e Evelyn não teríamos concluído as etapas de cada procedimento da pesquisa. Aos meus colegas do LACOP agradeço por cada ajuda, em especial, agradeço a Gessika Araújo, que esteve sempre presente me ajudando, incentivando e apoiando.

Agradeço aos demais colegas do Mestrado que proporcionaram momentos únicos em sala de aula.

Por fim, agradeço a todos os professores colaboradores. Aos Professores, Bernardino Fernández-Calvo, Adriana Ribeiro, Eliane Araújo e Suellen Marinho Andrade por toda contribuição e opinião que foram essenciais para a construção desta pesquisa.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Migrânea Crônica.....	12
1.1.1 Definição.....	12
1.1.2 Fisiopatologia.....	12
1.1.3 Quadro clínico.....	13
1.1.4 Diagnóstico.....	14
1.1.5 Epidemiologia.....	15
1.1.6 Tratamento.....	15
1.2 Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC).....	16
1.2.1 Parâmetros técnicos.....	16
1.2.2 Mecanismo de ação.....	17
1.2.3 ETCC na Migrânea Crônica.....	18
1.3 Justificativa.....	19
1.4 Desenho da investigação.....	20
1.4.1 Apresentação do problema.....	20
1.4.2 Objetivos.....	21
1.4.2.1 Objetivo geral.....	21
1.4.2.2 Objetivos específicos.....	21
1.4.3 Hipóteses.....	21
II. MÉTODO.....	23
2.1 Local do estudo.....	23
2.2 Aspectos éticos.....	23
2.3 Caracterização do estudo.....	23
2.4. Participantes.....	23
2.4.1 Recrutamento.....	23
2.4.2 Critérios de elegibilidade.....	24
2.5 Randomização e Cegamento.....	24
2.6 Grupos de intervenção.....	24
2.7 Atrito e Adesão.....	26
2.8 Materiais.....	26

2.8.1 ETCC.....	26
2.8.2 Parâmetros de estimulação.....	26
2.9 Instrumentos.....	26
2.9.1 Desfecho primário.....	26
2.9.2 Desfechos secundários.....	27
2.9.2.1 <i>Headache Impact Test (HIT-6)</i>	27
2.9.2.2 <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i>	27
2.9.2.3 <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	28
2.9.2.4 Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE).....	28
2.9.2.5 <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	28
2.9.2.6 <i>Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)</i>	29
2.9.2.7 Teste de Hayling.....	29
2.9.2.8 <i>Letter Comparison and Pattern Comparison</i>	29
2.9.2.9 <i>Nine Hole Peg Test</i>	30
2.9.2.10 Teste D2.....	30
2.9.2.11 Matrizes atencionais.....	30
2.9.2.12 <i>Trail Making Test Part B (TMT-B)</i>	30
2.10 Segurança.....	31
2.11 Procedimento.....	31
2.12 Análise estatística.....	32
2.12.1 Programa.....	32
2.12.2 Tratamento dos dados.....	32
2.12.3 Teste de normalidade, homogeneidade e esfericidade.....	33
2.12.4 Análise das variáveis.....	33
2.12.5 Nível de significância.....	34
III. RESULTADOS.....	35
3.1 Características da amostra.....	35
3.2 Avaliação clínica.....	35
3.3 Teste de normalidade, homogeneidade e esfericidade.....	39
3.4 <i>Migraine Disability Assessment (MIDAS)</i>	40
3.5 <i>Headache Impact Test (HIT-6)</i>	40

3.6 <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	41
3.7 Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE).....	41
3.7.1 IDATE - Traço.....	42
3.7.2 IDATE - Estado.....	43
3.8 <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	44
3.9 <i>Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)</i>	45
3.10 Teste de Hayling.....	46
3.11 <i>Letter Comparison and Pattern Comparison</i>	47
3.12 <i>Nine Hole Peg Test</i>	48
3.13 Teste D2.....	49
3.13.1 Teste D2 - Valor líquido.....	49
3.13.2 Teste D2 - Valor bruto.....	50
3.13.3 Teste D2 - Taxa e porcentagem de erros.....	51
3.14 Matrizes atencionais.....	52
3.14.1 Matrizes atencionais - Acertos.....	52
3.14.2 Matrizes atencionais - Tempo A.....	53
3.14.3 Matrizes atencionais - Tempo B.....	54
3.14.4 Matrizes atencionais - Tempo C.....	55
3.15 <i>Trail Making Test Part B (TMT-B)</i>	56
3.16 Resultados obtidos de acordo com o grupo alocado.....	57
3.17 Efeitos adversos.....	59
3.18 Cegamento.....	60
IV. DISCUSSÃO.....	61
4.1 Ansiedade e depressão.....	61
4.2 Inabilidade pela enxaqueca e Impacto da dor de cabeça.....	62
4.3 Aspectos cognitivos.....	63
4.4 Limitações.....	67
V. CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
APÊNDICES.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos com ETCC em pacientes com migrânea.....	19
Tabela 2. Delineamento das etapas de cada procedimento.....	32
Tabela 3. Descrição do dados sociodemográficos.....	35
Tabela 4. Frequência do uso de medicamentos.....	36
Tabela 5. Aspectos da dor.....	37
Tabela 6. Frequência do nível de estresse da amostra por grupo.....	37
Tabela 7. Frequência de horas de sono diário da amostra por grupo.....	38
Tabela 8. Frequência do índice severidade pela CIRS por grupo.....	39
Tabela 9. Método estatístico adotado para cada variável.....	39
Tabela 10. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no MIDAS.....	40
Tabela 11. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no HIT-6.....	41
Tabela 12. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no BDI.....	41
Tabela 13. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no MOCA.....	45
Tabela 14. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste d2 Hayling.....	47
Tabela 15. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste de Salthouse.....	48
Tabela 16. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Nine Hole Peg Test	49
Tabela 17. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste D2 - taxa e porcentagem de erros.....	52
Tabela 18. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste de Matrizes Atencionais - acertos.....	53
Tabela 19. Resultados significativos das análises intra grupos.....	58
Tabela 20. Frequência e porcentagem da graduação dos efeitos adversos por grupo.....	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do CONSORT de delineamento do estudo.....	25
Figura 2. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o IDATE - Traço.....	43
Figura 3. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o IDATE - Estado.....	44
Figura 4. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o subteste de Números e Letras da WAIS.....	46
Figura 5. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste D2 - valor líquido.....	50
Figura 6. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste D2 - valor bruto.....	51
Figura 7. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo A.....	54
Figura 8. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo B.....	55
Figura 9. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo C.....	56
Figura 10. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o TMT-B.....	57

RESUMO

O quadro sintomatológico da migrânea crônica é bastante amplo com consequências debilitantes e disfunções cognitivas que impactam a qualidade de vida do indivíduo. Neste contexto a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) pode ser uma técnica adjuvante ao tratamento medicamentoso, sendo necessária de uma melhor padronização e definição de seus protocolos de aplicação. **Objetivo:** Analisar se os efeitos clínicos e cognitivos da ETCC, observados em pacientes com migrânea crônica, variam em função do número e intervalo entre sessões. **Método:** Este estudo consistiu em um ensaio clínico triplo-cego, randomizado e placebo-controlado. A amostra foi composta por mulheres com idade entre 20 e 45 anos com diagnóstico de migrânea crônica. Foi aplicado um questionário sociodemográfico, clínico e os seguintes desfechos: *Headache Impact Test (HIT-6)*, *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)*, *Beck Depression Inventory (BDI)*, Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE), *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)*, Teste de Hayling, *Letter Comparison and Pattern Comparison*, *Nine Hole Peg Test*, Teste D2, Teste de atenção visual (Matrizes atencionais), *Trail Making Test Part B (TMT-B)*. Os indivíduos inseridos no estudo foram distribuídos aleatoriamente entre 3 grupos: Grupo A: recebeu ETCC por 15 minutos (ETCC 15); Grupo B: recebeu ETCC por 15 minutos, intervalo de 20 minutos e mais 15 minutos de estimulação (ETCC 15/20/15); Grupo C: recebeu corrente tipo sham por 15 minutos. O eletrodo anódico foi alocado sobre a região do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) esquerdo e o eletrodo de referência na região supra-orbital contralateral. A corrente teve intensidade de 2mA e foi aplicada durante 10 dias consecutivos, excluindo os finais de semana. **Resultados:** Observamos que a ETCC anódica reduziu a incapacidade pela enxaqueca, o nível de estresse e o declínio cognitivo. Encontramos também uma melhora na memória de trabalho e atenção, funções executivas, velocidade de processamento motor, e atenção seletiva. Porém os efeitos da ETCC no grupo B não foram superiores em relação ao grupo A e mais efeitos adversos foram relatados. **Conclusão:** A ETCC é uma técnica coadjuvante segura e eficaz em pacientes com migrânea crônica, contudo, mais estudos são necessários para que haja uma padronização do protocolo mais adequado para esse público.

Palavras-chaves: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Testes neuropsicológicos; Transtornos de Enxaqueca; Sintomas Cognitivos; Dor.

ABSTRACT

The symptomatic picture of chronic migraine is quite broad with debilitating consequences and cognitive dysfunctions that impact the quality of life of the individual. In this context, transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) may be an adjunct to drug treatment, requiring a better standardization and definition of its application protocols. **Objective:** To analyze if the clinical and cognitive effects of tDCS, observed in patients with chronic migraine, vary according to the number and interval between sessions. **Method:** This study consisted of a triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. The sample consisted of women aged between 20 and 45 years with diagnosis of chronic migraine. A sociodemographic, clinical questionnaire and the following outcomes were used: Headache Impact Test (HIT-6), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), Beck Depression Inventory (BDI), Trait-State Anxiety Inventory (IDATE), Montreal Cognitive Assessment, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), Hayling's Test, Letter Comparison and Pattern Comparison, Nine Hole Peg Test, D2 Test, Visual Attention Test, Trail Making Test Part B . The subjects enrolled in the study were randomly assigned to 3 groups: Group A: received a single session of tDCS for 15 minutes (protocol 1); Group B: received two 15-minutes sessions with an interval of 20 minutes between them (protocol 2); Group C: received sham current for 15 minutes. The anodic electrode was allocated over the left dorsolateral prefrontal cortex region (DLPFC) and the reference electrode in the contralateral supraorbital region. The current had intensity of 2mA and was applied during 10 consecutive days, excluding the weekends. **Results:** We observed that anodic tDCS reduced the inability of migraine, stress level and cognitive decline. We also found an improvement in working memory and attention, executive functions, motor processing speed, and selective attention. However, the effects of tDCS on group B were not superior to group A and more adverse effects were reported. **Conclusion:** tDCS is a safe and effective adjuvant technique in patients with chronic migraine, but further studies are needed to standardize the protocol that is most appropriate for this population.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation; Neuropsychological Tests; Migraine Disorders; Cognitive Symptoms; Pain.

I. INTRODUÇÃO

1.1 Migrânea Crônica

1.1.1 Definição

A migrânea crônica (MC), popularmente conhecida como enxaqueca crônica, foi descrita por volta de 4000 anos a. C. (Rose, 1995). Atualmente é considerada uma cefaleia primária, sem causa específica, não oriunda de patologias associadas de acordo com a Classificação da Sociedade Internacional de Cefaléias (*The International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*, 2018). É uma condição neurológica em que o indivíduo apresenta ataques de dor de cabeça por pelo menos 15 dias por mês, destes ao menos 8 dias com sintomas associados como hipersensibilidade visual, auditiva olfativa e sensorial, náuseas e/ou vômitos. Frequentemente atinge pessoas na fase produtiva, acarretando muitas vezes em prejuízos na vida socioeconômica (Schwedt, 2014).

1.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da migrânea ainda não está totalmente definida, vários fatores podem estar envolvidos na etiologia desse transtorno como, por exemplo, fatores genéticos (Sazci, Sazci, Sazci, Ergul, & Idrisoglu, 2016). Atualmente, sabe-se que existem disfunções anatômicas e sistêmicas no encéfalo desses indivíduos, podendo haver alteração da excitabilidade cerebral, vasodilatação arterial intracraniana e sensibilização na via trigeminovascular (Noseda & Burstein, 2013). Alguns estudos mostram que há uma hiperexcitabilidade no córtex visual (Rocha, Melo, Boudoux, Foerster, Araújo, & Monte-Silva, 2015), enquanto outros indicam que há uma hipoatividade nessa região (Bohotin, Fumal, Vandenheede, Bohotin, & Schoenen, 2003).

Estudos apontam que o córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC) é um local importante de alteração em pessoas com dor crônica (Krummenacher, Candia, Folkers, Schedlowski, & Schönbacher, 2010). Seminowicz et al. (2011), observou que a espessura desta estrutura encontra-se mais fina e com atividade diminuída durante exigência de tarefa cognitiva em pacientes com dor crônica na região lombar. O DLPFC parece exercer um efeito inibidor sobre percepção da dor, devido à interação com estruturas do mesencéfalo, tálamo estriado e cíngulo do sistema límbico (Lorenz, Minoshima & Casey, 2003). Corroborando com esses achados, um estudo que utilizou a técnica de supressão magnética da precisão perceptiva, uma forma objetiva e confiável de demonstrar diferenças de excitabilidade entre pacientes com enxaqueca e controles, observou que o grupo controle apresentou um índice maior de

supressão quando comparado ao grupo com MC, ou seja, indivíduos com migrânea apresentam uma redução na capacidade inibitória da dor pela via descendente modulatória (Aurora, Barrodale, Tipton, & Khodarvidi, 2007).

O hipotálamo também está envolvido na fisiopatologia da enxaqueca (Alstadhaug, 2009). O aumento dos níveis de cortisol, a diminuição do pico de prolactina e um pico de melatonina noturna tardio, com um possível estado hiperdopaminérgico, demonstram um padrão anormal secreção hormonal hipotalâmica em pacientes com MC (Peres et al., 2001).

Estudos também mostram que indivíduos com MC possuem expressões aumentadas de IL-10, TNF α e IL-1 β no plasma durante a crise, como também, um aumento do TNF α no líquido cefalorraquidiano, que refletem uma provável ativação de cascatas neuroinflamatórias na patogênese da enxaqueca (Perini et al., 2005; Rozen, & Swidan, 2007).

Observam-se também algumas alterações nos neuropeptídeos e aminas biogênicas em indivíduos com MC como: elevação no nível de glutamato no líquido cefalorraquidiano (Gallai, Alberti, Gallai, Coppola, Floridi, & Sarchielli, 2003); redução dos níveis do fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) e somatostatina no líquido cefalorraquidiano, contribuindo para uma sensibilização central sustentada subsequente à dor (Sarchielli, Alberti, Candeliere, Floridi, Capocchi, & Calabresi, 2006); aumento no nível sérico do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) durante a crise (Tanure, Gomez, Hurtado, Texeira, & Domingues, 2010).

Uma diminuição na excreção de melatonina em pacientes com migrânea também é relatada (Peres, 2005).

Além dos fatores endógenos, fatores exógenos também podem desencadear a crise de enxaqueca. Alimentos podem estar associados ao surgimento da crise (Oliveira, 2008), assim como exercícios físicos, período pré-menstrual, estresse, sono e jejum (Fukui et al., 2008) ou odores e luminosidade (Lima, Sapienza, Giraud, & Fragoso, 2011).

1.1.3 Quadro Clínico

Os sintomas premonitórios da crise migranosa mais frequentes são: sentimento de cansaço e exaustão, dificuldade de concentração e rigidez no pescoço (Giffin et al., 2003). Durante a crise de enxaqueca o paciente pode ter episódios de vômitos, fotofobia, fonofobia e dor de cabeça que ocorrem frequentemente, constituindo assim, os principais sintomas para diagnóstico do transtorno (*The International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*, 2018).

Observa-se também que indivíduos com dor crônica possuem declínio em alguns aspectos cognitivos quando comparados com indivíduos saudáveis (Rathbone, Parkinson,

Rehman, Jiang, Bhandari, & Kumbhare, 2016). Algumas disfunções cognitivas são observadas em indivíduos com migrânea crônica mesmo que o indivíduo não esteja vivenciando a dor como, por exemplo, a velocidade de processamento, atenção, funções executivas, linguagem e memória operacional, visual e verbal. (Araujo, Barbosa, Lemos, Domingues, & Teixeira, 2012). Durante a crise e após sua resolução, algumas disfunções cognitivas também são documentadas (Gil-Gouveia, Oliveira, & Martins, 2014; Meyer, Thornby, Crawford, & Rauch, 2000; Ng-Mak et al., 2011).

Devido à sintomatologia debilitante e dolorosa, a cefaleia é uma das principais causas de absentismo ao trabalho (Studzinski-Barbosa, & Speciali, 2011), sendo uma condição que interfere no aspecto socioeconômico (Cauás, Lima, Lago, Ponzi, Oliveira, & Valença, 2010), na saúde emocional e na qualidade de vida do indivíduo (Peixoto, Rodrigues, Chevtchouk, de Resende, & Jurno, 2012).

1.1.4 Diagnóstico

Em termos de sua classificação diagnóstica, as cefaleias primárias são divididas em quatro subtipos: Enxaqueca, Cefaleia Tipo Tensão, Cefaleias Trigemino-Autonômicas e Outras Cefaleias Primárias. A Enxaqueca, por sua vez, é dividida em seis subtipos, sendo um deles a migrânea crônica, de acordo com a Classificação da Sociedade Internacional de Cefaléias (*The International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*, 2018).

De acordo com a Sociedade Internacional de Cefaléias (*The International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*, 2018), os critérios para diagnosticar um paciente com migrânea crônica são:

A) Cefaleia (idêntica à cefaleia do tipo tensão e /ou à enxaqueca) em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses e preenchendo os critérios B e C.

B) Ocorrendo em um doente que tenha tido pelo menos cinco episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas não tratada ou tratada sem sucesso e durante a cefaléia, pelo menos, um dos seguintes sintomas: náuseas ou vômitos; fotofobia e fonofobia; e/ou um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis: visual; sensitivo; fala e/ou linguagem; motor; tronco cerebral; retiniano; e pelo menos duas das quatro características seguintes: pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos, e/ou dois ou mais sintomas aparecem sucessivamente; cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos; pelo menos um sintoma de aura é unilateral; a aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleias.

C) Em 8 dias ou mais por mês, durante mais que 3 meses, cumprindo os seguintes critérios:

1. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes: localização unilateral; pulsátil; dor moderada ou grave; agravamento por atividade física de rotina ou seu evitamento; e durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes: náuseas e/ou vômitos; fotofobia e fonofobia.

2. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis: visual, sensitivo, fala e/ou linguagem, motor, tronco cerebral, retiniano e pelo menos duas das quatro características seguintes: pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos, e/ou dois ou mais sintomas aparecem sucessivamente; cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos; pelo menos um sintoma de aura é unilateral; a aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleias.

3. Descrita pelo doente como enxaqueca no início e aliviada por um triptano ou ergotamínico.

D) Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

1.1.5 Epidemiologia

A migrânea é o diagnóstico mais comum dentre as cefaleias primárias no Brasil (da Silva Jr et al., 2010; Studzinski-Barbosa & Speciali, 2011).

Sua prevalência na população brasileira varia de 15,2% a 30,1%, se acrescentarmos os indivíduos diagnosticados com provável migrânea (Queiroz et al., 2009). O sexo feminino é predominante no diagnóstico das cefaleias primárias (Cauás et al., 2010; Oliveira, 2008), e observa-se uma maior prevalência da MC em indivíduos com nível superior de escolaridade, menor renda mensal e que não praticam exercícios regulares independentemente do índice de massa corporal (Queiroz et al. 2009).

Atualmente, não há uma política de saúde pública para gerir os distúrbios da enxaqueca no Brasil, o que torna um desafio a implantação de iniciativas de aprimoramento na saúde pública. De acordo com Peres et al (2011), mais de 90% dos indivíduos que necessitam de tratamento preventivo para a enxaqueca não estão recebendo tratamento adequado.

1.1.6 Tratamento

Há relatos de que a medicina egípcia já possuía seus primeiros recursos de tratamento para migrânea, mas somente a partir do ano 1918 surgiram medicamentos para tratar os pacientes que sofriam deste mal (Speciali, 2012).

Há vários tipos de tratamento disponíveis que auxiliam na minimização dos sintomas da cefaleia primária. Devido à cronicidade da sintomatologia dolorosa, a maioria dos

indivíduos com diagnóstico de MC são dependentes de fármacos que controlam a dor (Júnior, Tavares, Lara, Faleiros, Gomez, & Teixeira, 2012), os quais apresentam diversos efeitos adversos frequentemente indesejados. A exposição a ataques repetidos e doses sustentadas de analgésicos parece resultar em alterações no tronco encefálico levando a cronificação da enxaqueca (Welch, Nagesh, Aurora, & Gelman, 2001). Alguns fármacos, no entanto, já foram suspensos devido aos efeitos adversos graves como, por exemplo, os medicamentos antagonistas de receptores CGRP que causam hepatotoxicidade. Em decorrência disso, torna-se necessário o desenvolvimento de tratamentos agudos e preventivos mais eficazes e com menores efeitos adversos (Schuster & Rapoport, 2016).

Terapias não-farmacológicas e não-invasivas estão sendo desenvolvidas com o intuito de minimizar a dor sem produzir efeitos colaterais significantes, podendo ser consideradas como uma nova forma de tratamento para a migrânea como, por exemplo, a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a neuroestimulação occipital e supraorbital (Peres & Valença, 2009), assim como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) uma técnica eficaz, não invasiva e de baixo custo (DaSilva et al., 2012; Rocha et al., 2015), que oferece uma modulação da atividade cerebral de maneira simples e segura (Nitsche et al., 2003).

1.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

1.2.1 Parâmetros Técnicos

O equipamento de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua é composto por um amperímetro (medidos de intensidade da corrente elétrica), um potenciômetro (controlador de tensão entre os eletrodos), um gerador (duas baterias de 9 volts) e dois eletrodos (um anódico e outro catódico).

Os modelos utilizados em pesquisas, além de permitirem a opção da corrente real (estimulação ativa), possuem a opção da corrente do tipo SHAM, ou seja, corrente simulada. Na estimulação ativa a intensidade da corrente segue uma rampa de subida, ou seja, ela é elevada gradativamente até atingir a intensidade desejada e assim permanecer constante até o final da sessão. No caso da corrente simulada, a corrente é cessada, geralmente, após 20-30 segundos de estimulação ativa. Sendo assim, inicialmente alguns pacientes podem ter a sensação de estar recebendo a corrente devido ao formigamento leve na área do eletrodo (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012).

Alguns fatores podem alterar a densidade da corrente elétrica transmitida, como o tamanho e localização dos eletrodos. Quanto menor o eletrodo mais focal será a estimulação

(Nitsche et al., 2007), dessa forma, um eletrodo maior irá diminuir a densidade da corrente. A localização dos eletrodos pode ser unipolar ou bipolar, ou seja, a posição do eletrodo de referência pode ser extracefálica ou cefálica, respectivamente. E quanto maior for a distância entre os eletrodos, maior será a dispersão da corrente.

Outros fatores também interferem na densidade da corrente que penetra o escalpo como a intensidade da estimulação. Observa-se que quanto maior a intensidade, mais corrente irá penetrar através do escalpo. A intensidade máxima da corrente utilizada é de 2mA e por volta da metade de densidade desse valor consegue atingir o córtex devido a resistência do couro cabeludo e caixa craniana (Miranda, Lomarev, & Hallett, 2006).

Não há um padrão sobre a quantidade de sessões que devem ser ofertadas ao paciente, porém sucessivas sessões de ETCC produzem um efeito cumulativo e dessa forma maior será a magnitude e duração dos efeitos (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012).

1.2.2 Mecanismo de Ação

De acordo com o estudo de Nitsche e Paulus (2000), a corrente contínua fraca pode gerar, na maioria das vezes, um aumento na excitabilidade através do eletrodo anódico, como também, uma diminuição da excitabilidade gerada pelo eletrodo catódico. Correntes diretas de baixa amplitude são liberadas pelos eletrodos que penetram a caixa craniana atingindo o córtex de maneira suficiente para modificar os potenciais neuronais transmembrana, influenciando, desta forma, os níveis de excitabilidade e modulando a taxa de disparo células neuronais isoladas (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

A ETCC anódica induz a despolarização da membrana pós-sináptica devido ao aumento na taxa de disparo da membrana neuronal pré-sináptica, e como efeito secundário, há uma ativação dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) dependentes de voltagem, acarretando também numa maior força sináptica mediada pelo receptor de NMDA através do aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} . A corrente catódica por sua vez, hiperpolariza o potencial de membrana (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002), de forma que será mais difícil gerar um novo potencial de ação. A corrente anódica pode também levar à diminuição da excitabilidade quando o tempo de estimulação é aumentado (Monte-Silva et al., 2013) e a corrente catódica pode levar ao aumento da excitabilidade quando a intensidade é aumentada (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013). Dessa forma, os efeitos da ETCC dependem da ativação dos receptores NMDA.

Sabe-se atualmente que a ETCC pode gerar efeitos semelhantes à potenciação de longa duração (*long-term potentiation* - LTP) e depressão de longa duração (*long-term depression* - LTD). Diferentes níveis de ativação dos receptores NMDA resultam em

diferentes graus de aumento no Ca^{2+} e têm diferentes efeitos na modulação sináptica subsequente: um pequeno aumento no Ca^{2+} pós-sináptico leva a LTD; o aumento moderado de Ca^{2+} não induz modulação sináptica; um nível maior de Ca^{2+} intracelular induz mudanças tipo LTP (Lisman, 2001). Dessa forma, a ETCC atua modulando a morfologia, orientação, migração e crescimento celular, principalmente a nível cortical, porém constatou-se que a ETCC também possui a capacidade de alcançar estruturas mais profundas. Além disso, também são vistos eventos como neuroproteção, axogênese, neurogênese e modulação de respostas inflamatórias (Pelletier & Cicchetti, 2015).

1.2.3 ETCC na Migrânea Crônica

Muitos estudos já comprovam a eficácia da ETCC na minimização do quadro sintomatológico da migrânea crônica. Os protocolos mais aplicados em pacientes com dor crônica utilizam corrente com intensidade de 2mA com área total dos eletrodos de 35 cm². A duração da estimulação varia entre 10 a 20 minutos e o número de sessões varia no máximo até 20 sessões. Observa-se também que há uma grande variedade na escolha da região cortical estimulada, os locais mais utilizados em estudos com indivíduos com migrânea são o córtex visual primário (V1) e o córtex motor primário esquerdo (M1), tal como apresentado na Tabela 1. A região do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo (DLPFC) é mais utilizada na ETCC em pacientes com outros tipos de dores crônicas (DaSilva, Truong, DosSantos, Toback, Datta, & Bikson, 2015) como, por exemplo, a fibromialgia, embora tenha sido estudada recentemente também na migrânea crônica (Vecchio, Ricci, Montemurno, Delussi, Invitto, & de Tommaso, 2016).

Tabela 1. Estudos com ETCC em pacientes com migrânea

Parâmetros de estimulação	Posição do eletrodo (anodo-cátodo)	Número de sessões	Intervalo entre as sessões	Amostra Analisada	Resultados	Referência
20 minutos 1Ma	M1 esquerdo-SO contralateral	20	Dias consecutivos	37 (20 ativa - 17 sham)	Redução da intensidade de dor e frequência das crises no grupo da corrente ativa. Os efeitos perduraram após 4 e 8 semanas após a última sessão	Auvichayapat et al., 2012
20 minutos 2mA	M1-SO o eletrodo ativo contralateral a predominância da dor	10	4 semanas, dias intercalados	13 (8 ativo - 5 sham)	Diminuição nos níveis de dor	DaSilva et al., 2012
15 minutos 1 mA	Cz-Oz	10	2 x/sem	26 (13 catódico - 13 sham)	Não houve redução do número de ataques. No entanto, observou-se uma redução na duração, frequência e intensidade da dor	Antal et al., 2011
20 minutos 2mA	Cz-Oz	12	3x/sem	19 (10 catódico- 9 sham)	Redução do uso de analgésicos, número de ataques de enxaqueca e duração média da crise	Rocha et al, 2015

Legenda:

SO: supra-orbital

Cz: região do EEG que corresponde ao ponto central do encéfalo

Oz: região do EEG que corresponde ao córtex visual

1.3 Justificativa

A Migrânea Crônica (MC) é uma patologia considerada incapacitante decorrente ao quadro clínico sendo mais incidente na população feminina (Cauás et al., 2010; Oliveira, 2008). Devido, principalmente, a dor intensa que acomete o indivíduo por muitos dias do mês, como também, a queixa de algumas disfunções cognitivas não estando associado à

sintomatologia de dor (Araujo, Barbosa, Lemos, Domingues, & Teixeira, 2012), torna-se necessário disponibilizar um tratamento seguro, eficaz, com mínimo efeito adverso, de fácil acesso e baixo custo para essa população.

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é considerada uma técnica simples, eficaz, não invasiva, segura e de baixo custo (DaSilva et al., 2012; Nitsche et al., 2003; Rocha et al., 2015) e vem sendo bastante utilizada em indivíduos com MC, porém, fazem-se necessários estudos que busquem uma melhor caracterização do protocolo, visando reduzir a grande variabilidade interindividual na eficácia da ETCC (Lefaucheur et al., 2017). Sabe-se que o tratamento da dor crônica parece gerar mudanças positivas na estrutura e funcionalidade do DLPFC (Seminowicz et al., 2011). A ETCC aplicada sobre essa região do córtex cerebral pode influenciar diversas funções cognitivas (Tremblay et al., 2014) e, além disso, também pode aumentar o limiar da dor (Fregni et al., 2008). Diante disso, foi determinado o lócus de estimulação a ser utilizado nessa pesquisa. Em relação ao intervalo entre as sessões observamos na literatura que a ETCC anódica periódica induz a melhoria de excitabilidade e se a segunda estimulação ocorrer dentro do intervalo do efeito secundário da primeira sessão, ou seja, até os 20 primeiros minutos pós-estimulação, os efeitos da ETCC podem ser prolongados (Monte-Silva et al., 2013). Diante disso, comparamos dois intervalos de estimulação distintos um grupo com 20 minutos e, outro grupo com 24 horas de intervalo entre as sessões.

Sendo assim, este trabalho busca avaliar qual tipo de protocolo, em relação ao número de estimulações diárias de ETCC, mais eficaz em mulheres com MC. Além disso, serão também analisadas algumas funções cognitivas, aspectos emocionais e clínicos dessa população. Os achados dessa pesquisa poderão promover um esclarecimento acerca da dor crônica e seu impacto na qualidade de vida, no emocional e em algumas funções cognitivas e, de que forma a elaboração de uma padronização de protocolo de ETCC pode contribuir para a melhora clínica de indivíduos com MC.

1.4 Desenho da Investigação

1.4.1 Apresentação do Problema

Ainda não há um consenso sobre o protocolo mais adequado da ETCC na migração crônica em relação ao lócus de estimulação, tipo de corrente e intervalo entre sessões que apresentariam maiores respostas na diminuição da sintomatologia dolorosa, com poucos

efeitos adversos e com maior tempo de duração do efeito da corrente. Tais variações no protocolo podem ser observadas na Tabela 1.

Alguns estudos em andamento, registrados no banco de dados de ensaios clínicos em nível mundial - *clinicaltrials.gov*, buscam avaliar o melhor lócus de estimulação e tipo de corrente. No entanto, ainda não existem estudos que tenham avaliado a quantidade de sessões e intervalo entre elas que proporcionam melhores resultados nesse quadro clínico. Observamos também que os estudos até o momento não avaliaram as funções cognitivas após o tratamento da ETCC nesse público.

1.4.2 Objetivos

1.4.2.1 Objetivo Geral

Analisar se os efeitos clínicos e cognitivos da ETCC, observados em pacientes com migrânea crônica, variam em função do número e intervalo entre sessões.

1.4.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da ETCC sobre a dor e qualidade de vida nas pessoas com migrânea.
- Avaliar a segurança da aplicação da ETCC, identificando eventuais alterações sensitivas e/ou dolorosas no paciente após cada sessão.
- Avaliar a memória operacional, atenção, velocidade de processamento e funções executivas em pessoas com migrânea crônica submetidas à ETCC.
- Avaliar a ansiedade, depressão e declínio cognitivo em pessoas com migrânea crônica submetidas à ETCC.
- Comparar os fatores sociodemográficos e clínicos no desempenho funcional dos participantes.

1.4.3 Hipóteses

- I. Já podemos constatar que a ETCC é uma técnica eficaz na redução da intensidade de dor, duração e frequência da crise de enxaqueca apesar da utilização de protocolos diferentes (Antal, Kriener, Lang, Boros, & Paulus, 2011; Auvichayapat et al., 2012), em virtude disso:

“a ETCC irá modular a dor dos indivíduos que receberem corrente ativa, mesmo que o intervalo entre as sessões seja diferente, quando comparados ao grupo SHAM”.

- II. Estudos apontam que a ETCC melhora o desempenho de algumas funções cognitivas (Ferrucci et al., 2008; Mervis, Capzzi, Boroda, & MacDonald, 2017) diante disso podemos deduzir que:

“os indivíduos que receberem a corrente ativa irão apresentar um maior desempenho em algumas funções cognitivas, diferentemente dos indivíduos alocados no grupo SHAM”.

- III. De acordo com Monte-Silva et al. (2013), a ETCC anódica periódica induz a melhoria de excitabilidade e se a segunda estimulação ocorrer dentro do intervalo do efeito secundário da primeira sessão os efeitos da ETCC podem se prolongar por mais de 24 horas após a última aplicação da corrente. Em contrapartida, um intervalo igual ou maior que 3 horas após os efeitos secundários da ETCC provoca a abolição dos efeitos secundários no primeiro momento. Dessa forma, acreditamos que:

“o grupo que receber a estimulação ativa com um intervalo de 20 minutos entre as sessões irá apresentar um efeito secundário mais prolongado da corrente do que grupo que receber a ETCC no intervalo de 24 horas”.

II. MÉTODO

2.1 Local do Estudo

Este ensaio clínico foi realizado no Laboratório de Ciências Cognitivas e Percepção (LACOP), situado no Departamento de Psicologia no Centro de Ciências Humanas Letras e Artes (CCHLA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), campus I, João Pessoa/Brasil. A sala em que foram realizados os procedimentos possuía controle de temperatura, iluminação, ruídos e interferências externas.

2.2 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa pelo Centro de Ciências da Saúde da UFPB e devidamente aprovada com número de protocolo CAAE 65859017.9.0000.5188. Todos os procedimentos realizados obedeceram às normas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Esta pesquisa também foi registrada na *clinicaltrials.gov - Protocol Registration and Results System* possuindo identificação NCT03414203.

A participação neste estudo ocorreu de forma voluntária após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), respeitando o anonimato, a privacidade e autonomia, onde o participante poderia recusar-se e retirar-se da pesquisa em qualquer momento, sem qualquer tipo de ônus para os mesmos.

2.3 Caracterização do Estudo

Este estudo consiste em um ensaio clínico triplo-cego, randomizado, placebo-controlado, prospectivo longitudinal, o qual seguiu as diretrizes do *Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT* (Moher, Schulz, & Altman, 2001).

2.4 Participantes

2.4.1 Recrutamento

O recrutamento ocorreu de duas formas: por meios informativos como cartazes informativos expostos na clínica-escola de Fisioterapia e Psicologia da UFPB, no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e de forma online em *websites*. Também foi contatada a equipe médica do ambulatório de neurologia do HULW.

2.4.2 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram:

- Sexo feminino;
- Idade entre 20-45 anos (Gil-Gouveia, Oliveira, & Martins, 2015);
- Diagnóstico com especificação da Classificação Internacional de Doenças (CID) 10 G43 (distúrbios de enxaqueca) e de acordo com a ICHD-3 beta;

Os critérios de exclusão foram: realizar algum outro tipo de tratamento coadjuvante ao medicamentoso para a migrânea crônica, analfabetos, lactantes ou gestantes, possuir cefaleia atribuída a alguma patologia, doenças neurológicas ou neuropsiquiátricas associadas, possuir implantes metálicos localizado na cabeça, implantes cocleares, marca-passo cardíaco, depressão grave (BDI > 35).

2.5 Randomização e Cegamento

Os participantes com migrânea crônica foram alocados aleatoriamente em blocos na proporção de 1:1:1 através do programa de randomização online (www.random.org) para definição de três grupos com número de participantes equivalentes.

O pesquisador responsável pela randomização colocou os códigos gerados pelo programa de randomização em envelopes sequenciais numerados, opacos e selados com a finalidade de ocultar a alocação. Estes envelopes foram entregues ao pesquisador responsável pela neuroestimulação um dia antes do início das sessões. Todos os pesquisadores foram cegados quanto ao tipo de tratamento que o participante iria receber, dessa forma, cada pesquisador atuou somente em uma única função. O participante também não soube qual tipo de estimulação iria receber e, ao final da pesquisa, foi questionado sobre qual tipo de corrente recebeu, com o intuito de verificar o poder do cegamento. O participante que relatou piora em seu quadro clínico teve o cegamento quebrado e a ocorrência foi exposta aos pesquisadores envolvidos onde houve uma investigação das possíveis causas, mantendo assim a integridade das condições de saúde do indivíduo.

2.6 Grupos de Intervenção

Tivemos três grupos independentes em que cada um recebeu um tipo de protocolo de ETCC, como descrito a seguir:

- Grupo A (ETCC 15): foi ofertada uma única estimulação cerebral não-invasiva diária com corrente anódica ativa durante 15 minutos.

- Grupo B (ETCC 15/20/15): foram ofertadas duas estimulações cerebrais não-invasivas diárias com um intervalo de 20 minutos entre cada estimulação (15 min/20 min/15 min) com corrente anódica ativa.
- Grupo C (sham): foi ofertada uma única estimulação cerebral não-invasiva diária com corrente placebo (tipo sham) durante 15 minutos.

O delineamento dos grupos encontra-se ilustrado na Figura 1. As sessões, para todos os grupos, foram ofertadas durante o período de 10 dias consecutivos, exceto os finais de semana.

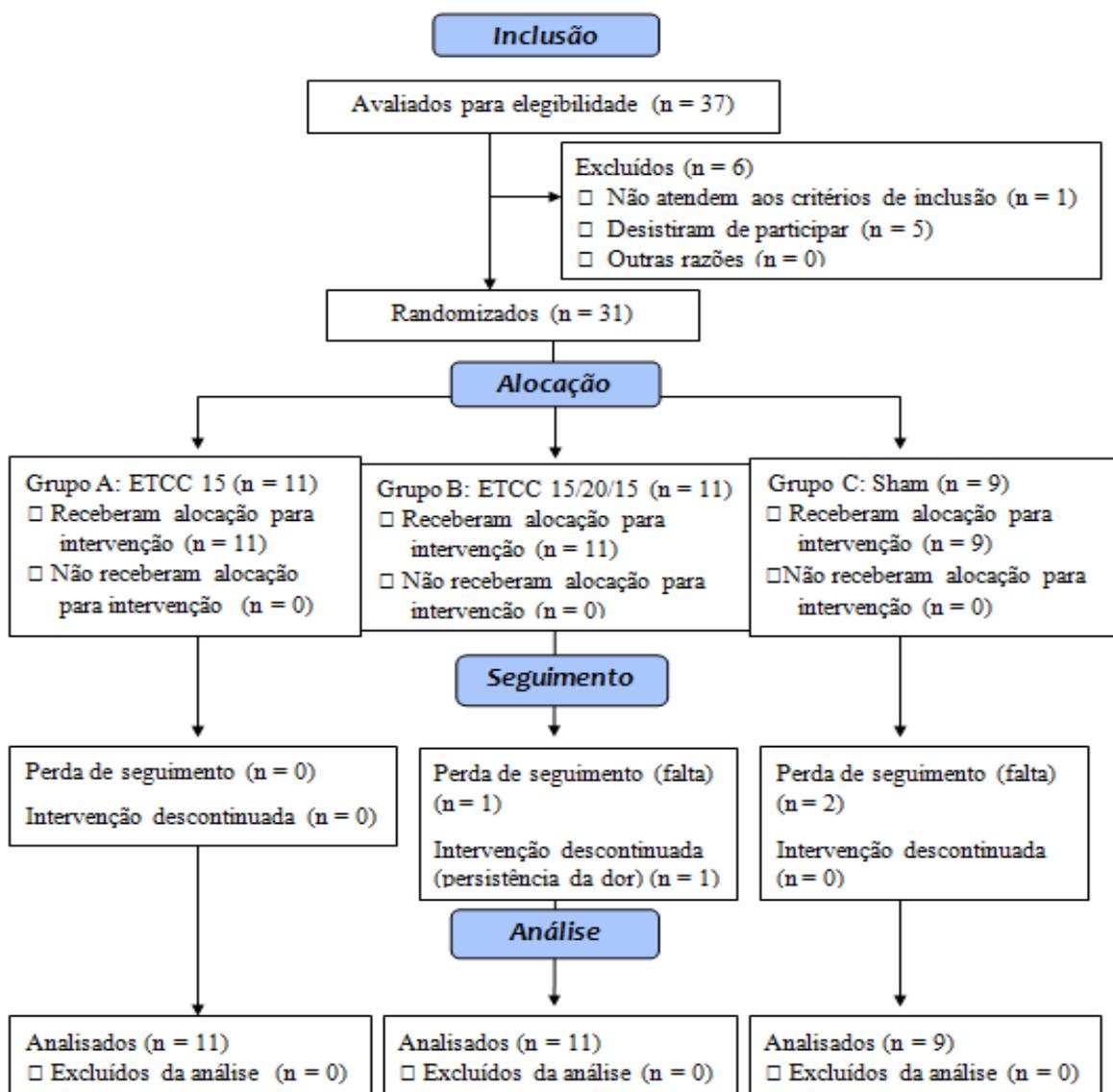


Figura 1. Fluxograma do CONSORT de delineamento do estudo

2.7 Atrito e Adesão

Consideramos como atrito o participante que faltou duas sessões seguidas ou três alternadas ao longo do tratamento, para que não houvesse dispersão dos efeitos cumulativos da plasticidade neuronal (Monte-Silva, Kuo, Liebetanz, Paulus, & Nitsche, 2010). Também foi considerado como atrito o participante que desenvolveu algum critério de exclusão.

Como estratégias de adesão disponibilizamos horários flexíveis para que o participante realizasse a sessão. Também foi mantido o contato periódico acerca da satisfação com o tratamento ofertado, com o intuito de solucionar possíveis dificuldades de adesão e continuidade do tratamento.

2.8 Materiais

2.8.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

Utilizamos o aparelho *TCT research* desenvolvido pela *Trans Cranial Technologies*, o qual já vem acompanhado com dois eletrodos (anódico e catódico) de 5x7 cm e duas esponjas. As esponjas foram umedecidas em soro fisiológico 0,9% para envolver os eletrodos com o intuito principal de diminuir a impedância da corrente, como também prevenir o contato direto do eletrodo com a pele do paciente. Utilizamos faixas elásticas específicas do aparelho para fixar o eletrodo sob o couro cabeludo.

2.8.2. Parâmetros de Estimulação

Todos os participantes, incluindo os do grupo Sham, tiveram o eletrodo anódico posicionado no ponto F3, correspondente à região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC), e o eletrodo de referência (catódico) alocado na área Fp2 (região supra-orbital direita). O posicionamento dos eletrodos foi realizado de acordo com os parâmetros do sistema 10/20 do eletroencefalograma (EEG) (DaSilva et al., 2015). A corrente aplicada foi de 2mA durante os 15 minutos, sendo assim a densidade de corrente foi equivalente a 0,057mA/cm². Outros estudos já utilizaram esse protocolo em pacientes com migrânea crônica como apresentado na Tabela 1.

A corrente tipo sham apresentou uma rampa de subida onde os 30 segundos iniciais foram de corrente real com o mesmo parâmetro da corrente real e, após esse tempo a corrente foi automaticamente cessada pelo aparelho.

2.9 Instrumentos

2.9.1 Desfecho Primário

Foi aplicado como desfecho primário o questionário de Avaliação da Inabilidade pela Enxaqueca (*Migraine Disability Assessment - MIDAS*), um questionário consistente para avaliar a incapacidade de realizar as atividades de vida diária de pessoas com enxaqueca (Setward, Lipton, Kolodner, Liberman, & Sawyer, 1999), além disso, avalia a percepção da intensidade da dor de cabeça durante a crise. Sendo assim, uma ferramenta útil para identificar a gravidade da enxaqueca. Esse questionário foi validado na língua portuguesa e pode ser aplicado em pessoas com níveis educacionais e origens sociais diferentes, pelo fato de ser considerado fácil de ser respondido (Fragoso, 2002). A pontuação do MIDAS é dividida em graus: Grau I - pouca ou nenhuma inabilidade (escore de 0-5), grau II - inabilidade leve (escores de 6-10), grau III - inabilidade moderada (escores 11-20) e grau IV - inabilidade grave (escore igual ou maior que 21).

2.9.2 Desfechos Secundários

Os questionários sociodemográfico e clínico foram aplicados para a caracterização da amostra (Apêndice B). Foram colhidas informações como: idade, sexo, estado civil, escolaridade, renda familiar, histórico de doença, uso de medicação, prática de exercícios físicos, uso de álcool, drogas, se sofre de dor de cabeça e acompanhamento psicológico. Também foram aplicados outros questionários para avaliação do quadro da MC e avaliação neuropsicológica de algumas funções específicas, foram eles:

2.9.2.1 *Headache Impact Test (HIT-6)*

O Teste do impacto da dor de cabeça (HIT-6) é um questionário simples e fácil de ser aplicado (Yang, Rendas-Baum, Varon, & Kosinski, 2011), validado na língua portuguesa de alta confiabilidade, que avalia o impacto da dor de cabeça na qualidade de vida geral (aspectos sociais, funcionalidade, vitalidade, cognição e estresse psicológico). Ele também mede a intensidade da dor nos portadores de enxaqueca crônica e episódica, além disso, discrimina os tipos de enxaqueca que o paciente apresenta. Se o escore total for menor que 50, significa nenhuma severidade; entre 50 e 55, alguma severidade; entre 56 e 59, severidade substancial; maior que 60, impacto severo.

2.9.2.2 *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)*

A Escala de Classificação de Doença Cumulativa (CIRS) tem o intuito de fornecer uma impressão de como o indivíduo classifica o estado da sua saúde de diversos sistemas e órgãos. A escala segue a seguinte pontuação: 0: Sem problema; 1: Problema de média intensidade ou problema passado significante; 2: Morbidade ou incapacidade aguda ou que

necessite de terapia de primeira linha; 3: Disabilidade severa ou constante ou doença crônica incontrolada; 4: Necessidade de tratamento severo imediato ou extremo ou falência final de órgão ou grave comprometimento funcional. São realizadas 14 perguntas que englobam todos os sistemas orgânicos, a pontuação é atribuída a cada pergunta. O escore total varia de 0 a 56 pontos. Sendo uma ferramenta útil e preditora (Nagaratnam & Gayagay, 2007).

2.9.2.3 *Beck Depression Inventory (BDI)*

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi aplicado para avaliação do nível de depressão dos participantes. É um instrumento validado na língua portuguesa (Gorenstein & Andrade, 1998), auto-aplicável, que contém 21 questões com quatro alternativas que representam graus crescentes de gravidade da depressão com escores de 0 a 3, sendo a soma da pontuação de cada questão o valor escore total. A classificação dos níveis de intensidade de depressão é dada de acordo com o valor do escore total, sendo a seguinte: entre 0-11 significa depressão mínima; entre 12-19: depressão leve; entre 20-35: depressão moderada e entre 36-63: depressão grave (Beck, Steer & Brown, 1996).

2.9.2.4 Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)

O IDATE foi aplicado com o intuito de avaliar o estado de ansiedade dos participantes. Ele é composto por 40 afirmações que descrevem sentimentos, das quais 20 afirmações avaliam o traço de ansiedade e as outras 20 avaliam o estado de ansiedade. As respostas são dadas em escala do tipo *Likert* de quatro pontos (1 – absolutamente não a 4 – muitíssimo) e a pontuação pode variar entre 20-80. A classificação do nível de ansiedade pode ser: baixa (20-33 pontos), média (33-49 pontos) e alta (49-80 pontos). O nível de ansiedade é avaliado somente no momento da aplicação do teste e o traço de ansiedade investiga o grau de disposição do indivíduo, em termos de personalidade, para reagir às situações de tensão (Biaggio, Natalício, & Spielberger, 1977).

2.9.2.5 *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

O MoCA foi utilizado com o intuito de avaliar o declínio cognitivo geral. É um instrumento sensível que detecta precocemente o declínio cognitivo, está devidamente adaptado e validado para a língua portuguesa (Freitas, Simões, Martins, Vilar, & Santana, 2010). Possui uma pontuação máxima de 30 pontos, que mede 8 domínios cognitivos por meio de várias tarefas: memória de curto prazo (5 pontos); Habilidades visuoespaciais (4 pontos); Funções executivas (4 pontos); Atenção, concentração e memória de trabalho (6 pontos); Linguagem (5 pontos); E orientação para o tempo (3 pontos) e espaço (3 pontos). É

incluído 1 ponto para indivíduos com menos de 12 anos de estudo (Duro, Simoes, Ponciano, & Santana, 2010). Consideramos o ponto de corte de 26, pois esse foi o escore utilizado no estudo original que constatou a sensibilidade e especificidade do instrumento (Nasreddine et al., 2005), sendo adotado também em outros estudos indicando comprometimento cognitivo leve quando se tem uma pontuação menor que 26 pontos. (Bergeron et al., 2017; Zadikoff et al., 2008).

2.9.2.6 *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)*

A Escala Wechsler de Inteligência - 3ª edição (WAIS-III) investiga, de forma detalhada e sistemática, diversas funções cognitivas de adolescentes e adultos, sendo ampla em sua utilidade clínica (Nascimento & Figueiredo, 2002). É uma escala adaptada e validada na língua portuguesa (Nascimento, 2005). O subteste, Sequência de Letras e Números dessa escala, foi aplicado com o intuito de avaliar a memória de trabalho e atenção (Nascimento, 1998). Nesse teste, os participantes escutam uma sequência misturada de letras e dígitos e, em seguida, relatam os números em ordem numérica, seguidos das letras em ordem alfabética (Salthouse, 2005).

2.9.2.7 Teste de Hayling

Este instrumento foi utilizado para avaliação de funções executivas (Gindri, Zibetti, & Fonseca, 2008). Esse teste avalia tanto a velocidade de iniciação quanto a supressão da resposta. O teste é composto de duas seções cada uma possui 15 frases com a última palavra faltando. Na primeira seção, o sujeito deve verbalizar uma palavra que completa corretamente a frase o mais rápido possível. Na segunda seção, o sujeito deve verbalizar uma palavra que não completa corretamente a sentença e não faça sentido à sentença em todos os sentidos. O tempo em que o participante tem que gerar a resposta é cronometrado (Bielak, Mansueti, Strauss, & Dixon, 2006).

2.9.2.8 *Letter Comparison and Pattern Comparison*

Os testes de Comparação de Letras e Padrões Visuais de Salthouse foram aplicados com o intuito de avaliar a velocidade de processamento visual. Estes testes oferecem duas medidas de velocidade perceptiva. Os testes são aplicados em folhas de ofício as quais contém sequências de pares de letras (Comparação de Letras) ou pares de padrões de segmentos de linha (Comparação de Padrões Visuais), onde o participante deve classificar como "igual" ou "diferente", anotando na linha entre os padrões um "S" para padrões iguais e um "N" para

padrões diferentes. O indivíduo deve responder o mais rápido possível durante 30 segundos (Salthouse, 1996).

2.9.2.9 *Nine Hole Peg Test*

Este instrumento foi utilizado para avaliação da velocidade de processamento motor. A confiabilidade desse teste é considerada alta (Grice, Vogel, Mitchell, Muniz, & Vollmer, 2003). O teste é realizado em um tabuleiro que possui nove buracos, o sujeito é orientado a colocar um pino de cada vez sequencialmente, preenchendo todos os buracos do tabuleiro e, depois disso, ele deve retirar todos os pinos o mais rápido possível. Primeiramente a tarefa é realizada com a mão dominante e depois com a mão não-dominante. O tempo da tarefa é cronometrado.

2.9.2.10 Teste D2

Outro teste para avaliação da atenção seletiva utilizado foi o Teste D2, em que avalia também a concentração, velocidade de processamento da informação e desempenho dos sujeitos (Brickenkamp, 2007), sendo uma ferramenta neuropsicológica com potencial para identificar e compreender déficits de atenção nas populações clínicas. É um teste de cancelamento que possui 14 linhas (testes), cada uma com 47 caracteres intercalados "p" e "d". Cada caractere possui um a quatro traços configurados individualmente ou em pares acima e/ou abaixo. O símbolo alvo é um "d" com dois traços ("d2"), independentemente de onde os traços estiverem. Assim, um "p" com um ou dois traços e um "d" com mais ou menos de dois traços são distratores. A tarefa é anular os símbolos alvo, no sentido da esquerda para a direita, com um limite de 20 segundos sem pausa em cada linha (Bates & Lemay, 2004; Brickenkamp & Zillmer, 1998).

2.9.2.11 Matrizes Atencionais

Esse teste foi utilizado para avaliação da atenção seletiva visual, em que é medida por uma tarefa simples de cancelamento de dígitos (Spinnler, 1987). Foram apresentadas três páginas aos participantes, cada uma possuía um quadro com sequências de números aleatórios e o participante deveria eliminar somente os números pré-determinados.

2.9.2.12 *Trail Making Test (TMT)*

Procedimentos de adaptação e instruções para a versão brasileira do Teste de Trilhas (TMT) ainda estão sendo preparados para publicação (Zimmermann, Cardoso, Kristensen, & Fonseca, 2017), porém sabe-se que ele deve ser aplicado em indivíduos alfabetizados. O TMT

parte B foi aplicado para avaliação de funções executivas. Este teste requer que o indivíduo desenhe linhas para conectar os círculos existentes em uma sequência específica o mais rápido possível. Na versão B, os círculos contêm números e letras, e a tarefa é conectá-los de maneira alternada, ou seja, em sequência numérica e alfabética consecutivamente (Salthouse, 2005).

2.10 Segurança

Ao final de cada sessão cada participante preencheu um *checklist* com perguntas sobre os possíveis efeitos adversos durante ou após a sessão de ETCC tais como: “tontura”, “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sonolência” e outros, e a intensidade desta sensação (1- nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- forte), e se os efeitos relatados estariam relacionado com a estimulação, em uma escala Likert de 1 (nenhuma relação) a 5 (fortemente relacionado) (Brunoni, 2012; Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007).

2.11 Procedimento

Todos os participantes incluídos no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade, responderam a todos os questionários. Os questionários e testes foram aplicados uma semana antes de iniciarem a primeira sessão e até uma semana após a última sessão ETCC. As sessões de ETCC foram ofertadas durante 10 dias consecutivos, excluindo os finais de semana. Concluindo as sessões, os participantes foram reavaliados com os mesmos instrumentos após um mês da última sessão. As fases desse estudo estão delineadas na Tabela 2.

Tabela 2. Delineamento das etapas de cada procedimento

Período do Estudo						
Momento	Recrutamento	Alocação	Etapa posterior a alocação			Encerramento
	-t ₁	0	t ₀	t ₁	t ₂	t _x
Recrutamento:						
Consentimento informado	X					
Outros procedimentos (questionários aplicados)	X					
Alocação		X				
Intervenções:						
Intervenção Grupo A (ETCC 15)			X ——— X			
Intervenção Grupo B (ETCC 15/20/15)			X ——— X			
Intervenção Grupo C (sham)			X ——— X			
Avaliações:						
Variáveis iniciais	X	X				
Variáveis de resultado				X	X	X
Outras variáveis de dados			X	X	X	X

Legenda:

-t₁: fase de recrutamento, elegibilidade e avaliações.

0: fase onde haverá a randomização dos grupos dos participantes com migrânea.

t₀: início das sessões com ETCC.

t₁: após as 10 sessões com ETCC.

t₂: um mês após a última sessão de ETCC.

t_x: avaliação final das variáveis colhidas durante todo o ensaio.

2.12 Análise Estatística

2.12.1 Programa

Os dados foram analisados através do programa para *software* IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 (IBM Corp. Released, 2011).

2.12.2 Tratamento dos dados

Os dados perdidos (*missing*) foram devidamente corrigidos em cada variável. De acordo com Hollis & Campbell (1999), vários métodos de imputação podem ser usados para estimar as respostas ausentes. Para ensaios clínicos uma opção viável é replicar a última resposta observada (*carry forward*), assumindo que todas as respostas ausentes subsequentes foram constantes. Dessa forma, aplicamos o método da intenção de tratar nos casos de descontinuidade do tratamento por motivo de falta (n = 3) e desistência por permanência da dor (n = 1).

Os valores atípicos (*outliers*) foram corrigidos somente quando estes se apresentaram com um valor três vezes acima do maior escore ou da média dos escores obtidos pela amostra. Dessa forma, adicionamos uma unidade acima do valor mais alto obtido pela amostra (Dancey & Reidy, 2013). Houve correção de *outliers* nas seguintes variáveis: Teste de Hayling - tempo B pós tratamento e Teste D2 - Taxa de erro após 1 mês de tratamento.

2.12.3 Teste de normalidade e homogeneidade

Aplicamos o teste de normalidade para todas as variáveis em todos os níveis de tempo da pesquisa (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento). O método estatístico utilizado para cada variável foi determinado pela constância da normalidade em todos os níveis de tempo, a partir da significância do teste de Shapiro-Wilk. Diante disso, aplicamos testes paramétricos quando os dados apresentaram uma distribuição normal e testes não-paramétricos quando dados apresentaram uma distribuição não-normal.

Testamos a homogeneidade das variâncias de cada variável em todos os níveis de tempo, com base nas médias obtidas, de acordo com o teste de Levene.

2.12.4 Análise das variáveis

Foi realizada uma análise descritiva, ANOVA de um fator (dados de distribuição normal) ou teste de Kruskal-Wallis (dados de distribuição não-normal) para análise das variáveis sociodemográficas e clínicas para caracterização da amostra.

Para as variáveis com distribuição normal ou aproximadamente normal, foram realizadas ANOVAs mistas de duas vias, com a variável “tempo” como fator de medidas repetidas com três níveis (pré-tratamento; pós-tratamento; e um mês após o tratamento) e a variável “grupo” como fator entre sujeitos com três níveis (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham). Analisamos a esfericidade das variáveis de acordo com o teste de Mauchly.

Para variáveis com distribuição não-normal utilizamos o teste de Friedman para análise entre os grupos e, no caso de significância, aplicamos o teste de Wilcoxon para análise intra grupo. Utilizamos também o teste de Kruskal-Wallis para análise par a par entre os

níveis de tempo e, no caso de significância, aplicamos o teste de Mann-Whitney para análise par a par entre os níveis de tempo.

2.12.5 Nível de significância

Consideramos para todos os testes estatísticos utilizados, hipótese nula quando $p > 0,05$ e hipótese alternativa quando $p < 0,05$. Consideramos nível de significância quando $p < 0,05$.

III. RESULTADOS

3.1 Caracterização da amostra

Nossa amostra foi composta por 31 participantes, os quais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos independentes conforme delineamento apresentado na Figura 1. A análise descritiva da idade, frequências da escolaridade e renda mensal de acordo com cada grupo encontram-se descritas na Tabela 3. Constatamos que, de acordo com a ANOVA de um fator, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à idade [$F(2,28) = 1,702$; $p = 201$].

Tabela 3. Descrição dos dados sociodemográficos

Variáveis Sociodemográficas		ETCC	ETCC	Sham
		15 (n=11)	15/20/15 (n=11)	(n=9)
Idade	Amplitude	18-38	21-39	21-39
	Média	25,09	28,09	30,67
	Desvio Padrão	6,426	6,920	6,964
Escolaridade	Semi-analfabeto	0	0	0
	Fundamental incompleto	0	0	0
	Fundamental completo	0	0	0
	Ensino médio incompleto	0	0	0
	Ensino médio completo	0	1	2
	Superior incompleto	10	6	3
	Superior completo	1	3	4
	Pós-graduação	0	1	0
Renda Mensal	Menos de um salário mínimo	3	3	2
	Um salário mínimo	3	0	1
	Dois a quatro salários mínimos	3	5	5
	Mais de quatro salários mínimos	2	3	1

3.2 Avaliação clínica

Em relação aos aspectos clínicos da amostra, observamos na Tabela 4 que a maioria dos participantes faziam uso contínuo de medicamentos, associados ou não. Apenas cinco participantes não faziam uso de nenhum tipo de medicamento.

Tabela 4. Frequência do uso de medicamentos

Classificação do medicamento	ETCC 15 (n=11)	ETCC 15/20/15 (n=11)	Sham (n=9)
Analgésicos	2	7	3
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	2	1	2
Triptano - agonista seletivo da serotonina	2	4	2
Ergotamínico	0	0	0
Anti-inflamatório	1	0	0
Betabloqueador	1	0	0
Vasoconstritor	1	0	1
Benzodiazepínico	0	1	0
Anticonvulsivante	0	1	0
Analgésico + anti-inflamatório	2	1	1
Analgésico + ergotamínico	1	1	1
Não faziam uso de medicamentos	2	2	1

Em relação aos aspectos da dor, observamos que a maioria dos participantes apresentavam dor de característica pulsante e com graduação entre 7 e 8, como apresentado na Tabela 5. De acordo com a ANOVA de um fator, não houve diferenças entre os grupos em relação à graduação da dor [$F(2,25) = 1,240; 0,307$].

Tabela 5. Aspectos da dor

		Frequência (N)	Porcentagem
Característica	Contínua	2	6,5%
	Formigamento/pulsante	2	6,5%
	Pressão	4	12,9%
	Pressão/pulsante	4	12,9%
	Pulsante	16	51,6%
	Total	28	90,3%
	<i>Missing</i>	3	9,7%
Graduação	3	3	9,7%
	4	2	6,5%
	5	4	12,9%
	6	3	9,7%
	7	5	16,1%
	8	6	19,4%
	9	1	3,2%
	10	4	12,9%
	Total	28	90,3%
	<i>Missing</i>	3	9,7%

Em relação ao estresse, observamos que a maioria dos participantes apresentou um nível moderado e forte, conforme apresentado na Tabela 6. O teste de Kruskal-Wallis mostrou que houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) em relação ao nível de estresse [$X^2(2) = 9,674$; $p = 0,008$].

Tabela 6. Frequência do nível de estresse da amostra por grupo

Grupo Alocado	Nível	Frequência (Porcentagem)
ETCC 15	Leve	1 (9,1%)
	Moderado	6 (54,5%)
	Forte	4 (36,4%)
	Total	11 (100,0%)
ETCC 15/20/15	Leve	2 (18,2%)
	Moderado	6 (54,5%)
	Forte	3 (27,3%)
	Total	11 (100,0%)
Sham	Moderado	1 (11,1%)
	Forte	6 (66,7%)
	Muito forte	2 (22,2%)
	Total	9 (100,0%)

Em relação à média de sono da amostra podemos constatar que, de acordo com a ANOVA de um fator, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às horas de sono diário (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) [$F(2,28) = 0,067$; $p = 0,936$]. A frequência de horas de sono e a média geral por grupo estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Frequência de horas de sono diário da amostra por grupo

Grupo alocado	Horas diárias	Frequência (Porcentagem)	Média (Desvio padrão)
ETCC 15	4	1 (9,1%)	6,91 (0,513)
	5	1 (9,1%)	
	6	2 (18,2%)	
	7	4 (36,4%)	
	8	1 (9,1%)	
	9	1 (9,1%)	
	10	1 (9,1%)	
	Total	11 (100,0%)	
ETCC 15/20/15	5	1 (9,1%)	7,09 (0,436)
	6	4 (36,4%)	
	7	1 (9,1%)	
	8	4 (36,4%)	
	10	1 (9,1%)	
	Total	11 (100,0%)	
Sham	6	1 (11,1%)	7,11 (0,261)
	7	7 (77,8%)	
	9	1 (11,1%)	
	Total	9 (100,0%)	

Analizamos pela *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)* o índice de severidade (escore total/ números de categorias anotadas) dos aspectos gerais da saúde de cada participante, e constatamos que a maioria dos participantes apresentou o índice de severidade 1,00, ou seja, nível baixo de comprometimento, conforme apresentado na Tabela 8. De acordo com o teste de Kruskal-Wallis não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) [$X^2(2) = 1,140$; $p = 0,566$].

Tabela 8. Frequência do índice severidade pela CIRS por grupo

Grupo alocado	Índice	Frequência (Porcentagem)
ETCC 15	1,00	10 (90,9%)
	2,00	1 (9,1%)
	Total	11 (100,0%)
ETCC 15/20/15	0,00	2 (18,2%)
	1,00	8 (72,7%)
	1,50	1 (9,1%)
	Total	11 (100,0%)
Sham	0,00	1 (11,1%)
	1,00	6 (66,7%)
	2,00	2 (22,2%)
	Total	9 (100,0%)

3.3 Teste de normalidade, homogeneidade e esfericidade

O método estatístico adotado para análise de cada variável, de acordo com os resultados do teste de normalidade Shapiro-Wilk, está descrito na Tabela 9.

Tabela 9. Método estatístico adotado para cada variável

Estatística Paramétrica	Estatística Não-Paramétrica	
IDATE - Traço	Teste D2 - Taxa de erros	Teste de Hayling - Acertos B
IDATE - Estado	Teste D2 - Porcentagem de erros	Teste de Hayling - Tempo A
Teste D2 - Valor bruto	Salthouse Comparação de Letras	Teste de Hayling - Tempo B
Teste D2 - Valor líquido	Salthouse Comparação de Padrões	Matrizes Atencionais - Acertos A
TMT - Parte B	Visuais	Matrizes Atencionais - Acertos B
Matrizes Atencionais - Tempo A	MOCA	Matrizes Atencionais - Acertos C
Matrizes Atencionais - Tempo B	BDI	Nine Hole Peg Test - Mão não dominante
Matrizes Atencionais - Tempo C	HIT-6	Nine Hole Peg Test -
WAIS - Números e Letras	MIDAS	Mão dominante

Observamos uma homogeneidade das variâncias na maioria das variáveis ($p > 0,05$). As variáveis que apresentaram significância no teste de Levene, ou seja, possuíam variâncias diferentes ($p < 0,05$) foram: Teste D2 - Taxa de erros pré-tratamento [$F(2,28) = 3,605$; $p = 0,040$], Matrizes Atencionais - Acertos A pré-tratamento [$F(2,28) = 4,950$; $p = 0,014$], Matrizes Atencionais - Acertos B pré-tratamento [$F(2,28) = 4,018$; $p = 0,029$], Salthouse Padrões Visuais pré-tratamento [$F(2,28) = 10,851$; $p = 0,001$], BDI pós-tratamento [$F(2,28) = 4,594$; $p = 0,19$], Matrizes Atencionais - Acertos A pós-tratamento [$F(2,28) = 3,622$; $p =$

0,040], BDI após um mês de tratamento [$F(2,28) = 3,617$; $p = 0,040$] e MOCA após um mês de tratamento [$F(2,28) = 3,461$; $p = 0,045$].

O teste de esfericidade de Mauchly apontou que na maioria das variáveis paramétricas analisadas, existiu esfericidade, ou seja, não houve diferença entre as médias ($p > 0,05$). Porém, na variável “WAIS - Números e Letras” não houve esfericidade ($p < 0,05$) e, nesse caso, houve correção do dado de acordo com os valores de Greenhouse-Geisser.

3.4 *Migraine Disability Assessment (MIDAS)*

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$).

Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação no grupo ETCC 15. Nesse caso, o teste de Wilcoxon indicou uma diminuição nos escores no tempo após um mês de tratamento em comparação com os escores obtidos pós-tratamento ($Z = -2,402$; $p = 0,016$) e pré-tratamento ($Z = -2,293$; $p = 0,022$), como apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no MIDAS

	Grupo	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
MIDAS	ETCC 15 (Média e erro padrão)	66,636 (14,577)	56,727 (16,351)	37,700 (14,551)	p = 0,025*
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	47,700 (15,562)	41,800 (14,936)	36,545 (14,243)	p = 0,177
	Sham (Média e erro padrão)	55,125 (16,714)	43,778 (16,145)	40,444 (16,838)	p = 0,311
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,350	p = 0,569	p = 0,920	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,414$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,022$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,016$).

3.5 *Headache Impact Test (HIT-6)*

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$).

Na análise intra grupos observamos em todos os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) que não houve diferenças significativas das médias na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$), como podemos observar na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no HIT-6

	Grupo	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
HIT-6	ETCC 15 (Média e erro padrão)	66,273 (0,945)	64,364 (1,959)	58,818 (2,288)	p = 0,135
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	64,545 (2,138)	64,182 (1,778)	62,182 (2,139)	p = 0,479
	Sham (Média e erro padrão)	64,444 (2,122)	64,778 (1,597)	61,444 (2,218)	p = 0,152
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,717	p = 0,985	p = 0,602	

3.6 Beck Depression Inventory (BDI)

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$).

Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação nos três grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham). Para o grupo ETCC 15, o teste de Wilcoxon indicou uma diminuição dos escores na comparação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($Z = -2,669$; $p = 0,008$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,271$; $p = 0,023$). No grupo ETCC 15/20/15, o teste de Wilcoxon mostrou uma diminuição no escores na comparação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($Z = -2,375$; $p = 0,018$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,176$; $p = 0,030$). No grupo sham, o teste de Wilcoxon apontou uma diminuição do escores na comparação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($Z = -2,375$; $p = 0,018$), como podemos visualizar na Tabela 12.

Tabela 12. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no BDI

	Grupo	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
BDI	ETCC 15 (Média e erro padrão)	15,091 (2,849)	7,727 (1,738)	9,364 (3,025)	p = 0,011*
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	10,000 (1,883)	6,273 (1,395)	5,546 (1,397)	p = 0,012**
	Sham (Média e erro padrão)	15,889 (2,695)	14,111 (3,071)	12,333 (2,901)	p = 0,050***
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,258	p = 0,113	p = 0,264	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,008$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,023$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,645$). **Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,018$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,030$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,596$). ***Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,310$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,018$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,147$).

3.7 Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)

3.7.1 IDATE - Traço

As médias e desvio padrão obtidos na avaliação pré-tratamento por grupo foi 50,273 ($\pm 1,717$) (ETCC 15); 47,909 ($\pm 1,687$) (ETCC 15/20/15); 47,111 ($\pm 2,541$) (sham).

Na análise intra sujeitos observamos que houve diferenças significativas entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) [$F(2,56) = 5,070$; $p = 0,009$]. O post-hoc mostrou que houve diferenças significativas na comparação do tempo pré-tratamento com o pós tratamento ($p = 0,021$) e após um mês de tratamento ($p = 0,045$). Na análise post-hoc de cada grupo (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) observamos que, na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento), o grupo ETCC 15 obteve uma diferença aproximadamente significante entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($p = 0,062$), como representado na Figura 2.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 0,507$; $p = 0,608$].

Não houve interação entre tempo e grupo [$F(4,56) = 0,325$, $p = 0,860$].

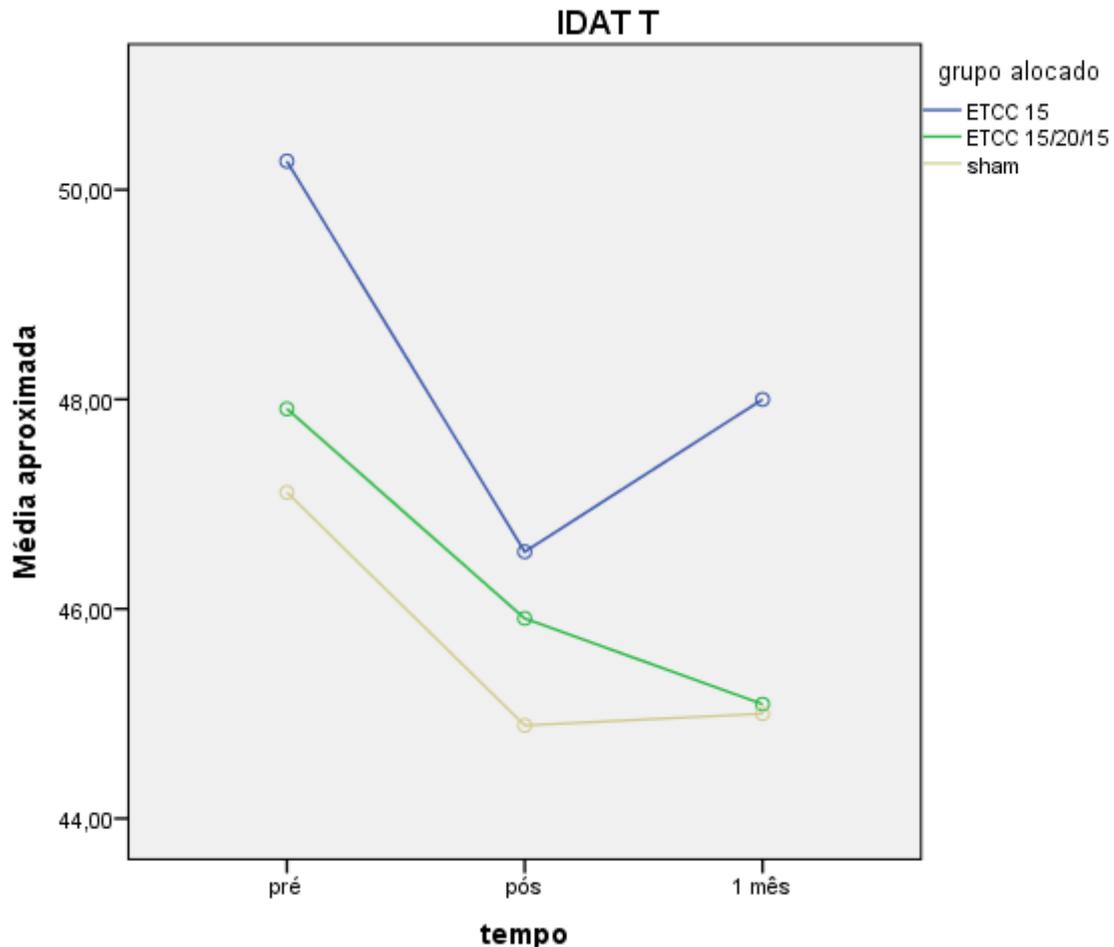


Figura 2. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o IDATE - Traço

3.7.2 IDATE - Estado

As médias e desvio padrão obtidos na avaliação pré-tratamento por grupo foi 42,909 ($\pm 1,687$) (ETCC 15); 42,364 ($\pm 1,435$) (ETCC 15/20/15); 38,556 ($\pm 1,281$) (sham).

Na análise intra sujeitos observamos que não houve diferenças significativas entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) [$F(2,28) = 0,361$; $p = 0,698$], como apresentado na Figura 3.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 2,074$; $p = 0,145$].

Não houve interação entre tempo e grupo [$F(4,56) = 0,756$, $p = 0,558$].

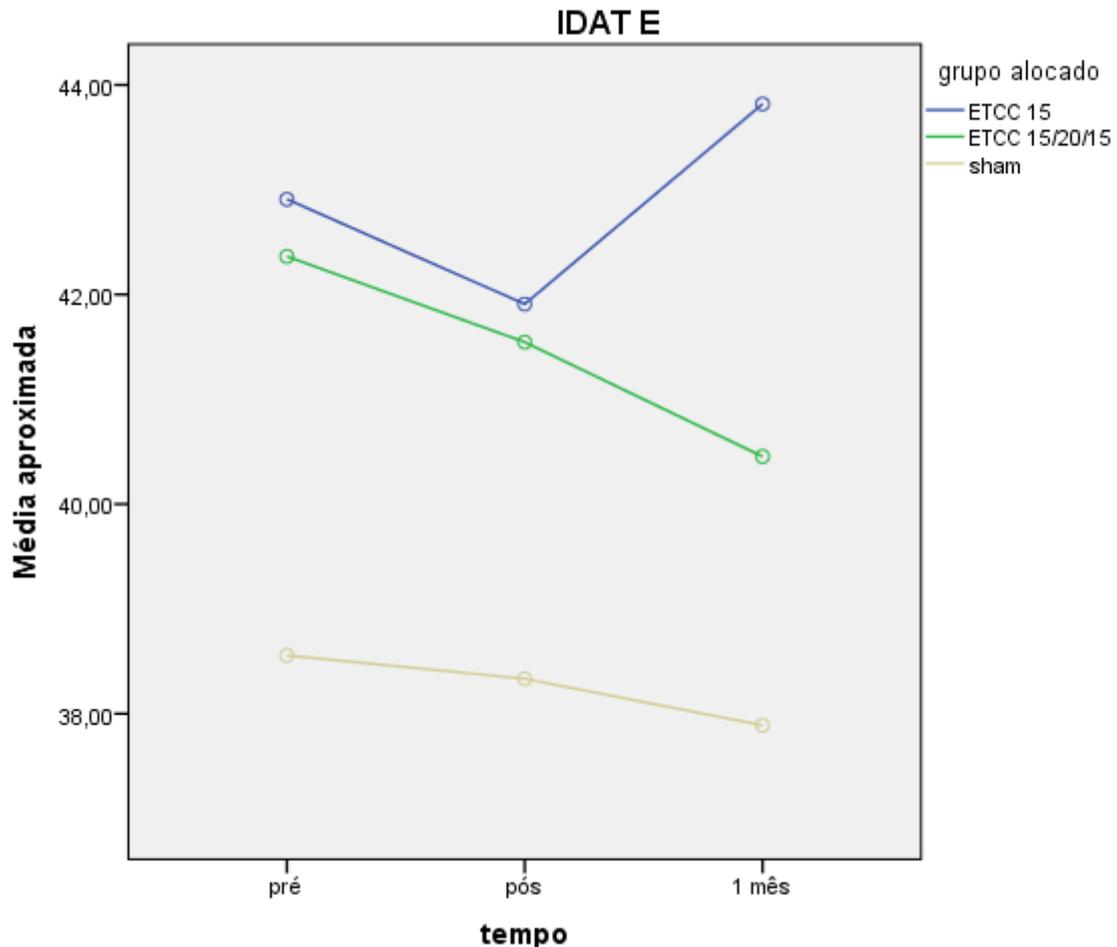


Figura 3. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o IDATE - Estado

3.8 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$).

Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação para o grupo ETCC 15 e para o grupo SHAM. Para o grupo ETCC 15, o teste de Wilcoxon indicou que maiores escores foram obtidos no pós-tratamento ($Z = -2,092$; $p = 0,036$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,358$; $p = 0,018$) em comparação ao desempenho obtido no pré-tratamento. No grupo sham, maiores escores foram obtidos após um mês de tratamento em comparação com os resultados obtidos na avaliação pré-tratamento ($Z = -2,379$; $p = 0,017$), como descrito na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no MOCA

	Grupos	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
MOCA	ETCC 15 (Média e erro padrão)	25,273 (0,915)	27,000 (0,618)	27,364 (0,338)	p = 0,024*
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	25,636 (0,993)	27,727 (0,469)	27,818 (0,425)	p = 0,079
	Sham (Média e erro padrão)	25,444 (0,626)	26,444 (0,412)	27,333 (0,601)	p = 0,012**
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,824	p = 0,243	p = 0,681	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,036$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,018$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,465$). **Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,104$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,017$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,139$).

3.9 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) - subteste de Números e Letras

Na análise intra sujeitos observamos que houve diferença significativa entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) [$F(2,43) = 5,616$; $p = 0,012$]. O post-hoc apontou diferenças significativas na comparação do tempo pré-tratamento com o pós-tratamento ($p = 0,019$). Na análise post-hoc para cada grupo (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) observamos que, na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento), apenas o grupo ETCC 15 obteve uma maior pontuação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($p = 0,027$), como representado na Figura 4.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 0,625$; $p = 0,543$].

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 0,576$, $p = 0,681$].

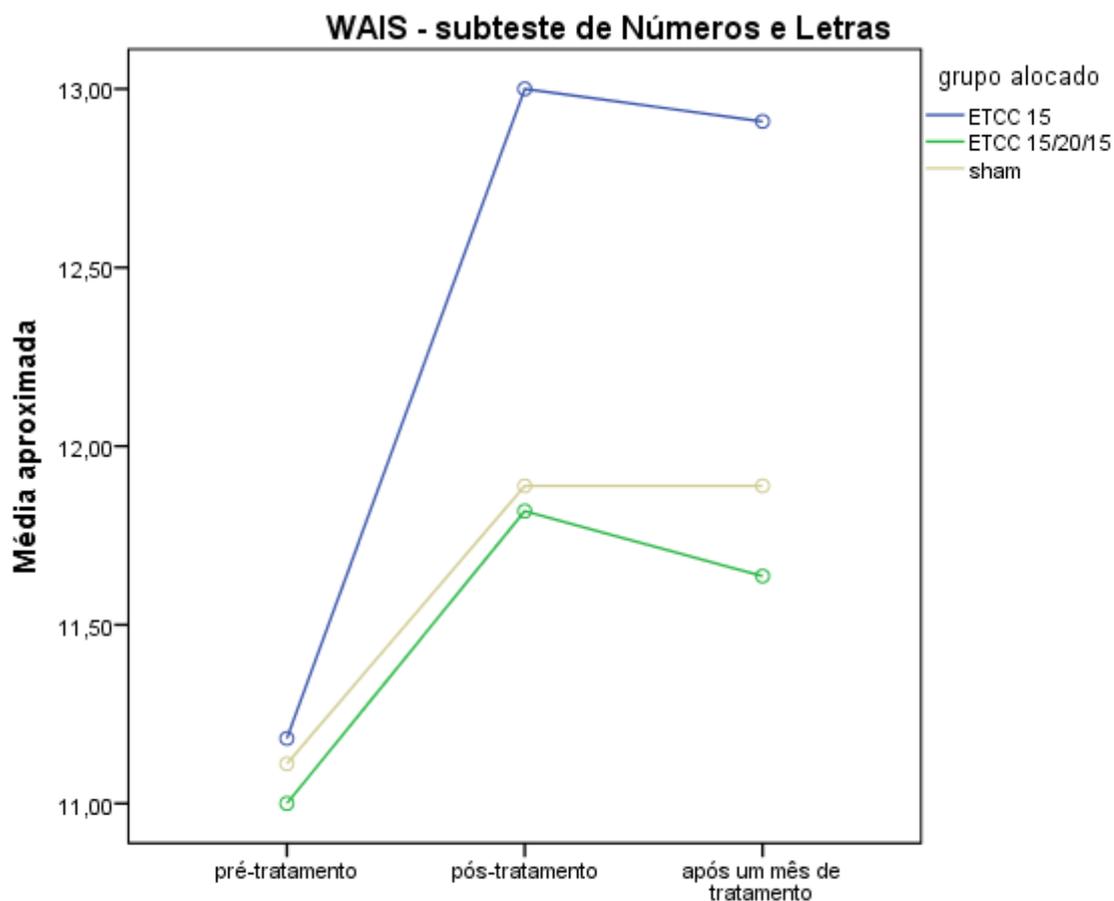


Figura 4. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o subteste Números e Letras da WAIS

3.10 Teste de Hayling

No teste de Hayling Acertos A, houve uma constância nas médias obtidas pela amostra geral em todos os níveis de tempo e para todos os grupos.

Como podemos observar na Tabela 14, para os testes de Hayling acertos B, tempo A e tempo B, na análise entre grupos, que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos observamos em todos os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) que não houve diferenças significativas das médias na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$).

Tabela 14. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste de Hayling

Teste de Hayling	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
Acertos B	ETCC 15 (Média e erro padrão)	11,455 (0,562)	12,364 (0,801)	11,909 (0,667)	p = 0,909
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	10,909 (0,768)	11,636 (0,729)	11,909 (0,547)	p = 0,407
	Sham (Média e erro padrão)	11,444 (0,648)	11,889 (0,716)	12,000 (0,408)	p = 0,453
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,890	p = 0,929	p = 0,988	
Tempo A	ETCC 15 (Média e erro padrão)	25,324 (2,619)	20,091 (1,331)	19,818 (1,354)	p = 0,061
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	25,273 (2,367)	23,091 (1,984)	25,636 (2,265)	p = 0,124
	Sham (Média e erro padrão)	26,000 (2,598)	22,000 (1,958)	23,778 (1,164)	p = 0,203
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,819	p = 0,528	p = 0,077	
Tempo B	ETCC 15 (Média e erro padrão)	74,410 (15,251)	51,636 (7,897)	58,727 (10,531)	p = 0,320
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	76,455 (10,765)	76,364 (13,274)	80,182 (16,667)	p = 0,196
	Sham (Média e erro padrão)	66,667 (12,494)	57,556 (13,084)	51,111 (11,797)	p = 0,156
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,647	p = 0,311	p = 0,317	

3.11 Letter Comparison and Pattern Comparison

No teste de Salthouse comparação de letras, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação para o grupo sham. Nesse caso, o teste de Wilcoxon indicou uma maior pontuação na comparação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($Z = -2,032$; $p = 0,042$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,043$; $p = 0,041$).

No teste de Salthouse comparação de padrões visuais, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos observamos em todos os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) que não houve diferenças significativas das médias na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$), como podemos observar na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste de Salthouse

Teste de Salthouse	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
Comparação de letras	ETCC 15 (Média e erro padrão)	30,727 (1,695)	32,455 (2,282)	32,364 (2,375)	p = 0,264
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	31,909 (2,524)	32,909 (1,836)	34,909 (1,846)	p = 0,761
	Sham (Média e erro padrão)	26,444 (1,248)	30,556 (2,404)	30,444 (2,334)	p = 0,050*
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,098	p = 0,715	p = 0,403	
Comparação de padrões visuais	ETCC 15 (Média e erro padrão)	26,889 (2,214)	31,091 (0,392)	31,909 (0,091)	p = 0,060
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	30,900 (0,567)	31,556 (0,242)	31,600 (0,306)	p = 0,092
	Sham (Média e erro padrão)	29,500 (1,476)	31,111 (0,539)	31,778 (0,147)	p = 0,444
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,370	p = 0,767	p = 0,688	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** (p = 0,042); **Pré x 1 mês** (p = 0,041); **Pós x 1 mês** (p = 0,914).

3.12 *Nine Hole Peg Test*

Para a mão dominante, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação para o grupo ETCC 15 e grupo sham. No grupo ETCC 15, o teste de Wilcoxon apontou uma redução do tempo na realização do teste na comparação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($Z = -2,759$; $p = 0,006$). No grupo sham, o teste de Wilcoxon indicou uma redução do tempo na realização do teste na comparação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($Z = -2,410$; $p = 0,016$).

Para a mão não dominante, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos observamos em todos os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) que não houve diferenças significativas das médias na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$), como podemos observar na Tabela 16.

Tabela 16. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Nine Hole Peg Test

Nine Hole Peg Test	Grupos	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
Mão dominante	ETCC 15 (Média e erro padrão)	19,676 (0,499)	18,364 (0,592)	17,727 (0,506)	p = 0,004*
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	19,116 (0,582)	18,227 (0,454)	17,546 (0,608)	p = 0,152
	Sham (Média e erro padrão)	18,636 (0,509)	17,742 (0,443)	16,631 (0,370)	p = 0,006**
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,308	p = 0,647	p = 0,212	
Mão não-dominante	ETCC 15 (Média e erro padrão)	19,077 (1,099)	19,455 (0,582)	18,273 (0,469)	p = 0,097
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	20,557 (0,581)	19,409 (0,517)	19,818 (0,672)	p = 0,091
	Sham (Média e erro padrão)	19,449 (0,614)	19,328 (0,609)	18,106 (0,514)	p = 0,237
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,341	p = 0,987	p = 0,120	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,053$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,006$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,359$). **Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,172$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,016$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,054$).

3.13 Teste D2

3.13.1 Teste D2 - Valor líquido

Na análise intra sujeitos observamos que houve diferenças significativas nos níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) [$F(2,56) = 36,773$; $p=0,001$]. O post-hoc apontou diferenças significativas na comparação do tempo pré-tratamento com o pós-tratamento ($p = 0,001$) e após um mês de tratamento ($p = 0,001$) e entre o pós-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,002$). Na análise post-hoc para cada grupo (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) observamos que, na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento), o grupo ETCC 15 obteve uma maior pontuação entre o tempo pré-tratamento e demais tempos (pós-tratamento e após um mês de tratamento) ($p = 0,001$), o grupo ETCC 15/20/15 obteve uma maior pontuação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,003$) e entre o tempo pós-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,032$) e o grupo sham uma maior pontuação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,005$).

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 0,947$; $p = 0,400$].

Houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 2,742$, $p = 0,037$].

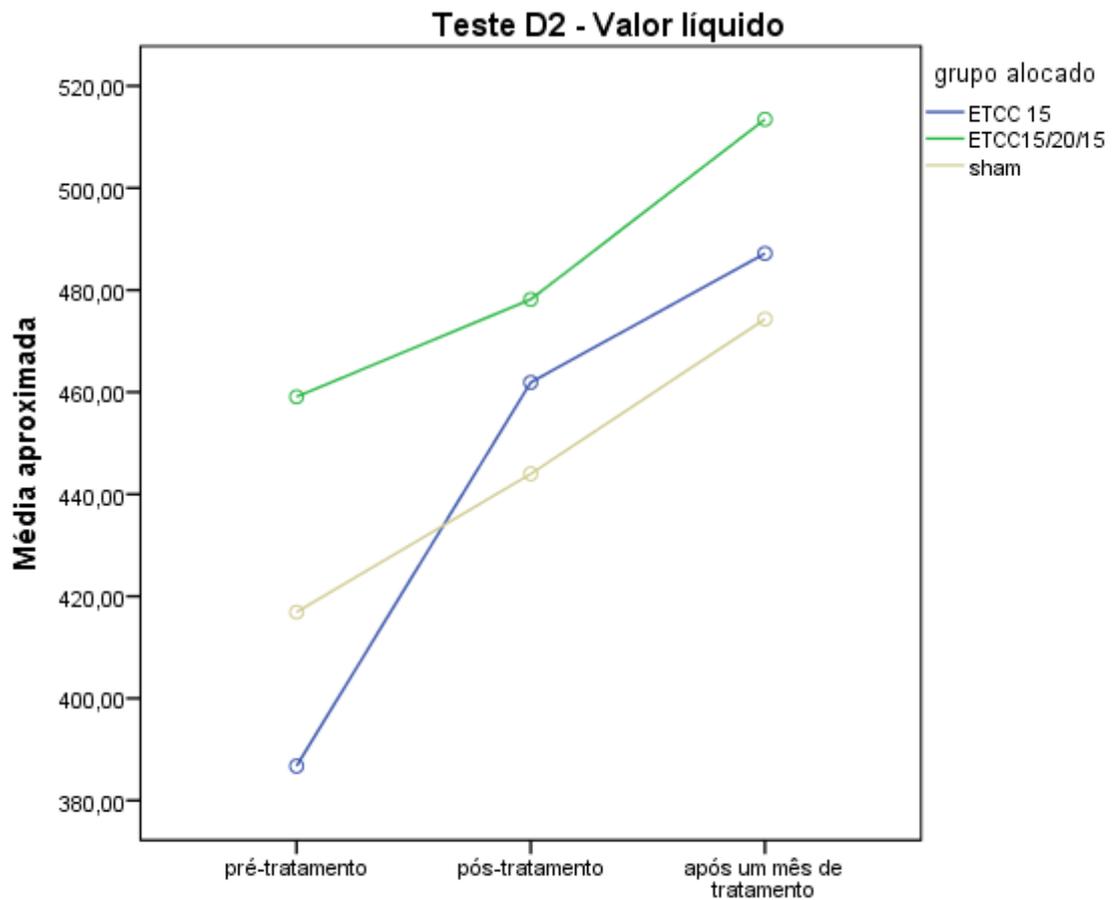


Figura 5. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste D2 - valor líquido

3.13.2 Teste D2 - Valor bruto

Na análise intra sujeitos, observamos que houve diferenças significativas nos níveis de tempo [$F(2,56) = 29,405$; $p = 0,001$]. O post-hoc apontou diferenças na comparação entre os tempos pré-tratamento e pós-tratamento ($p = 0,003$) e após um mês de tratamento ($p = 0,001$) e entre o tempo pós-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,001$). Na análise post-hoc para cada grupo (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) observamos que, na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento), o grupo que ETCC 15 apresentou uma maior pontuação entre os tempos pré-tratamento e demais tempos (pós-tratamento e após um mês de tratamento) ($p = 0,001$), o grupo ETCC 15/20/15 apresentou uma maior pontuação entre o tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,013$) e entre o tempo pós-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,014$) e o grupo sham uma maior pontuação entre tempo pré-tratamento e após um mês de tratamento ($p = 0,006$).

Na análise entre grupos, observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 1,058$; $p = 0,361$].

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 2,322$, $p = 0,068$].

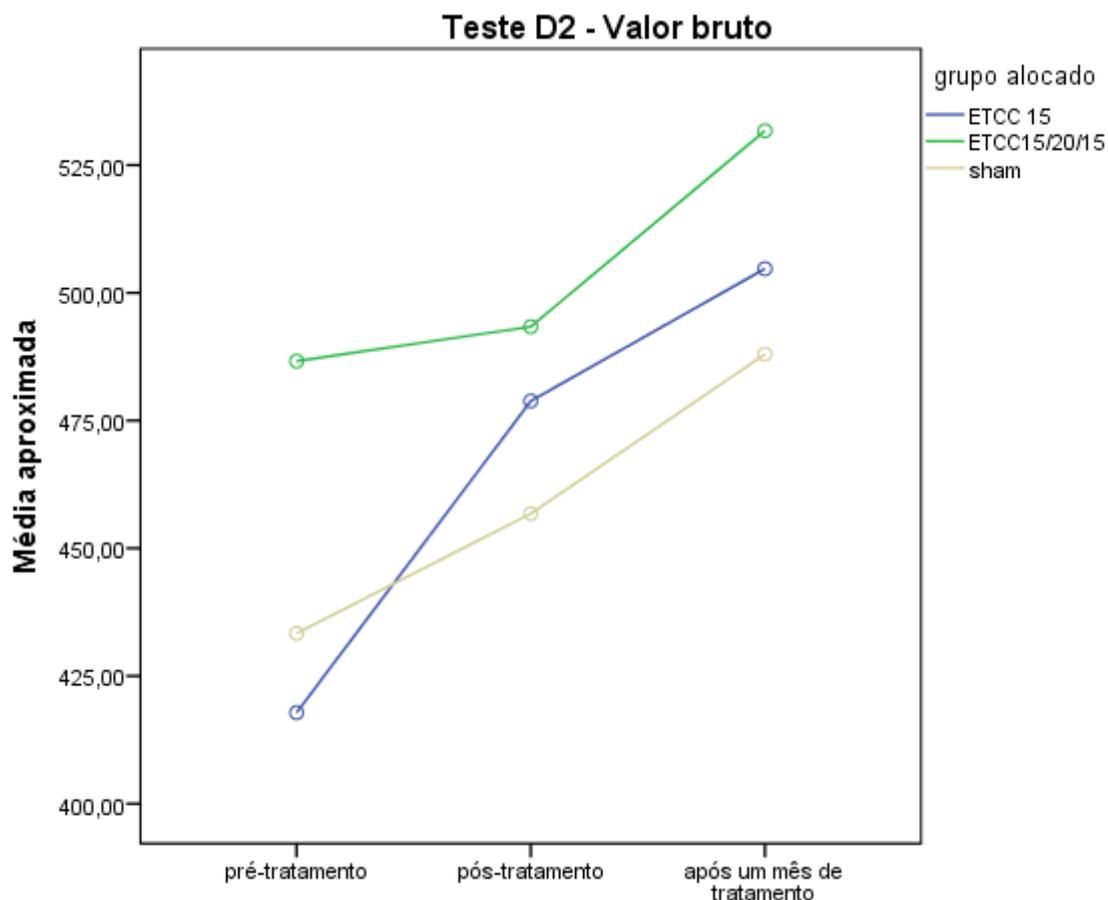


Figura 6. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste D2 - valor bruto

3.13.3 Teste D2 - Taxa e porcentagem de erros

Em relação à taxa de erros, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação para o grupo ETCC 15/20/15. Nesse caso, o teste de Wilcoxon apontou uma diminuição na taxa de erros na comparação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($Z = -2,547$; $p = 0,011$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,666$; $p = 0,008$).

Em relação à porcentagem de erros, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p >$

0,05). Na análise intra grupos houve diferenças entre os tempos de avaliação no grupo ETCC 15/20/15. Nesse caso, o teste de Wilcoxon indicou uma diminuição na porcentagem de erro na comparação entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($Z = -2,666$; $p = 0,008$) e após um mês de tratamento ($Z = -2,666$; $p = 0,008$), conforme apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste D2 - taxa e porcentagem de erros

Teste D2	Grupo	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
Taxa de Erro	ETCC 15 (Média e erro padrão)	23,636 (6,423)	16,909 (5,119)	12,812 (2,782)	p = 0,231
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	23,363 (5,288)	14,273 (2,939)	13,364 (2,667)	p = 0,002*
	Sham (Média e erro padrão)	14,667 (3,969)	12,778 (3,273)	13,667 (3,219)	p = 0,895
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,515	p = 0,905	p = 0,853	
Porcentagem de Erro	ETCC 15 (Média e erro padrão)	7,344 (2,478)	3,689 (1,074)	3,787 (1,730)	p = 0,078
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	6,078 (2,012)	3,076 (0,763)	2,458 (0,437)	p = 0,001**
	Sham (Média e erro padrão)	2,689 (0,701)	2,948 (0,773)	2,940 (0,690)	p = 0,867
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,300	p = 0,972	p = 0,861	

*Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,011$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,008$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,495$). **Comparações pelo teste de Wilcoxon: **Pré x Pós** ($p = 0,008$); **Pré x 1 mês** ($p = 0,008$); **Pós x 1 mês** ($p = 0,208$).

3.14 Matrizes Atencionais

3.14.1 Matrizes Atencionais - Acertos

Em relação aos acertos A, B e C, observamos na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) para cada nível de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$). Na análise intra grupos observamos em todos os grupos (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) que não houve diferenças significativas das médias na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) ($p > 0,05$), como apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados das análises estatísticas não-paramétricas aplicadas no Teste de Matrizes Atencionais – acertos

Teste Matrizes Atencionais	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Um mês de tratamento	Entre os tempos (Friedman)
Acertos A	ETCC 15 (Média e erro padrão)	13,546 (0,207)	13,909 (0,091)	13,818 (0,182)	p = 0,223
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	13,727 (0,141)	13,818 (0,122)	13,636 (0,279)	p = 0,779
	Sham (Média e erro padrão)	13,889 (0,111)	13,778 (0,222)	14,222 (0,641)	p = 0,838
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,411	p = 0,744	p = 0,871	
Acertos B	ETCC 15 (Média e erro padrão)	24,091 (0,368)	24,454 (0,493)	24,455 (0,366)	p = 0,479
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	24,818 (0,377)	24,000 (0,467)	24,273 (0,428)	p = 0,167
	Sham (Média e erro padrão)	24,444 (0,603)	24,444 (0,529)	25,333 (0,471)	p = 0,172
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,372	p = 0,762	p = 0,207	
Acertos C	ETCC 15 (Média e erro padrão)	35,091 (0,693)	35,273 (0,954)	36,091 (0,680)	p = 0,187
	ETCC 15/20/15 (Média e erro padrão)	34,636 (0,897)	35,091 (0,667)	36,455 (0,366)	p = 0,150
	Sham (Média e erro padrão)	33,778 (2,005)	34,111 (1,504)	35,000 (1,546)	p = 0,568
	Kruskal-Wallis (entre os grupos)	p = 0,908	p = 0,673	p = 0,916	

3.14.2 Matrizes Atencionais - Tempo A

Na análise intra sujeitos, observamos que não houve diferenças significativas entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento) [$F(2,28) = 0,509$, $p = 0,604$], como podemos observar na Figura 7.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças [$F(2,28) = 0,189$; $p = 0,829$].

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 2,432$, $p = 0,058$].

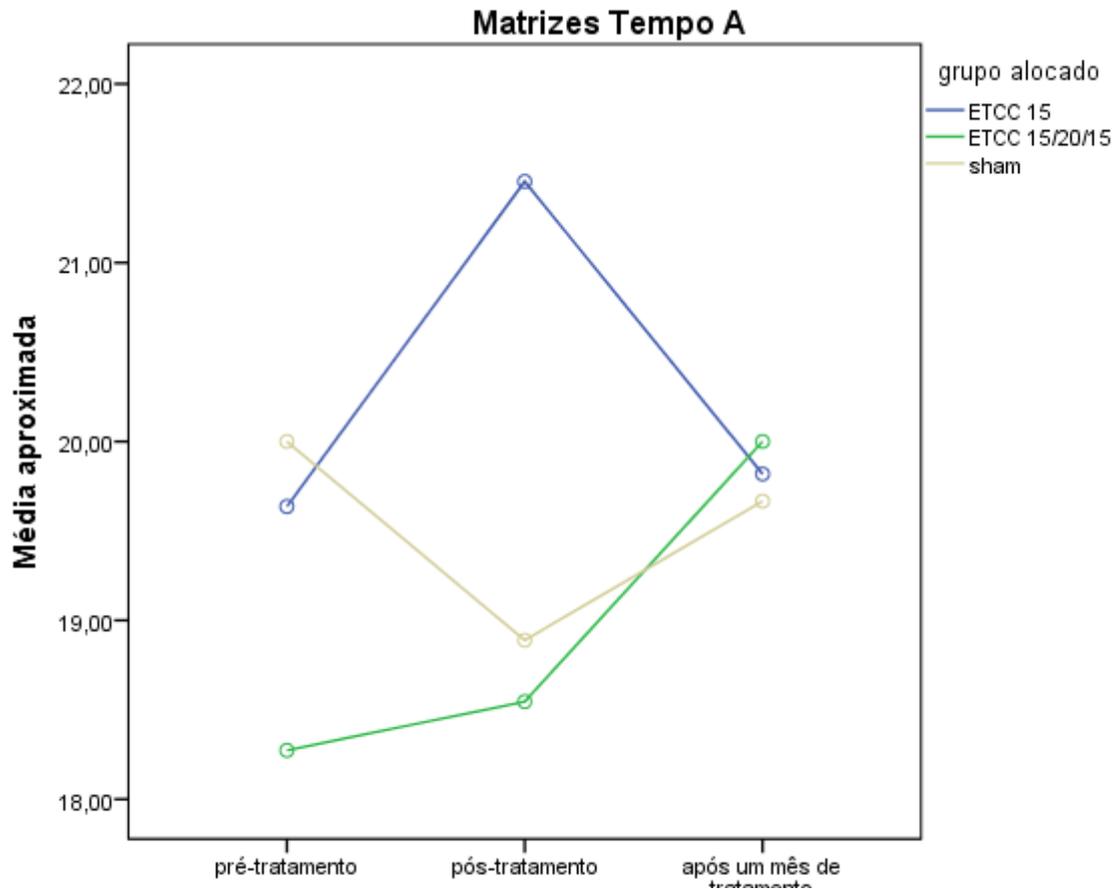


Figura 7. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo A

3.14.3 Matrizes Atencionais - Tempo B

Na análise intra sujeitos observamos que não houve diferenças significativas entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento) [$F(2,28) = 2,738$; $p = 0,073$], como podemos visualizar na Figura 8.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 1,932$; $p = 0,164$]. Na análise post-hoc observamos que no grupo ETCC 15 houve entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($p = 0,16$).

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 1,661$, $p = 0,172$].

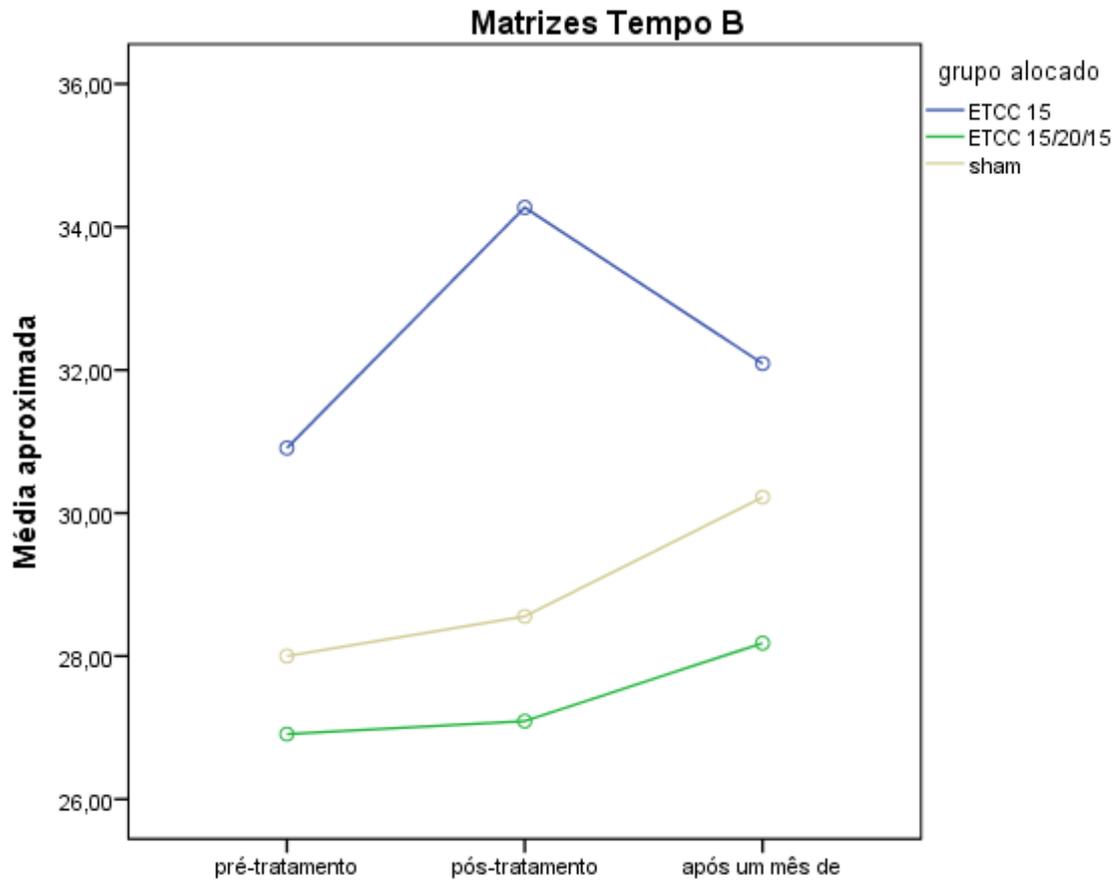


Figura 8. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo B

3.14.4 Matrizes Atencionais - Tempo C

Na análise intra sujeitos observamos que não houve diferenças significativas dos níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; e após um mês de tratamento) [$F(2,28) = 0,510$; $p = 0,603$], como demonstrado na Figura 9.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,28) = 0,403$; $p = 0,672$].

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,56) = 1,506$, $p = 0,213$].

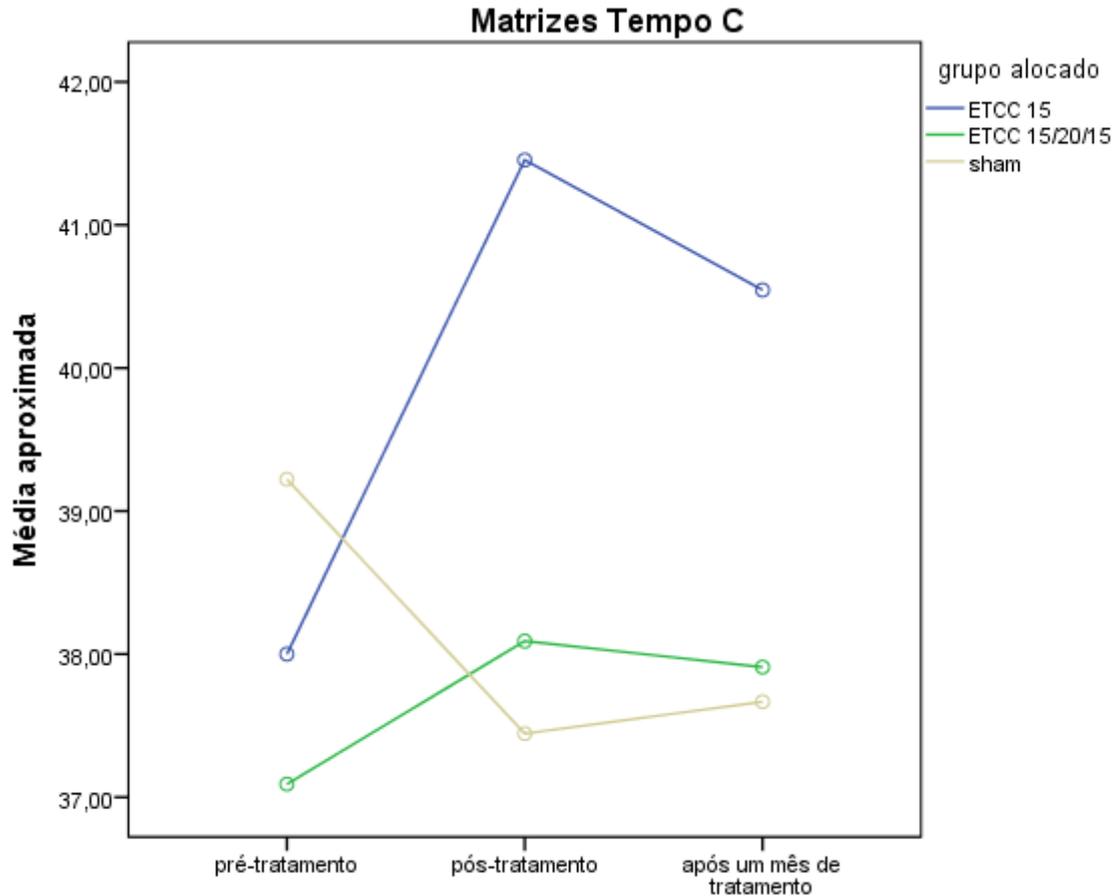


Figura 9. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o Teste de Matrizes Atencionais - tempo C

3.15 Trail Making Test - Part B (TMT-B)

Na análise intra sujeitos observamos que houve diferenças significativas entre os níveis de tempo [$F(2,38) = 12,866$; $p = 0,001$]. O post-hoc apontou diferenças na comparação do tempo pré-tratamento com o pós-tratamento ($p = 0,001$) e após um mês de tratamento ($p = 0,004$). Na análise post-hoc para cada grupo (ETCC 15, ETCC 15/20/15 e sham) observamos que, na comparação entre os níveis de tempo (pré-tratamento; pós-tratamento; após um mês de tratamento), o grupo ETCC 15 apresentou um menor tempo na realização da tarefa entre o tempo pré-tratamento e pós-tratamento ($p = 0,006$) e após um mês de tratamento ($p = 0,004$), como podemos observar na Figura 10.

Na análise entre grupos observamos que não houve diferenças significativas [$F(2,19) = 1,179$; $p = 0,329$].

Não houve efeito na interação tempo e grupo [$F(4,38) = 1,295$, $p = 0,289$].

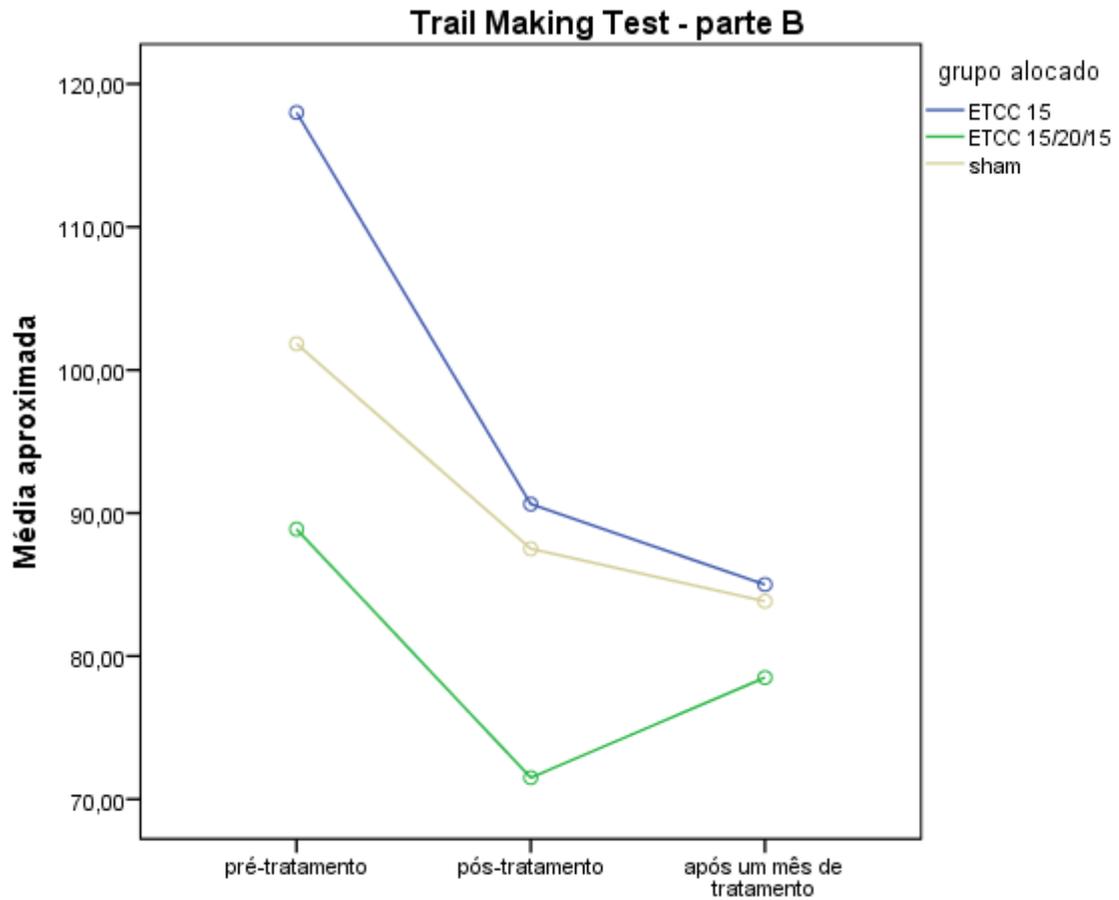


Figura 10. Resultado da ANOVA mista de duas vias para o TMT-B

3.16 Resultados obtidos de acordo com o grupo alocado

Um resumo dos resultados significativos obtidos na análise intra grupo de cada variável pode ser visualizado na tabela 19.

Tabela 19. Resultados significativos das análises intra grupo

Variáveis	ETCC 15	ETCC 15/20/15	Sham
MIDAS	pré > 1 mês (p = 0,022); pós > 1 mês (p = 0,016)	*	*
HIT-6	*	*	*
BDI	pré > pós (p = 0,008); pré > 1 mês (p = 0,023)	pré > pós (p = 0,018); pré > 1 mês (p = 0,030)	pré > 1 mês (p = 0,018)
IDATE-Traço	*	*	*
IDATE-Estado	*	*	*
MOCA	pré < pós (p = 0,036); pré < 1 mês (p = 0,018)	*	pré < 1 mês (p = 0,017)
Números e Letras - WAIS	pré < pós (p = 0,027)	*	*
Teste de Hayling (acertos e tempo)	*	*	*
Salthouse comparações de letras	*	*	pré < pós (p = 0,042); pré < 1 mês (p = 0,041)
Salthouse comparações de padrões visuais	*	*	*
Nine Hole Peg Test - mão dominante	pré > pós (p = 0,053); pré > 1 mês (p = 0,006)	*	pré > 1 mês (p = 0,016); pós > 1 mês (p = 0,054)
Nine Hole Peg Test - mão não dominante	*	*	*
Teste D2 - valor líquido	pré < pós (p = 0,001); pré < 1 mês (p = 0,001)	pré < 1 mês (p = 0,003); pós < 1 mês (p = 0,032)	pré < 1 (mês p = 0,005)
Teste D2 - valor bruto	pré < pós (p = 0,001); pré < 1mês (p = 0,001)	pré < 1mês (p = 0,013); pós < 1mês (p = 0,014)	pré < 1mês (p = 0,006)
Teste D2 - taxa de erro	*	pré > pós (p = 0,011); pré > 1 mês (p = 0,008)	*
Teste D2 - porcentagem de erro	*	pré > pós (p = 0,008); pré > 1 mês (p = 0,008)	*
Matrizes atencionais (acertos e tempo)	*	*	*
TMT-B	pré > 1mês (p = 0,004); pré > pós (p = 0,006)	*	*

*valor de p > 0,05.

3.17 Efeitos adversos

Em relação à análise dos efeitos adversos avaliados através da aplicação do *checklist* após cada sessão, computamos um total de 110 respostas para o grupo ETCC 15, 110 respostas no grupo ETCC 15/20/15 e, grupo sham um total de 90 respostas.

No grupo que recebeu apenas uma estimulação ativa (ETCC 15) observamos um maior relato de coceira (67,2%) e formigamento (61,8%). No grupo que recebeu duas estimulações ativas (ETCC 15/20/15) diárias mais efeitos adversos foram reportados, foram eles: vermelhidão na pele (52,7%), coceira (68,2%), formigamento (63,3%) e sono (52,7%). No grupo sham, encontramos uma maior frequência de formigamento (74,5%). A frequência e graduação dos efeitos adversos relatados podem ser visualizadas na Tabela 20.

Tabela 20. Frequência e porcentagem da graduação dos efeitos adversos por grupo

Efeito Adverso	Graduação	ETCC 15	ETCC 15/20/15	Sham
Vermelhidão na pele	Não	78 (70,9%)	52 (47,3%)	74 (82,2%)
	Leve	32 (29,1%)	49 (44,5%)	16 (17,8%)
	moderado	0 (0,0%)	9 (8,2%)	0 (0,0%)
	Forte	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Coceira	Não	36 (32,7%)	35 (31,8%)	61 (67,8%)
	Leve	45 (40,9%)	47 (42,7%)	29 (32,2%)
	moderado	27 (24,5%)	17 (15,5%)	0 (0,0%)
	Forte	2 (1,8%)	11 (10,0%)	0 (0,0%)
Formigamento	Não	42 (38,2%)	40 (36,7%)	23 (25,6%)
	Leve	44 (40,0%)	41 (37,6%)	54 (60,0%)
	moderado	22 (20,0%)	17 (15,6%)	7 (7,8%)
	Forte	2 (1,8%)	11 (10,1%)	6 (6,7%)
Dor de cabeça	não	107 (97,3%)	96 (87,3%)	77 (85,6%)
	Leve	3 (2,7%)	5 (4,5%)	12 (13,3%)
	moderado	0 (0,0%)	3 (2,7%)	1 (1,1%)
	Forte	0 (0,0%)	6 (5,5%)	0 (0,0%)
Sono	Não	75 (68,2%)	52 (47,3%)	56 (62,2%)
	Leve	19 (17,3%)	35 (31,8%)	16 (17,8%)
	moderado	13 (11,8%)	21 (19,1%)	14 (15,6%)
	Forte	3 (2,7%)	2 (1,8%)	4 (4,4%)
Tontura	Não	98 (99,0%)	95 (96,0%)	79 (97,5%)
	Leve	1 (1,0%)	3 (3,0%)	2 (2,5%)
	moderado	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)
	Forte	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)

3.18 Cegamento

Todos os participantes, independentemente do grupo alocado, relataram que receberam corrente ativa.

IV. DISCUSSÃO

Este estudo buscou investigar os efeitos dos diferentes protocolos (uma estimulação diária versus duas estimulações diárias) de ETCC anódica na região do DLPFC esquerdo sobre algumas funções cognitivas e na queixa da dor em pacientes com migrânea crônica. No grupo que recebeu uma estimulação observamos uma redução significativa na inabilidade pela enxaqueca e do nível de depressão, constatamos também uma melhora na cognição geral, atenção seletiva, concentração, velocidade de processamento, funções executivas, memória de trabalho e atenção, velocidade de processamento motor. No grupo que recebeu duas estimulações constatamos uma diminuição do nível de depressão e uma melhora na atenção seletiva, concentração e velocidade de processamento. No grupo sham, observamos diferenças na avaliação após um mês de tratamento em comparação com a linha de base, onde constatamos uma diminuição no nível de depressão e melhora na cognição geral, velocidade de processamento motor e visual, atenção seletiva, concentração e velocidade de processamento da informação. Esses achados serão discutidos separadamente nas seções seguintes.

4.1 Ansiedade e depressão

Nossa amostra apresentou um nível moderado de ansiedade e um índice leve de depressão de acordo com as médias obtidas na linha de base. Estudos apontam que há uma correlação entre a migrânea crônica e altos níveis de depressão e ansiedade (Buse et al., 2012; Buse, Silberstein, Manack, Papapetropoulos, & Lipton, 2013). No estudo de Yavuz e colaboradores (2013) três grupos (migrânea crônica; migrânea episódica; e grupo controle) foram avaliados em relação à ansiedade, depressão e estresse, os pesquisadores observaram um nível significativamente maior desses fatores avaliados no grupo com migrânea crônica quando comparado com os outros grupos. Outro achado interessante desse estudo foi que o nível de depressão foi significativamente maior em pacientes com maior grau de inabilidade (moderada ou grave) avaliado pelo MIDAS. Em concordância com esses dados Ayele e Yifru (2018), constataram que indivíduos com migrânea crônica possuem níveis mais altos de depressão que indivíduos saudáveis, existindo uma correlação positiva entre depressão e alto grau de inabilidade pela dor de cabeça. Tais achados foram compatíveis com os resultados obtidos em nosso estudo e devem ser considerados na tomada de decisão em relação ao tratamento em indivíduos com migrânea crônica.

Na literatura consta apenas um estudo de caso que avaliou os efeitos da ETCC no transtorno de ansiedade generalizado (Hampstead et al., 2016), os resultados dessa pesquisa apontaram que após 15 sessões diárias de 30 minutos, com intensidade de 2 mA com eletrodos catódico na região do DLPFC e o de referência no músculo deltoide com área total de 25 cm², houve uma redução da ansiedade que perdurou por até 45 dias (Shiozawa et al., 2014a). Em contrapartida, Pal e colaboradores (2015) após 05 sessões de ETCC anódica de intensidade de 2mA durante 20 minutos sobre a região do córtex pré-frontal em pacientes com zumbido, não encontraram melhora significativa na ansiedade e depressão, também não observamos nenhum efeito da ETCC sobre os níveis de ansiedade.

Observamos na literatura que a ETCC é eficaz no tratamento da depressão e que a maioria dos estudos utilizam a corrente anódica sobre a região do DLPFC (Shiozawa et al., 2014b). De acordo com Brunoni (2012), a ETCC anódica aplicada sobre o DLPFC esquerdo por 30 minutos durante 10 dias pode induzir uma melhora no quadro depressivo, pois gera um aumento da excitabilidade nessa região que se encontra hipoativa na depressão aguda. Tais benefícios também foram observados em nosso estudo onde observamos uma diminuição do nível de depressão após as sessões. Corroborando com esses dados, Loo e colaboradores (2012), constataram que a ETCC anódica sobre a região do DLPFC esquerdo com intensidade de 2mA por 20 minutos após 15 sessões apresentou efeitos antidepressivos significativamente maiores do que a ETCC simulada.

4.2 Inabilidade pela enxaqueca e Impacto da dor de cabeça

Constatamos que nossa amostra apresentou inabilidade severa pela enxaqueca de acordo com o MIDAS, corroborando outros estudos (Ayele & Yifru, 2018; Zandifar et al., 2014). Em relação aos efeitos da ETCC sobre esse aspecto, observamos uma diminuição gradativa da inabilidade pela enxaqueca no grupo ETCC 15. Resultados parecidos podem ser observados após 15 sessões de EMT com frequência de 20 Hz na região do DLPFC em pacientes com migrânea sem aura (Kumar, Singh, Kumar, & Verma, 2018). Contudo, o estudo de Conforto e colaboradores (2014) relatou uma ausência de benefícios quando a EMT de alta frequência foi aplicada na região do DLPFC em comparação com a região do córtex motor primário (M1) em pacientes com migrânea crônica. Diante disso, mais estudos são necessários para investigar os efeitos da estimulação transcraniana não invasivos sobre a região do DLPFC na migrânea crônica.

Através do HIT-6 observamos que nossa amostra apresentou um impacto severo da dor de cabeça corroborando com o estudo de Buse e colaboradores (2012), o qual constatou que pessoas com migrânea crônica apresentavam um maior impacto (impacto severo) do que

indivíduos com migrânea episódica (impacto substancial). Porém, não observamos uma melhora significativa em relação aos efeitos da ETCC sobre o impacto da dor de cabeça, contradizendo o estudo piloto anterior que constatou uma melhora significativa no impacto da dor principalmente no grupo que recebeu 12 sessões de corrente anódica durante 20 minutos sobre a região do DLPFC esquerdo (Andrade et al., 2017). Em outro estudo, após aplicação da EMT de pulso simples em 139 indivíduos com migrânea crônica foi observada uma redução no impacto da dor avaliada através do HIT-6 em 72% da amostra (Bhola et al. 2015). Dessa forma, mais estudos com ETCC são necessários para testar sua eficácia no impacto da dor de cabeça.

4.3 Aspectos cognitivos

O córtex dorsolateral pré-frontal tem sido associado a processos de controle cognitivo (Miller & Cohen, 2001). A literatura aponta que indivíduos que sofrem de dor crônica como, por exemplo, a migrânea crônica tem alterações na atividade cerebral principalmente na região do córtex DLPFC (Krummenacher, Candia, Folkers, Schedlowski, & Schönbachler, 2010; Seminowicz et al., 2011), corroborando com esse dado, o estudo de Mathur e colaboradores (2015), constatou que indivíduos saudáveis apresentaram uma modulação aguda relacionada à dor, que foi ausente nos indivíduos com migrânea, essa diferença na modulação pode estar relacionada com a disfunção no DLPFC. Observa-se também que indivíduos com enxaqueca crônica possuem um declínio na cognição (Araujo et al., 2012; Gil-Gouveia, Oliveira, & Martins, 2014; Kaupe & Bertolucci, 2004). Araújo e colaboradores (2012) constataram em uma revisão sistemática que as alterações nas funções cognitivas mais frequentes em indivíduos com migrânea são na: memória visual e verbal, velocidade de processamento da informação, funções executivas e atenção. O sítio de alocação do eletrodo sobre a região do DLPFC parece ser o local de preferência em estudos que tem como objetivo avaliar a cognição (Tremblay, Lepage, Latulipe-Loiselle, Fregni, Pascual-Leone, & Théoret, 2014). Observa-se que a ETCC anódica sobre a região do DLPFC esquerdo apresenta uma melhora significativa no desempenho cognitivo em comparação com corrente catódica e sham (Leite, Carvalho, Fregni, & Gonçalves, 2011). Martin e colaboradores (2013) observaram que o uso da ETCC pode aumentar a eficácia do treino cognitivo se administrada em várias sessões. Além disso, constataram também um efeito "online" nos participantes que receberam ETCC ativa durante o treino cognitivo, ou seja, os participantes que receberam corrente ativa tiveram um melhor desempenho no momento da realização das tarefas do que os que estavam recebendo corrente simulada. De acordo com essas informações, observamos em nosso estudo alterações em algumas funções cognitivas e efeitos positivos da ETCC anódica sobre o DLPFC

esquerdo em alguns domínios cognitivos, nossos achados serão discutidos separadamente a seguir.

No rastreamento do declínio cognitivo geral, de acordo com o MoCA, observamos que nossa amostra apresentou traços de comprometimento cognitivo leve. Estudos apontam que indivíduos que sofrem de dor crônica possuem declínio em alguns aspectos cognitivos quando comparados com indivíduos saudáveis (Rathbone, Parkinson, Rehman, Jiang, Bhandari, & Kumbhare, 2016). Em relação aos resultados da ETCC, observamos uma melhora cognitiva no grupo que recebeu apenas uma estimulação diária de ETCC ativa e no grupo sham. No estudo de Brunoni e colaboradores (2016) não houve melhora significativa do declínio cognitivo avaliado pelo MoCA em pacientes depressivos, após 12 sessões de ETCC anódica sobre a região do DLPFC esquerdo com intensidade de 2 mA durante 30 minutos. Em contrapartida, Khedr e colaboradores (2014), observaram uma melhora na avaliação do declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer após ETCC anódica ou catódica durante 25 min, com intensidade de 2 mA por 10 dias em comparação com o grupo sham. Observa-se que as técnicas de estimulação cerebral não-invasivas são promissoras em relação à melhora do declínio cognitivo em idosos saudáveis e pacientes com Alzheimer (Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley, 2015). Outro estudo observou que houve melhora nos escores do MoCA em adultos mais velhos com comprometimento cognitivo leve que após a aplicação da ETCC anódica de intensidade de 2 mA, durante 30 minutos, sobre a região do DLPFC esquerdo e eletrodo catódico sobre o músculo deltoide esquerdo (Cruz Gonzalez, Fong, & Brown, 2018).

Já existe um consenso de que o córtex pré-frontal está relacionado com funções cognitivas superiores incluindo a memória de trabalho e funções executivas. O DLPFC também está associado a processos de controle cognitivo, principalmente memória de trabalho (Miller & Cohen, 2001). Embora os efeitos da ETCC no DLPFC para melhora da dor na migrânea não tenham sido explorados extensivamente, já foi constatado que a estimulação desta área do cérebro é uma escolha confiável na melhora do desempenho da memória de trabalho (Moreno et al., 2015). Em nosso estudo observamos uma melhora na memória de trabalho e atenção avaliada pelo subteste de números e letras da WAIS-III no grupo que recebeu apenas uma estimulação diária de ETCC ativa. Corroborando com nossos resultados, em um estudo que verificou os efeitos da ETCC anódica na região do córtex pré-frontal sem a realização concomitante da tarefa, encontraram uma melhora no desempenho da memória de trabalho de adultos saudáveis (Berryhill & Jones, 2012). Outro estudo que avaliou, dentre outros fatores, a memória de trabalho e atenção após a ETCC em pacientes com depressão, observou maiores escores nos testes específicos após 6 semanas de ETCC anódica de 20 minutos com intensidade de 2mA sobre a região do DLPFC esquerdo (Loo et al., 2012).

Constatamos uma melhora na atenção seletiva nos três grupos, de acordo com melhores pontuações no Teste D2, porém o grupo que recebeu corrente tipo sham só apresentou melhora após um mês do término das sessões. Em contrapartida, não encontramos melhora na atenção seletiva visual através do teste de matrizes atencionais. Um estudo placebo-controlado que utilizou a ETCC anódica de 1 mA foi aplicada por 10 minutos sobre o DLPFC esquerdo, constatou uma melhora na atenção seletiva (Gladwin, den Uyl, Fregni, & Wiers, 2012). Outro estudo que avaliou as diferenças entre o grupo controle versus grupo clínico (pacientes com sintomas de transtorno de hiperatividade e atenção) após estimulações não-invasivas (EMT e ETCC) observou um aumento de acertos no Teste D2 no grupo clínico, porém não obteve resultados significativos no grupo controle (Dutra, Foerster, Baltar, da Costa, & Silva, 2017).

Observamos uma melhora na velocidade de processamento visual, avaliada através do teste de Salthouse, no grupo que recebeu corrente tipo sham. Contudo, Gögler e colaboradores (2017), constataram que uma única sessão ETCC anódica com intensidade de 2 mA sobre o DLPFC esquerdo leva a um aumento na velocidade de processamento visual de forma duradoura. Em relação à velocidade de processamento motor, avaliada através do Nine Hole Peg Test, observamos uma melhora nos resultados obtidos durante a realização da tarefa com a mão dominante no grupo que recebeu uma única sessão diária de ETCC ativa e grupo sham. Observa-se que há uma melhora na destreza manual após a ETCC anódica em pacientes com sequelas de Acidente Vascular Encefálico (Fusco et al., 2013). Kobayashi-Cuuya e colaboradores (2018) observaram através de uma revisão sistemática a associação significativa entre a destreza da mão e desempenho cognitivo, onde vários estudos apontaram que indivíduos com menor desempenho cognitivo possuíam uma menor destreza manual. Diante disso, o resultado obtido em relação ao processamento motor pode ter sido influenciado pela melhora cognitiva geral observada no MoCA.

A função executiva refere-se a uma soma de processos cognitivos como atenção, controle inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento, planejamento, solução de problemas e raciocínio que são essenciais para a saúde física e mental, desenvolvimento psicológico, cognitivo e social (Diamond, 2013). Sarkis, Kaur e Camprodon (2014), em uma revisão sistemática, reportaram que há muitos estudos desenvolvidos com o intuito de avaliar as funções executivas após o uso da ETCC, tanto na população saudável quanto na população com algum tipo de patologia, e que a maioria deles utilizaram o eletrodo anódico sobre a região do DLPFC. Na avaliação das funções executivas constatamos através do TMT-B que houve uma melhora gradativa no grupo ETCC 15. Porém, não observamos melhora das funções executivas através do teste de

Hayling, Cruz Gonçalves e colaboradores (2018) constataram que após a aplicação da ETCC ativa sobre o DLPFC esquerdo concomitante ao treino cognitivo acarretou em uma diminuição no tempo da conclusão da tarefa no Trail Making Test em idosos com comprometimento cognitivo leve. Outro estudo em que avaliou os efeitos da ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo versus DLPFC direito em indivíduos com Doença de Parkinson, constatou uma melhora das funções cognitivas, afetivas e motoras, além disso, reportaram uma melhora significativamente duradoura dos grupos que receberam corrente ativa, especificamente no desempenho do TMT-B, quando comparado ao grupo sham (Doruk, Gray, Bravo, Pascual-Leone, & Fregni, 2014).

Constatamos que a melhora obtida na depressão e em alguns domínios cognitivos foi sustentada, ou seja, após um mês do término das sessões de ETCC os resultados positivos foram permanentes ou continuaram a melhorar. A diminuição dos níveis de depressão podem não implicar em uma melhora cognitiva de acordo com o estudo de Brunoni e colaboradores (2016), onde foi constatado que as alterações nos sintomas depressivos associados à ETCC não foram relacionadas com as mudanças no desempenho cognitivo, ou seja, é improvável que o alívio dos sintomas depressivos após o tratamento com ETCC possa explicar possíveis melhorias no desempenho cognitivo. Corroborando com esses achados, de acordo com uma revisão sistemática realizada por Martin e colaboradores (2018), estudos apontam que não há efeito benéfico da ETCC ativa administrada isoladamente em comparação com o tratamento simulado sobre as funções cognitivas de pacientes com depressão, ou seja, a ETCC ativa repetida para depressão não produziu aumento cognitivo cumulativo independentemente dos efeitos sobre o humor. Também podemos constatar que a administração de ETCC e treino cognitivo concomitante resultam em uma resposta sustentada e com melhores performances cognitivas, além disso, é possível que a combinação de uma tarefa com a ETCC possa aumentar, em maior extensão, a excitabilidade do córtex DLPFC (Andrews et al., 2011; Martin et al., 2013; Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014). Porém, um estudo com indivíduos saudáveis constatou que o aprimoramento do desempenho cognitivo pela ETCC pode ser limitado ao período durante e imediatamente após a estimulação (Martin et al., 2013).

Em relação ao número de sessões diárias observamos nessa pesquisa que o grupo que recebeu duas estimulações diárias não obteve mais respostas positivas em relação ao grupo que recebeu apenas uma estimulação, além disso, relatou mais efeitos adversos. De acordo com Monte-Silva e colaboradores (2010), quando a segunda sessão de ETCC é aplicada dentro do período dos efeitos da primeira sessão há uma resposta aumentada e prolongada da plasticidade, ou seja, o fracionamento das sessões de ETCC prolonga os efeitos

neuroplásticos. Corroborando esses achados, em um estudo posterior Monte-Silva e colaboradores (2013) observaram que se duas estimulações de ETCC anódica forem espaçadas por 3 ou 20 minutos há um aumento inicial da excitabilidade que pode perdurar por até 90 minutos após a estimulação. Além disso, perceberam que a excitabilidade ficou no nível basal 2 h após a estimulação, porém voltou ao nível que foi encontrado após as estimulações, e esse aumento da excitabilidade tardia perdurou por mais de 24 horas. Esses achados foram mais significativos quando o intervalo entre as sessões foi de 20 minutos. Tais estudos incentivaram o desenvolvimento de pesquisas mais amplas em grupos clínicos. Diante do objetivo do nosso estudo em relação ao intervalo entre as sessões diárias, não pudemos chegar a uma conclusão consistente devido a nossa amostra ser pequena, dessa forma, mais estudos são necessários.

4.4 Limitações

Observamos algumas limitações em nosso estudo, uma escala de validada de estresse deveria ter sido aplicada para obtermos dados confiáveis. Além disso, os níveis de ansiedade, depressão e estresse da amostra podem ter influenciado os resultados dos testes neuropsicológicos. Outra limitação foi que não coletamos dados do nível de estresse, horas de sono e sobre a presença de dor de cabeça na hora da avaliação após o término das sessões de ETCC.

Percebemos também que os grupos apresentaram médias diferentes em relação à inabilidade pela enxaqueca avaliada pelo MIDAS na linha de base, mas não houve diferenças significativas entre os grupos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis, porém essas diferenças em relação à média obtida em cada grupo podem ter interferido nos resultados.

Alguns pacientes faziam uso de fármacos que aumentam a disponibilidade e/ou efeito da serotonina na neurotransmissão. Um estudo mostrou que o uso crônico desse tipo de fármaco como, por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina em humanos saudáveis resultaram em um aumento e prolongamento da duração da facilitação tipo LTP induzida pela ETCC anódica por mais de 24 horas após a intervenção (Kuo et al., 2016). Dessa forma, os resultados da nossa pesquisa podem ter sido influenciados por esse fator. Contudo, em um estudo que comparou os efeitos da farmacoterapia versus ETCC em indivíduos com enxaqueca com e sem aura, constatou que o grupo que utilizou somente a farmacoterapia não teve respostas clínicas positivas em relação a intensidade, duração e número médio mensal de dias de dor. Em contrapartida, o grupo que recebeu ETCC anódica com intensidade de 2 mA durante 20 minutos com frequência de 2 a 3 vezes por semana sobre a região do M1 do hemisfério dominante e eletrodo catódico sobre a região supra-orbital

contralateral, apresentou uma redução significativa na duração da dor, quantidade de dias com dor e no consumo de analgésicos e triptanos (Przeklasa-Muszyńska, Kocot-Kępska, Dobrogowski, Wiatr, & Mika, 2017). Diante disso, nosso estudo ficou limitado por não ter controlado esse fator para uma análise mais detalhada dos efeitos da ETCC.

V. CONCLUSÃO

Em nosso estudo a ETCC aplicada sobre a região do DLPFC esquerdo se mostrou eficaz na diminuição da incapacidade pela enxaqueca e nos níveis de depressão e, além disso, melhorou o desempenho de algumas funções cognitivas, podendo ser considerada uma ferramenta útil nessa população. Diante disso, torna-se importante o desenvolvimento de mais pesquisas que englobem os aspectos cognitivos e de humor no tratamento de pacientes com migrânea crônica.

A estimulação cerebral não invasiva é uma ferramenta de pesquisa única para a investigação de uma ampla variedade de questões na neurociência cognitiva, o desenvolvimento de estudos de protocolo são primordiais para a otimização na utilização dessa técnica. Em nosso estudo, constatamos que o grupo que recebeu duas estimulações diárias de ETCC não apresentou uma melhora significativa discrepante em relação ao grupo que recebeu apenas uma estimulação, além disso, reportou sentir mais efeitos adversos distintos, dessa forma, mais estudos são necessários para averiguar o benefício versus efeitos adversos nesse tipo de protocolo.

REFERÊNCIAS

- Alstadhaug, K. B. (2009). Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia*, 29(8), 809-817.
- Andrade, S. M., de Brito Aranha, R. E. L., de Oliveira, E. A., de Mendonça, C. T. P. L., Martins, W. K. N., Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 225-232.
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 4(2), 84-89.
- 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(7), 820-828.
- Araujo, C. M., Barbosa, I., Lemos, S., Domingues, R., & Teixeira, A. (2012). Cognitive impairment in migraine. *Dementia e Neuropsychologia*, 6, 74-79.
- Auvichayapat, P., Janyachoen, T., Rotenberg, A., Tiamkao, S., Krisanaprakornkit, T., Sinawat, S., & Auvichayapat, N. (2012). Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 95(8), 1003-12.
- Aurora, S. K., Barrodale, P. M., Tipton, R. L., & Khodavirdi, A. (2007). Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(7), 996-1003.
- Ayele, B. A., & Yifru, Y. M. (2018). Migraine-related disability and co-morbid depression among migraineurs in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 18(1), 95.

- Bates, M. E., & Lemay, E. P. (2004). The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*(3), 392-400.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology, 591*(7), 1987-2000.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio, 78*(2), 490-498.
- Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R. W., Bocti, C., & Laforce, R. J. (2017). Multicenter validation of an MMSE-MoCA conversion table. *Journal of the American Geriatrics Society, 65*(5), 1067-1072.
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters, 521*(2), 148-151.
- Bhola, R., Kinsella, E., Giffin, N., Lipscombe, S., Ahmed, F., Weatherall, M., & Goadsby, P. J. (2015). Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *The Journal of Headache and Pain, 16*(1), 51.
- Biaggio, A. M. B., Natalício, L., & Spielberger, C. D. (1977). Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arquivos Brasileiros de Psicologia Aplicada, 29*(3), 31-44.
- Bielak, A. A., Mansueti, L., Strauss, E., & Dixon, R. A. (2006). Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: Norms and correlates. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*(2), 141-149.
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, 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*(4), 264-270.

- Brickenkamp, R. (2007). D2, Teste de atenção. *Lisboa: CEGOC-TEA*.
- Brickenkamp, R. & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention* (p.86). Seattle, Washington: Hogrefe & Huber Publishers.
- Brunoni, A. R. (2012). *Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial*. Dissertação de doutorado, Universidade de São Paulo.
- Brunoni, A. R., Tortella, G., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Carvalho, A. F., & Fregni, F. (2016). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation in depression: results from the SELECT-TDCS trial and insights for further clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 202, 46-52.
- Buse, D., Manack, A., Serrano, D., Reed, M., Varon, S., Turkel, C., & Lipton, R. (2012). Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(1), 3-17.
- Buse, D. C., Silberstein, S. D., Manack, A. N., Papapetropoulos, S., & Lipton, R. B. (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal of Neurology*, 260(8), 1960-1969.
- Cauás, M., Lima, M., Lago, C., Ponzi, E. A. C., Oliveira, D., & Valença, M. M. (2010). Migrânea e cefaleia do tipo tensional: alguns aspectos históricos. *Headache Medicine*, 1, 29-33.
- Conforto, A. B., Amaro Jr, E., Gonçalves, A. L., Mercante, J. P., Guendler, V. Z., Ferreira, J. R., & Peres, M. F. (2014). Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*, 34(6), 464-472.
- Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N., & Brown, T. (2018). The effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive functions in older adults with mild cognitive impairment: a pilot study. *Behavioural Neurology*, 2018.

- da Silva Jr, A., Costa, E. C., Gomes, J. B., Leite, F. M., Gomez, R. S., Vasconcelos, L. P., & Teixeira, A. L. (2010). Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(8), 1306-1312.
- DaSilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., DosSantos, M. F., Spierings, E. L., Bajwa, Z., Datta, A., Bikson, M., & Fregni, F. (2012). tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(8), 1283-1295.
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A., & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 89.
- Dancey, C. P., & Reidy, J. (2013). Estatística sem matemática para psicologia. *Porto Alegre: Penso Editora*.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27-31.
- Duro, D., Simoes, M. R., Ponciano, E., & Santana, I. (2010). Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *Journal of Neurology*, 257(5), 728-734.
- Dutra, T., Foerster, Á., Baltar, A., da Costa, M. L. G., & Silva, K. M. (2017). Estimulação cerebral não invasiva excitatória sobre a atenção de adultos com sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Summa Psicológica UST*, 14(2), 72-83.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. E. E. A., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493-498.

- Fragoso, Y. D. (2002). MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, *120*(4), 118-121.
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology - perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, *3*(7), 383-393.
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A., Nitsche, M. A., & Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, *51*(1), 34-41.
- Fregni, F., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2012). Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não-invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. *Sarvier*, 68-70.
- Freitas, S., Simões, M. R., Martins, C., Vilar, M., & Santana, I. (2010). Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, *9*(3), 345-357.
- Fukui, P. T., Gonçalves, T. R. T., Strabelli, C. G., Lucchino, N. M. F., Matos, F. C., Santos, J. P. M. D., Zukerman, E., Zukerman-Guendler, V., Mercante, J. P., Masruha, M. R., Vieira, D. S., & Peres, M. F. P. (2008). Trigger factors in migraine patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *66*(3A), 494-499.
- Fusco, A., De Angelis, D., Morone, G., Maglione, L., Paolucci, T., Bragoni, M., & Venturiero, V. (2013). The ABC of tDCS: effects of anodal, bilateral and cathodal montages of transcranial direct current stimulation in patients with stroke - a pilot study. *Stroke Research and Treatment*, 2013.
- Gallai, V., Alberti, A., Gallai, B., Coppola, F., Floridi, A., & Sarchielli, P. (2003). Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*, *23*(3), 166-174.

- Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P. J., & Macrae, A. (2003). Premonitory symptoms in migraine an electronic diary study. *Neurology*, *60*(6), 935-940.
- Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2014). Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura. *Cephalalgia*, *35*(8), 662-674.
- Gindri, G., Zibetti, M. R., & Fonseca, R. P. (2008). Funções executivas pós-lesão de hemisfério direito: estudo comparativo e frequência de déficits. *Psico*, *39*(3), 282-291.
- Gladwin, T. E., den Uyl, T. E., Fregni, F. F., & Wiers, R. W. (2012). Enhancement of selective attention by tDCS: interaction with interference in a Sternberg task. *Neuroscience Letters*, *512*(1), 33-37.
- Gorenstein, C., & Andrade, L. H. S. G. (1998). Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Revista de Psiquiatria Clinica*, *25*(5), 245-50.
- Gögler, N., Willacker, L., Funk, J., Strube, W., Langgartner, S., Napiórkowski, N., & Finke, K. (2017). Single-session transcranial direct current stimulation induces enduring enhancement of visual processing speed in patients with major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *267*(7), 671-686.
- Grice, K. O., Vogel, K. A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., & Vollmer, M. A. (2003). Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, *57*(5), 570-573.
- Hampstead, B. M., Briceño, E. M., Mascaro, N., Mourdoukoutas, A., & Bikson, M. (2016). Current status of transcranial direct current stimulation in posttraumatic stress and other anxiety disorders. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *3*(2), 95-101.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, *38*(1):1-211.

- Hollis, S., & Campbell, F. (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Bmj*, *319*(7211), 670-674.
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, *36*(8), 2348-2359.
- IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Junior, S., Tavares, R. M., Lara, R. P., Faleiros, B. E., Gomez, R. S., & Teixeira, A. L. (2012). Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *58*(6), 709-713.
- Kaup A. O., & Bertolucci, P. H. F. Alterações cognitivas na enxaqueca. *Einstein*, 2004; 2 (supl 1): 76-79.
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 275.
- Kobayashi-Cuya, K. E., Sakurai, R., Suzuki, H., Ogawa, S., Takebayashi, T., & Fujiwara, Y. (2018). Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *Journal of Epidemiology*, JE20170041.
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbachler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *PAIN®*, *148*(3), 368-374.
- Kumar, S., Singh, S., Kumar, N., & Verma, R. (2018). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of migraine comorbid with depression: a retrospective open study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *16*(1), 62.

- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2016). Chronic enhancement of serotonin facilitates excitatory transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, *41*(5), 1223.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., & Marangolo, P. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56-92.
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, O. F. (2011). Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PloS One*, *6*(9), e24140.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(10), 2238-2247.
- Lima, A. M., Sapienza, G. B., Giraud, V. D. O., & Frago, Y. D. (2011). Odors as triggering and worsening factors for migraine in men. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *69*(2B), 324-327.
- Lisman, J. E. (2001). Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. *The Journal of Physiology*, *532*(2), 285-285.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, *126*(5), 1079-1091.
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *200*(1), 52-59.
- Mathur, V. A., Khan, S. A., Keaser, M. L., Hubbard, C. S., Goyal, M., & Seminowicz, D. A. (2015). Altered cognition-related brain activity and interactions with acute pain in migraine. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 347-358.

- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., Player, M. J., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2013). Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(9), 1927-1936.
- Martin, D. M., Moffa, A., Nikolov, S., Bennabi, D., Brunoni, A. R., Flannery, W., & Palm, U. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: an individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Mervis, J. E., Capizzi, R. J., Boroda, E., & MacDonald III, A. W. (2017). Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*.
- Meyer, J. S., Thornby, J., Crawford, K., & Rauch, G. M. (2000). Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *40*(8), 638-646.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *117*(7), 1623-1629.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 167-202.
- Moher, D., Schulz, K. F., & Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology*, *1*(1), 2.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, *103*(4), 1735-1740.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, *6*(3), 424-432.

- Moreno, M. L., Vanderhasselt, M. A., Carvalho, A. F., Moffa, A. H., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Brunoni, A. R. (2015). Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. *Neuroscience Letters*, *591*, 126-131.
- Nagaratnam, N., & Gayagay, G. (2007). Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44*(1), 29-36.
- Nascimento, E. D. (1998). Adaptação da terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. *Temas em Psicologia*, *6*(3), 263-270.
- Nascimento, E. (2005). WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. *São Paulo: Casa do Psicólogo*.
- Nascimento, E. D., & Figueiredo, V. D. (2002). WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, *15*(3), 603-612.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633-639.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *56*(3), 255-276.

- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakoese, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., & Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *97*(4), 3109-3117.
- Ng-Mak, D. S., Fitzgerald, K. A., Norquist, J. M., Banderas, B. F., Nelsen, L. M., Evans, C. J., Healy, C. G., Ho, T. W., & Bigal, M. (2011). Key concepts of migraine prodrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *51*(1), 105-117.
- Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *PAIN®*, *154*, S44-S53.
- Oliveira, M. M. (2008). *Fatores alimentares e nutricionais implicados na fisiopatologia da Enxaqueca*. Monografia, Faculdade de ciências da nutrição e alimentação. Universidade do Porto. Porto.
- Pal, N., Maire, R., Stephan, M. A., Herrmann, F. R., & Benninger, D. H. (2015). Transcranial direct current stimulation for the treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled study. *Brain Stimulation*, *8*(6), 1101-1107.
- Peixoto, R. M., Rodrigues, P. R., Chevitchouk, L., de Resende, D. F., & Jurno, M. E. (2012). Comparação da percepção da qualidade de vida entre migranosos, diabéticos e voluntários sadios por meio do Brazilian SF-36. *Headache*, *3*(1), 26-35.
- Pelletier, S. J., & Cicchetti, F. (2015). Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *18*(2), pyu047.
- Peres, M. F., & Valença, M. M. (2009). Destaques do 14º congresso internacional de cefaleias, Filadélfia-2009. *Migrâneas Cefaléias*, *12*(2), 55-58.
- Peres, M. F. P. (2005). Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia*, *25*(6), 403-411.

- Peres, M. F. P., Del Rio, M. S., Seabra, M. L. V., Tufik, S., Abucham, J., Cipolla-Neto, J., & Zukerman, E. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 747-751.
- Peres, M. F. P., Amado, D. K., Gonçalves, A. L., Ribeiro, R., Pagura, J. R., de Queiroz, L. P., & Pagura, J. R. (2011). The need for preventive therapy in primary headaches. *Headache*, 2(2), 46-49.
- Perini, F., D'andrea, G., Galloni, E., Pignatelli, F., Billo, G., Alba, S., & Toso, V. (2005). Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(7), 926-931.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4), 208-214.
- Przeklasa-Muszyńska, A., Kocot-Kępska, M., Dobrogowski, J., Wiatr, M., & Mika, J. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports*, 69(4), 714-721.
- Queiroz, L. P., Peres, M. F. P., Piovesan, E. J., Kowacs, F., Ciciarelli, M. C., Souza, J. A., & Zukerman, E. (2009). A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*, 29(6), 642-649.
- Rathbone, M., Parkinson, W., Rehman, Y., Jiang, S., Bhandari, M., & Kumbhare, D. (2016). Magnitude and variability of effect sizes for the associations between chronic pain and cognitive test performances: a meta-analysis. *British Journal of Pain*, 10(3), 141-155.
- Rocha, S., Melo, L., Boudoux, C., Foerster, Á., Araújo, D., & Monte-Silva, K. (2015). Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 349(1), 33-39.

- Rose, F. C. (1995). The history of migraine from mesopotamian to medieval times. *Cephalalgia*, 15(15 suppl), 1-3.
- Rozen, T., & Swidan, S. Z. (2007). Elevation of CSF tumor necrosis factor α levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(7), 1050-1055.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403.
- Salthouse, T. A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19(4), 532.
- Sarchielli, P., Alberti, A., Candelieri, A., Floridi, A., Capocchi, G., & Calabresi, P. (2006). Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia*, 26(4), 409-415.
- Sarkis, R. A., Kaur, N., & Camprodon, J. A. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS): modulation of executive function in health and disease. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(2), 74-85.
- Sazci, A., Sazci, G., Sazci, B., Ergul, E., & Idrisoglu, H. A. (2016). Nicotinamide-N-Methyltransferase gene rs694539 variant and migraine risk. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 93.
- Schuster, N. M., & Rapoport, A. M. (2016). New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 635-650.
- Schwedt, T. J. (2014). Chronic migraine. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 348.
- Segrave, R. A., Arnold, S., Hoy, K., & Fitzgerald, P. B. (2014). Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. *Brain stimulation*, 7(2), 325-331.

- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., Jarzem, P., Bushnell, M. C., Shir, Y., Ouellet, J. A., & Stone, L. S. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *The Journal of Neuroscience*, *31*(20), 7540-7550.
- Shiozawa, P., Leiva, A. P. G., Castro, C. D. C., da Silva, M. E., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2014a). Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: a case study. *Biological Psychiatry*, *75*(11), e17-e18.
- Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., & Brunoni, A. R. (2014b). Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(9), 1443-1452.
- Speciali, J. G. (2012). Migrânea: mudanças de paradigmas. *Revista Dor*, *13*(2), 102-103.
- Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, *6*, 21-120.
- Studzinski-Barbosa, J., & Speciali, J. G. (2011). Frequency of headache among the employees of a rubber company in the state of São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, *129*(2), 66-72.
- Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K., Liberman, J., & Sawyer, J. (1999). Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*, *19*(2), 107-114.
- Tanure, M. T. A., Gomez, R. S., Hurtado, R. C. L., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2010). Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *The Journal of Headache and Pain*, *11*(5), 427-430.
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, *7*(6), 773-783.

- Vecchio, E., Ricci, K., Montemurno, A., Delussi, M., Invitto, S., & de Tommaso, M. (2016). Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*, *626*, 149-157.
- Welch, K. M. A., Nagesh, V., Aurora, S. K., & Gelman, N. (2001). Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *41*(7), 629-637.
- Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, *31*(3), 357-367.
- Yavuz, B. G., Aydinlar, E. I., Dikmen, P. P., & Incesu, C. (2013). Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. *The Journal of Headache and Pain*, *14*(1), 53.
- Zandifar, A., Asgari, F., Haghdoost, F., Masjedi, S. S., Manouchehri, N., Banihashemi, M., & Lipton, R. B. (2014). Reliability and validity of the migraine disability assessment scale among migraine and tension type headache in Iranian patients. *BioMed Research International*, *2014*.
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., De Bie, R. M., Wadia, P., & Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 297-299.
- Zimmermann, N., Cardoso, C. D. O., Kristensen, C. H., & Fonseca, R. P. (2017). Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *39*(3), 188-195.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



ou
para

APRESENTAÇÃO: Este texto pode eventualmente apresentar palavras frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos que possamos esclarecer melhor suas dúvidas. Esta pesquisa trata-se da análise da sintomatologia dolorosa e de aspectos cognitivos após estimulação transcraniana por corrente contínua no paciente portador de enxaqueca crônica e está sendo desenvolvida por Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha, sob orientação do Prof. Dr. Nelson Torro Alves do Programa de Pós-Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

TÍTULO DA PESQUISA: Comparação entre Protocolos de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em mulheres com Migrânea Crônica: Ensaio Clínico, Triplo-Cego Randomizado.

OBJETIVOS: Comparar os efeitos de curto e longo prazo da ETCC em diferentes intervalos entre as sessões na diminuição da incapacidade provocada pela dor de cabeça em pessoas com migrânea crônica.

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (há quanto tempo tem os sintomas, como descobriu, se há doenças pregressas, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua) tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas de dor crônica. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo irá ser estimulado com o aparelho mencionado acima. Se você concordar em fazer parte do estudo, nós iremos aplicar vários testes para saber como você está antes, depois e um mês após o final do tratamento. Serão aplicados questionários para aferição da dor e seus aspectos, aspectos sociodemográficos e clínicos. Você poderá receber estimulação ativa ou simulada, estando alguns aparelhos ligados e outros desligados, mas não poderá saber qual estará recebendo, apenas o pesquisador. Ao final, se você tiver recebido corrente simulada, será convidado a receber o tratamento real, de maneira igualitária aos outros participantes.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (2mA), quase não se percebe, e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma idéia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 15 minutos. Dessa forma, a pesquisa traz riscos mínimos, pois você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Além disso, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da

pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofreram com a enxaqueca crônica. Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você.

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

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no Laboratório de Ciências Cognitivas e Percepção Humana (LACOP) da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética.

Para tanto, solicitamos, além de sua participação voluntária durante a pesquisa, sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação e intervenção, seu nome será mantido em sigilo.

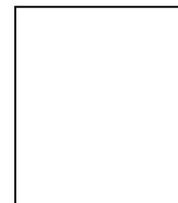
Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com: Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha. *Telefone:* (83) 98812-8339. *E-mail:* renataemanuelalb@gmail.com.

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

Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

Polegar Direito



Assinatura da Testemunha

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

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

