



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente
Contínua no tratamento da migrânea: uma Revisão
Sistemática**

Tamires Cristina Martins de Vasconcelos

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

V331

Vasconcelos, Tamires Cristina Martins de

Eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua no tratamento da migrânea: uma Revisão Sistemática/ Tamires Cristina Martins de Vasconcelos. (Salvador, Bahia): TCM, Vasconcelos, 2016.

viii, 29 p.: il (flux.)

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Elza Magalhães Silva

Palavras chaves: 1. Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua 2. Migrânea 3. ETCC. I. Silva, Elza Magalhães. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.831



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua no tratamento da migrânea: uma Revisão Sistemática

Tamires Cristina Martins de Vasconcelos

Professor orientador: **Elza Magalhães Silva**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *Eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua no tratamento da migrânea: uma Revisão Sistemática*, de **Tamires Cristina Martins de Vasconcelos**.

Professor orientador: **Elza Magalhães Silva**

COMISSÃO REVISORA:

- **Elza Magalhães Silva** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Manuela de Oliveira de Cerqueira Magalhães**, Professora do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Abrahão Fontes Baptista**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2016.

*Os sonhos nos observam de algum lugar.
Será que terias graça se soubéssemos onde encontrar?
É quando a estrada parece mais deserta, as verdades mais incertas,
Quando não sabemos mais para que lado devemos ir,
Ele está lá.
Um convite irresistível para sorrir.
Será que se eu fosse a favor do vento eu chegaria até aqui?
Será que tu entendes agora porque não devemos desistir?
(extraído do poema “Se tens um sonho...”, de **Tamires
Cristina**)*

Aos Meus Pais, **Isene Bezerra** e
Evangivaldo Vasconcelos e ao
meu irmão, **Ederson Vasconcelos**

EQUIPE

- Tamires Cristina Martins de Vasconcelos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: tamirescmv@yahoo.com.br;
- Elza Magalhães Silva, Professora da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À Deus, meus pais e meu irmão, em primeiro lugar, pois são a base de tudo e sem eles nada disso seria possível.
- ◆ À minha Professora orientadora, **Elza Magalhães Silva**, pela contribuição, apoio, ensinamentos e por ter me apresentado a este tema tão fascinante.
- ◆ Aos Professores **Manuela Oliveira de Cerqueira Magalhães** e **Abrahão Fontes Baptista**, membros da Comissão Revisora desta Monografia.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, QUADRO E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. Migrânea	5
III.2. Estimulação Magnética Transcraniana	6
III.3 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua	6
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
V.1. Etapas de busca	11
V.2. Características dos artigos incluídos	14
VI. DISCUSSÃO	21
VII. CONCLUSÕES	25
VIII. SUMMARY	26
IX. REFERÊNCIAS IBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURA, QUADRO E TABELAS

FIGURA

FIGURA I. Fluxograma de seleção dos artigos	12
---	----

QUADRO

QUADRO I. Características dos artigos selecionados	13
--	----

TABELAS

TABELA 1. Características dos participantes dos estudos	14
TABELA 2. Características da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua	16
TABELA 3. Características da migrânea entre os participantes estudados	18

I. RESUMO

Eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua no tratamento da migrânea: uma Revisão Sistemática. Fundamentação teórica: A migrânea é uma cefaleia de origem vascular envolvendo distúrbios autonômicos, podendo ser com ou sem aura. A aura pode se manifestar com sintomas visuais, sensitivos e de linguagem. Sua fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas parece haver alterações na excitabilidade cortical. Quando há dores frequentes e/ou são muito fortes e incapacitantes, é necessário um tratamento profilático, mas as opções terapêuticas, principalmente na migrânea crônica, são ainda limitadas, aumentando a necessidade da busca de alternativas não farmacológicas para seu tratamento. **Objetivo:** O objetivo principal é avaliar a eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC) no tratamento profilático da migrânea. **Métodos:** Para a realização desta revisão, foram considerados os artigos publicados sem restrição de idioma ou período e que utilizaram a ETCC como intervenção. Foram usados os descritores “transcranial direct current stimulation”, “tDCS”, “cerebral electrostimulation”, “brain polarization”, “galvanic stimulation”, “migraine”. As bases de dados pesquisadas foram PubMed, SciELO e LILACS. Foram também incluídos artigos encontrados nas referências dos estudos selecionados. **Resultados:** Foram encontrados 53 artigos, sendo excluídas 9 revisões, 3 que utilizaram a ETCC apenas para estudo, 13 que não abordavam o tema de interesse e 22 que eram repetidos, restando 6 artigos, os quais todos foram incluídos após análise. **Discussão:** Apesar das distintas formas de aplicação da ETCC, dos seis artigos, cinco apresentaram resultados positivos em pelo menos um aspecto tal como intensidade e duração em horas da dor, número de dias de dor no mês e número de analgésicos tomados neste período. **Conclusão:** Mesmo com limitado número de estudos, foi possível a visualização de resultados promissores acerca do efeito da ETCC no tratamento da migrânea. Sendo assim, são necessários mais estudos, com maior número de pacientes avaliados, para uma melhor análise sobre este método, assim como para a determinação da forma mais adequada de aplicação do mesmo.

Palavras chave: 1. Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua 2. Migrânea 3. ETCC

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Avaliar a eficácia da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC) no tratamento profilático da migrânea.

SECUNDÁRIOS

1. Descrever o perfil da população dos estudos de tratamento de migrânea com a ETCC;
2. Descrever os métodos da ETCC utilizados nos estudos de tratamento da migrânea;
3. Avaliar se há diminuição da duração e intensidade da dor após o tratamento com ETCC;
4. Avaliar se há redução no uso de analgésicos pelos pacientes por meio do tratamento com ETCC.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Migrânea

A migrânea é uma cefaleia de origem vascular que se apresenta com ataques moderados a graves de dor de cabeça associados a distúrbios autonômicos. A migrânea pode vir ou não precedida de aura, a qual é definida como um sintoma neurológico focal e transitório e podem ser visuais, sensitivos ou de linguagem. Quando a migrânea ocorre em uma frequência acima de 4 crises no mês e/ou são muito fortes e incapacitantes, é necessário um tratamento profilático. Como exemplos de drogas usadas na profilaxia da migrânea, existem os beta-bloqueadores, anticonvulsivantes ou antagonistas do cálcio. Contudo, o uso destas drogas estão relacionados a efeitos colaterais e fortalece ainda mais a necessidade de medidas alternativas não-medicamentosas^{1,2,3}. Para os pacientes, o que mais preocupa em relação aos tratamentos convencionais, além destes efeitos colaterais, é o alívio da dor, que não é imediato nem muito sustentado e a frequência das dores que, muitas vezes, não reduz de forma significativa⁴.

A migrânea é um distúrbio que atinge aproximadamente 10-15% de pessoas em torno do mundo e tem como consequência interferir negativamente na qualidade de vida das pessoas⁴. No Brasil, estudos epidemiológicos sobre este tema ainda são escassos, mas um estudo de 2008 chegou a uma prevalência de 15,2%⁵. Mas no contexto da fisiopatologia desta enfermidade, os mecanismos da disfunção cerebral ainda não são totalmente compreendidos, porém alterações na excitabilidade cortical parecem ter um importante papel⁶. Não somente, parece haver uma hiperexcitabilidade, mas uma hiperresponsividade aos estímulos sensoriais entre os ataques, especialmente na migrânea episódica. A hiperresponsividade seria a falta de habituação aos estímulos repetidos. Habituação, por sua vez, seria uma diminuição da resposta ao estímulo, na realidade, uma redução do receptor periférico^{7,8}.

Mesmo com o surgimento de novas alternativas a exemplo da toxina botulínica, as opções terapêuticas para determinados pacientes, principalmente aqueles que evoluem para a cronificação, são ainda muito limitadas⁹. Baseado nisso, têm-se buscado alternativas não farmacológicas para o tratamento da migrânea.

III.2. Estimulação Magnética Transcraniana

Entre os métodos que podem ser utilizados como terapêutica na migrânea, tem-se a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), sendo um método promissor. A EMT envolve a aplicação de um campo magnético na superfície do couro cabeludo de forma não invasiva, o que gera mudanças elétricas no córtex cerebral subjacente. Evidências sugerem que EMT de pulso único (sEMT) é uma forma de tratamento agudo eficaz para a migrânea com aura e outras trazem que EMT repetitiva (rEMT) pode ser uma opção para a profilaxia. Autores defendem que a EMT possa interferir na excitabilidade dos neurônios corticais prevenindo uma depressão alastrante e consequentemente evitando as crises^{10,11}.

Outros estudos utilizando EMT no córtex occipital para o tratamento de migrânea mostraram uma redução do número de crises^{12,13}. Além disso, a EMT também pode ser utilizada como uma ferramenta para o diagnóstico e o tratamento de diversos outros distúrbios neurológicos e psiquiátricos¹⁴. A migrânea com aura envolve depressão cortical, o que consiste em uma onda de excitação seguida por uma onda de inibição de neurônios e células gliais, as quais se espalham por meio do córtex. Estudos realizados com animais demonstram que a depressão cortical despolariza nociceptores meníngeos, gerando a dor que ocorre na migrânea, e que a EMT pode interromper esta onda^{15,16}.

III.3. Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

Outro método não medicamentoso que vem surgindo como opção terapêutica para a migrânea é a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), apesar de informações disponíveis sobre esse tema ainda serem poucos. Esta tem sido utilizada com o objetivo de regular a excitabilidade do córtex em certos estudos clínicos de neurofisiologia desde os anos 60^{17,18}. Em outras situações, a ETCC também parece ser útil, como no tratamento da depressão, conforme descrevem alguns autores em um artigo de revisão¹⁹, sequela de AVC²⁰ e outras síndromes dolorosas²¹, assim como em crianças com paralisia cerebral²².

Da mesma forma que com o EMT, a teoria de depressão alastrante respaldou o uso da ETCC no tratamento da migrânea. Um estudo publicado em 2011 mostrou uma redução significativa na duração e na intensidade das crises de migrânea²³. Este estudo avaliou 30 pacientes com migrânea crônica que utilizaram o tratamento com ETCC por 6 semanas, sendo

3 vezes na semana, com duração de 15 minutos, fazendo uma comparação entre a estimulação catódica e a falsa (sham). Como resultado, houve melhora significativa no grupo tratado. Mas na literatura existem poucos estudos realizados para estudar os efeitos da ETCC na migrânea crônica. Em estudos feitos em animais, a estimulação catódica, a depender da polaridade em que é realizada a estimulação, diminui ou mesmo inibe totalmente a descarga das células corticais; já a estimulação anódica é capaz de aumentá-la. Em humanos, isso pode ser demonstrado com o aumento e a redução da excitabilidade do córtex motor²⁴.

Um artigo de revisão sobre neuromodulação publicado em 2013 trouxe que a ETCC pode ser considerada uma alternativa eficaz para o tratamento da migrânea. Os resultados encontrados mostraram que a ETCC, quando aplicada, produz uma modulação na excitabilidade cortical tanto aguda quanto persistente na área estimulada. Os estudos analisados avaliaram tanto o córtex motor quanto o visual. A ETCC é capaz de induzir alterações no potencial de repouso da membrana neuronal fazendo com que o córtex se torne mais refratário às descargas espontâneas. Uma duração mínima de 3 minutos com intensidade de 0,4 mA já é o suficiente para induzir mudanças na excitabilidade do córtex. Alguns trabalhos mostram que o efeito farmacológico intracortical é mediado pelos canais iônicos. Esse efeito também ocorre pela modulação do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA)²⁵.

O uso da ETCC em migrânea crônica se baseia no conceito da hiperexcitabilidade cortical. A estimulação catódica é capaz de normalizar a excitabilidade cortical do paciente com migrânea. Sendo assim, tem sido usada tanto para profilaxia quanto em crises²⁵. Em um estudo, 42 pacientes com migrânea foram tratados com ETCC por 20 dias consecutivos e os resultados mostraram redução significativa na intensidade, frequência de crises e necessidade de analgésicos nas primeiras 4 a 8 semanas de tratamento²⁶. Em outro, 13 indivíduos com migrânea crônica foram randomizados para receber 10 sessões de ETCC, sendo 8 com estimulação anódica e 5 com o sham, por 20 minutos ao longo de 4 semanas. Houve uma diferença significativa na intensidade da dor e na duração dos episódios de migrânea para o grupo que utilizou a ETCC²⁷.

Em relação à técnica do método, o uso de algumas drogas pode interferir no seu efeito, como antagonistas do receptor de NMDA, pelo fato de a ETCC envolver a modulação deste

receptor. Bloqueadores do canal de cálcio, como flunarizina e de sódio, como carbamazepina, além do propranolol podem prevenir os efeitos da ETCC, especialmente com estimulação anódica²⁸. Ainda que sendo um método seguro, pacientes portadores de implante metálico no crânio não devem ser submetidos à estimulação. Também deve ser evitada naqueles com sequelas de AVC, epilepsia, dependência alcoólica e distúrbios psiquiátricos maiores. No caso de gestantes, não há estudos sobre os efeitos neste grupo, sendo mais prudente evitar a estimulação, assim como no período da lactação²⁹. Entre os efeitos adversos da ETCC mais comumente relatados, estão prurido, sensação de formigamento ou queimação no local sob o eletrodo, cefaleias, vermelhidão na pele e náuseas no início e no final da estimulação^{30,31}.

A ETCC tem sido considerada um método de fácil utilização na realização de estudos duplos cegos por ser de aplicação externa onde se pode fazer uma falsa estimulação e o paciente do grupo controle terá a sensação de que está sendo tratado^{23,32}. Para reduzir a percepção da dor, a ETCC com a estimulação catódica segue o conceito da inibição da hiperexcitabilidade cortical, enquanto que a ETCC anódica segue o conceito da excitação cortical²³. Aplicações repetidas da estimulação são necessárias para conseguir obter uma resposta satisfatória. Apesar de existirem alguns dados sugerindo benefícios da ETCC no tratamento da migrânea, são necessários ainda estudos controlados com maiores amostras para melhor consolidar estes achados e esclarecer aspectos ainda não totalmente elucidados sobre o tema.

IV. METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia da estimulação transcraniana de corrente contínua no tratamento da migrânea crônica.

Elegibilidade dos estudos a serem incluídos na revisão sistemática

Foram considerados os artigos que utilizaram, ou analisaram, a ETCC como intervenção no estudo objetivando a terapêutica da migrânea, sem restrição de idioma ou de população e com o período até 03 de março de 2015.

Fontes de informação usadas para a pesquisa

As fontes de informação usadas para o presente estudo foram: PubMed, SciELO e LILACS.

Estratégias usadas para a pesquisa

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “transcranial direct current stimulation” *OR* “tDCS” *OR* “cerebral electrostimulation” *OR* “brain polarization” *OR* “galvanic stimulation” *AND* “migraine”. A escolha dos descritores, ou seus equivalentes, foi baseada no vocabulário técnico científico com termos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e/ou MeSH (Medical Subject Heading). Além destes, foram também incluídas outras palavras-chaves associadas para complementar a busca. Foram também analisados artigos encontrados nas referências dos estudos selecionados que tratassem sobre o tema em questão e obedecessem aos critérios de inclusão.

Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

Em todas as etapas para a seleção dos estudos, foi determinado o número de artigos identificados nas bases eletrônicas (PubMed, SciELO e LILACS) e os selecionados por meio das referências, assim como o número de artigos excluídos. Após a colocação dos descritores, os artigos foram triados pelo título e resumo e foram excluídos aqueles que forem repetidos ou utilizaram os mesmos dados, os que fizerem estudos com animais, estudos pilotos e aqueles cujo título ou resumo não abordassem o tema de interesse. Aqueles estudos que não foram excluídos na triagem foram lidos na íntegra para que fosse definido se preenchiam os

critérios de elegibilidade. Feita esta seleção, foram analisadas as referências para ver se mais artigos poderiam ser incluídos. Ao final destas etapas, foi determinada a quantidade de artigos que faria parte desta revisão sistemática e foram feitos fichamentos destes artigos para a coleta, tabulação e análise dos dados e posterior interpretação e descrição dos mesmos.

V. RESULTADOS

V.1. Etapas de busca

PubMed

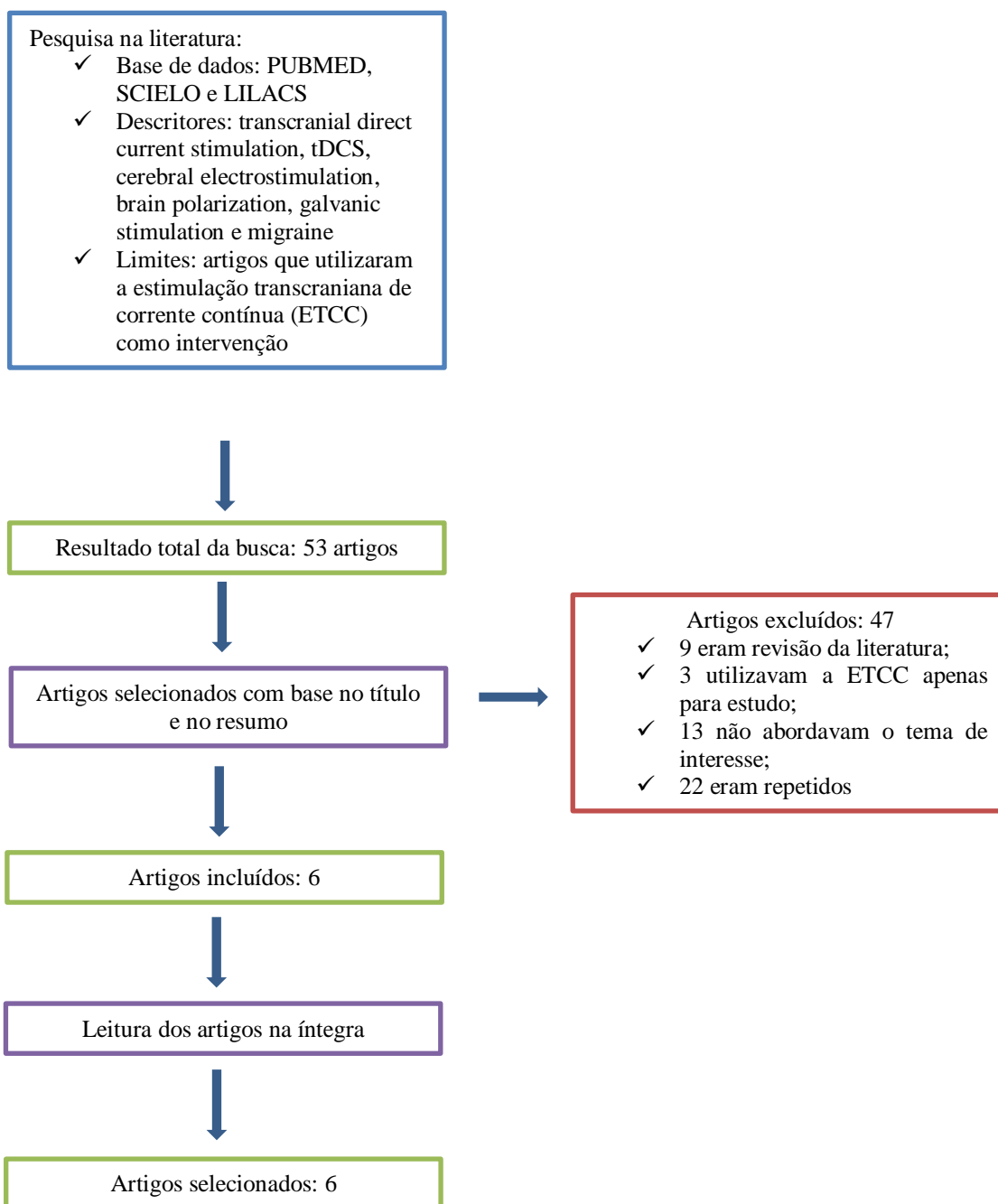
Após a colocação dos descritores na base de dados PubMed, foram encontrados 29 artigos. Após a leitura do título e do resumo, 9 foram excluídos, pois eram revisões de literatura, 3 porque não utilizavam a ETCC objetivando o tratamento da migrânea, e sim para estudar a excitabilidade cortical e 11 porque abordavam outros temas que não os de interesse. Sendo assim, restaram 6 artigos. Feita esta seleção, os artigos restantes foram lidos na íntegra para ver se preenchiam os critérios necessários para permanecerem no estudo, com posterior análise de suas referências, também a partir dos títulos e resumos, para verificar se mais estudos poderiam preencher os critérios determinados.

LILACS

Após a colocação dos descritores na base de dados LILACS foram encontrados 24 artigos. Destes, 22 eram repetidos e por isso, foram excluídos. Os 2 estudos restantes foram posteriormente excluídos também, pois ambos não tratavam do tema de interesse. De um total de 53 artigos encontrados, 6 artigos foram selecionados e, após realizada leitura integral dos mesmos, todos foram incluídos. Nas referências destes 6 artigos, foram encontrados 3 estudos de intervenção que utilizaram a ETCC como forma de tratamento em migrânea, contudo 2 eram repetidos e já haviam sido selecionados e o outro utilizava a mesma população de um dos estudos também já incluídos no trabalho. Sendo assim, permaneceu o número de 6 artigos para compor esta revisão sistemática.

SciELO

Após a colocação dos descritores na base de dados SciELO, não foi encontrado nenhum artigo.

Figura I. Fluxograma da seleção dos artigos

QUADRO 1. Características dos artigos selecionados

Autor	Título	Revista	Ano	Situação
Antal A <i>et al</i>	Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine	Cephalalgia	2011	Incluído
Viganò A <i>et al</i>	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine	The Journal of Headache and Pain	2013	Incluído
Pinchuk D <i>et al</i>	Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation	Frontiers in Neurology	2013	Incluído
Da Silva AS <i>et al</i>	tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine	Headache	2012	Incluído
Auvichayapat P <i>et al</i>	Migraine Prophylaxis by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation, A Randomized, Placebo-Controlled Trial	Journal of the Medical Association of Thailand	2012	Incluído
Rocha S <i>et al</i>	Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial	Journal of the Neurological Sciences	2015	Incluído

V.2. Características dos artigos incluídos

Métodos

Dos seis estudos de intervenção selecionados para esta revisão, cinco são ensaios clínicos que utilizaram a ETCC para o tratamento da migrânea^{23,26,27,33,34} e um realizou um estudo retrospectivo que analisou tratamentos com ETCC, incluindo pacientes com migrânea³⁵. Todos foram publicados na língua inglesa. O período total dos estudos, incluindo o período de estimulação e os de seguimento antes e depois, variou de 4 a 22 semanas. O estudo retrospectivo não explicitou a duração do estudo em migrânea que foi avaliado.

Participantes

No geral, os estudos selecionados envolveram 149 participantes, sendo a imensa maioria composta por mulheres, correspondendo a 78,5% do total (117). Em relação à média de idade, dois autores estabeleceram a média geral envolvendo todos os participantes do estudo^{33,35}, enquanto os outros autores subdividiram-na em relação aos grupos que sofreram a estimulação propriamente dita e a falsa estimulação (Grupo Sham)^{23,26,27}. A média de idade foi semelhante entre as populações, exceto pela média muito maior apresentada por um dos artigos²⁷ (TABELA 1).

TABELA 1. Características dos participantes dos estudos

	Antal A et al	Viganò A et al	Pinchuk D et al	Da Silva AS et al	Auvichayapat P et al	Rocha S et al
Nº de participantes	26	10	48	13	37	15
Sexo						
Feminino	23	8	38	8	26	14
Masculino	3	2	10	5	11	1
Média de idade		38,4 ± 16,3	32,9 ± 10,3			
Grupo da ETCC	33,2 ± 10,4			45,2 ± 6,9	28.60 ± 6.83	22 ± 4
Grupo Sham	32,3 ± 12,3			45 ± 4,2	35.06 ± 13.54	28 ± 14

ETCC = Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

Intervenção

Para o procedimento da ETCC, os métodos utilizados variaram muito entre si, a começar pelo tipo de estimulação e local a ser estimulado. Dos 6 artigos selecionados, 4 utilizaram a estimulação anódica, que é excitatória, e apenas 2 utilizaram a estimulação

catódica, que é inibitória. Os locais escolhidos para serem estimulados foram o córtex visual (em 3 estudos)^{23,33,34} e o córtex motor, baseados em outros estudos que utilizaram a ETCC em dor crônica. Um dos artigos, após separar a população a ser estimulada em três grupos, fez a estimulação em três locais diferentes³⁵.

Outro aspecto observado foi quanto à intensidade da corrente. Dois estudos utilizaram uma corrente de 1mA por 15 minutos. Um deles fez a estimulação 3 vezes na semana por um período de 6 semanas²³, enquanto o outro o fez 2 vezes na semana por 8 semanas³³. Outros três estudos utilizaram uma corrente de 2mA por 20 minutos, contudo variaram na frequência. Em um, foi alternado a cada 2 dias por um período de 4 semanas²⁷, outro, por um mesmo período, mas sendo 3 vezes na semana³⁴ e o terceiro, diferente dos demais, utilizou a ETCC diariamente por 20 dias consecutivos²⁶. Um dos artigos, contrariando os métodos mais utilizados, utilizou uma corrente baixa, de 0,1-0,15mA e por um período maior, de 30 a 45 minutos, porém não especificou a duração total do estudo³⁵. O artigo que incluía um período de estimulação em dias consecutivos teve ainda 12 semanas de acompanhamento dos pacientes após o tempo total da estimulação e ocorreram avaliações em três momentos, sendo que nesta revisão, os resultados registrados se referem à avaliação final²⁶. Em outro estudo, os dados registrados também se referem à última avaliação, feita igualmente após 12 semanas²⁷.

Quanto a ocorrência de efeitos adversos, alguns estiveram presentes em quase todos os estudos, como formigamento e prurido nos locais dos eletrodos e cefaleia, mas houve estudo em que não existisse quase nenhum efeito, apenas prurido leve³³. Em um deles, não foi explicitado os efeitos adversos após o período de estimulação³⁴. (TABELA 2).

TABELA 2. Características da Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

	Antal A et al	Viganò A et al	Pinchuk D et al	Da Silva AS et al	Auvichayapat P et al	Rocha S et al
Tipo de estimulação	Catódica	Anódica	Anódica	Anódica	Anódica	Catódica
Localização	Córtex visual	Córtex visual	-	Córtex motor	Córtex motor	Córtex visual
Intensidade da corrente (mA)	1	1	0,1-0,15	2	2	2
Duração da estimulação (min)	15	15	30-45	20	20	20
Frequência da estimulação	3x na semana	2x na semana	5 a 9, com 4 a 7 dias de intervalo	A cada 2 dias, durante a semana	Diário	3x na semana
Período de estimulação	6 semanas	8 semanas	-	4 semanas	20 dias	4 semanas
Efeitos adversos	Formigamento, prurido, fadiga, cefaleia	Prurido leve	Aumento do apetite, náuseas, aumento da salivação, cólicas intestinais	Cefaleia, dor de garganta, formigamento, eritema local, sonolência, dor no couro cabeludo	Formigamento leve, cefaleia, queimadura de primeiro grau, sonolência, erupção cutânea, diminuição do apetite, prurido	-

História da Migrânea

Com relação às características da migrânea dos participantes dos estudos, houve muita variação na descrição dos dados entre os autores, assim como alguns não foram claramente identificados nas descrições dos resultados. Um dos autores subdividiu a população do seu estudo com relação ao tipo de migrânea, se com ou sem aura²³; as populações de outros dois estudos apresentavam migrânea sem aura^{33,35} e os demais autores trabalharam com migrânea em geral, sem subdivisões^{26,27,34}. Quanto à duração média da doença, houve dois autores que separaram os dados entre os grupos da ETCC e o grupo Sham^{23,27}, sendo que em um deles, a média foi maior, o que pode se relacionar com o fato de a sua população ter a maior média de idade (acima de 45 anos)²⁷. Em um dos artigos, a duração média da migrânea apresentada foi em relação à população total, sendo o menor valor apresentado dentre os estudos³⁵. Outros

não trouxeram dados com relação à duração da doença^{26,33,34}.

A intensidade da dor foi avaliada por quase todos os estudos e através de escalas diferentes. Foram utilizadas uma escala que varia de 0 a 3^{23,34}, a Escala Numérica (EN)³⁵ e a Escala Visual Analógica (EVA)^{26,27}. Estas duas últimas escalas possuem valores que variam de 0 a 10. Entre os estudos que apresentaram este dado, 50% mostraram redução da intensidade da dor após o período de ETCC^{23,27,35}, especialmente em um deles, cujos valores reduziram de $7,52 \pm 2,38$ para $3,92 \pm 2,84$ ($p < 0,001$)³⁵. Contudo, em um dos artigos, em seu acompanhamento após o ETCC, houve redução significativa da intensidade da dor somente nas duas primeiras avaliações (nas semanas 4 e 8), não mostrando um resultado significativo na 12ª semana²⁶.

Um dos trabalhos, pelo número limitado de pacientes, não pode fazer análises estatísticas entre os grupos com aura e sem aura, mas o fez comparando antes e depois da estimulação e encontrou resultados significantes, especialmente em relação à quantidade de dias de dor no mês, duração da migrânea e intensidade da dor²³. O número de dias no mês em que os participantes tinham migrânea também reduziu após a ETCC, especialmente em um dos estudos, cuja redução foi muito significante ($4,71 \pm 1,53$ para $1,44 \pm 2,27$, com $p < 0,001$)³⁵. Em dois dos estudos, os dados referentes ao período após a estimulação não foram explicitados^{27,34}.

A duração da dor em horas também sofreu redução nas populações que sofreram a estimulação, sobretudo em um dos estudos, cujos valores reduziram de $18,32 \pm 9,21$ para $5,23 \pm 3,42$ ($p < 0,001$)³⁵ e outro, cuja redução absoluta foi de $8 \pm 8,5$ para $0,9 \pm 1,1$ ²⁷. Dois artigos não avaliaram este aspecto nos pacientes^{26,33}. A quantidade de doses de analgésicos tomados durante o mês também reduziu segundo os autores que trouxeram estes dados, especialmente dois, cujos valores de redução foram de quase 28% em um deles³³ e redução de $12,07 \pm 8,62$ para $5,27 \pm 3,48$ ($p < 0,001$) em outro³⁵. E apesar de o artigo que fez avaliações posteriores ao tempo de ETCC ter mostrado que a intensidade da dor só mostrou redução significativa nas primeiras 8 semanas, as avaliações demonstraram que a redução no uso de medicações abortivas diminuiu significativamente em todas as avaliações²⁶.

Contrariando a maioria dos resultados dos artigos analisados, um outro estudo, apesar de não deixar explícito os valores após a estimulação, demonstrou, para a intensidade da dor, número de dias de dor no mês, número de analgésicos tomados no mês e duração da dor em horas, que a ETCC não teve grande efeito terapêutico³⁴. (TABELA 3).

TABELA 3. Características da migrânea entre os participantes estudados

	Antal A et al	Viganò A et al	Pinchuk D et al	Da Silva AS et al	Auvichayapat P et al	Rocha S et al
Duração média da doença (anos)		-	11,7 ± 10,1		-	-
Grupo da ETCC	15,3 ± 12,1			27.8 ± 11.7		
Grupo Sham	12,0 ± 8,9			31 ± 4.2		
Escore pela Avaliação Numérica da dor/Intensidade da dor		-				
Antes						
<i>Grupo da ETCC</i>	1,99 ± 0,1*			4.6 ± 2.1***	4,45 ± 1,0***	2,2 ± 0,3*
Com aura	2,2 ± 0,2*					
Sem aura	1,8 ± 0,1*		7.52 ± 2.38**			
<i>Grupo Sham</i>	1,88 ± 0,1*			4.4 ± 1.9***	4,17 ± 1,07***	1,9 ± 0,4*
Com aura	2,0 ± 0,1*					
Sem aura	1,7 ± 0,3*					
Depois						
<i>Grupo da ETCC</i>	1,54 ± 0,2*			2,9 ± 2,9***	4.10 ± 0.97***	-
Com aura	1,4 ± 0,3*					
Sem aura	1,7 ± 0,1*		3.92 ± 2.84**			
<i>Grupo Sham</i>	1,92 ± 0,2*			-	4.29 ± 1.10***	
Com aura	1,9 ± 0,2*					
Sem aura	1,9 ± 0,4*					

[CONTINUA]

TABELA 3. [Continuação]

Número de dias de dor no mês					
Antes					
<i>Grupo da ETCC</i>	16,2 ± 2,4			28.4 ± 2	7,3 ± 4,7
Com aura	16.5 ± 3.2				
Sem aura	16.0 ± 3.7	7,5	4.71 ± 1.53		
<i>Grupo Sham</i>	12,8 ± 2,77			29,5 ± 0,7	14,7 ± 13,6
Com aura	15.0 ± 4.2				
Sem aura	9.2 ± 1.4				
Depois					
<i>Grupo da ETCC</i>	9,3 ± 1,5			-	-
Com aura	9.3 ± 2.4				
Sem aura	9.2 ± 2.2	4	1.44 ± 2.27		
<i>Grupo Sham</i>	11 ± 3,5				
Com aura	13.6 ± 5.6				
Sem aura	6.8 ± 1.2				
Duração da dor (horas)					
Antes					
<i>Grupo da ETCC</i>	8,95 ± 1,6			8 ± 8,5	11 ± 5,7
Com aura	10.8 ± 2.9				
Sem aura	7.4 ± 1.6		18.32 ± 9.21		
<i>Grupo Sham</i>	9,9 ± 1,5			12 ± 10,7	11,8 ± 6,3
Com aura	10.1 ± 2.2				
Sem aura	9.2 ± 2.0				
Depois					
<i>Grupo da ETCC</i>	7,2 ± 1,6			0,9 ± 1,1	-
Com aura	9.6 ± 2.9				
Sem aura	5.1 ± 1.2		5.23 ± 3.42		
<i>Grupo Sham</i>	9,4 ± 1,8			-	
Com aura	9.0 ± 2.8				
Sem aura	10.0 ± 1.9				

[CONTINUA]

TABELA 3. [Continuação]

Nº de analgésicos tomados no mês					
Antes					
<i>Grupo da ETCC</i>					
Com aura				19.40 ± 2.62	3,7 ± 2,2
Sem aura	9	12.07 ± 8.62			
<i>Grupo Sham</i>					
Com aura				20.65 ± 3.59	12,7 ± 15,1
Sem aura					
Depois					
<i>Grupo da ETCC</i>					
Com aura				17.70 ± 2.92	-
Sem aura	6,5	5.27 ± 3.48			
<i>Grupo Sham</i>					
Com aura				19.65 ± 3.18	
Sem aura					

ETCC = Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

*Escala variando de 0 a 3

**Escala Numérica (EN)

***Escala Visual Analógica (EVA)

VI. DISCUSSÃO

Este trabalho revisou 6 artigos, os quais preencheram os critérios de inclusão, sendo todos estudos de intervenção com ETCC. O objetivo principal é avaliar a eficácia da ETCC no tratamento profilático da migrânea. A migrânea é um distúrbio muito comum no mundo. Um estudo conduzido pela OMS demonstrou que a migrânea atinge cerca de 14,7% da população do mundial^{5,36}. E de acordo com a literatura, a população mais atingida é a de adultos jovens, sendo o gênero feminino muito mais afetado que o masculino^{4,5,37}, havendo concordância com a população apresentada pelos artigos desta revisão. Dos estudos selecionados, a população total envolvida foi de 149 indivíduos e apresentou 117 mulheres. Já em relação às médias de idade, juntando os grupos da ETCC e sham, a mínima foi de 22 ± 4 anos³⁴ e a máxima, de $45 \pm 4,2$ anos²⁷.

Pacientes com crises de migrânea intensas e/ou frequentes necessitam de tratamento profilático, mas as opções existentes com esse propósito têm efetividade limitada no alívio da dor. Sendo assim, aumenta cada vez mais a demanda por métodos não-farmacológicos, como a ETCC⁴. De acordo com estudos realizados com a ETCC em outras doenças, este é um método novo e não possui ainda parâmetros definidos para seu uso, especialmente em migrânea, onde os estudos ainda são muito recentes. Entre os artigos selecionados nesta revisão, cada um trouxe um desenho distinto, na busca da melhor forma de utilizar a ETCC no tratamento profilático da migrânea.

Dois dos estudos selecionados utilizaram a estimulação catódica. Um deles baseando-se na ideia de excitabilidade cortical e do processamento cortical visual, ambos anormais, em pacientes com migrânea; utilizou a estimulação inibitória no córtex visual a fim de obter redução da excitabilidade cortical entre os ataques²³. O segundo artigo utilizou os resultados de um estudo eletrofisiológico prévio para decidir qual tipo de estimulação usar e concluiu que, já que houve hiperexcitabilidade cortical, a melhor opção seria a estimulação catódica. E da mesma forma que o anterior, pelo aumento da excitabilidade cortical visual entre as crises, o local a ser estimulado seria o córtex visual³⁴.

Para outro estudo, a ideia central era a hiperresponsividade do córtex aos estímulos sensoriais entre os ataques de migrânea e que isso era devido à falta de habituação aos estímulos repetitivos. Acreditava-se, também após um estudo eletrofisiológico prévio, que esse déficit de habituação era por conta de um nível de pré-ativação baixo do córtex cerebral. Assim, foi escolhida a estimulação excitatória, ao contrário dos autores anteriores, com o objetivo de aumentar a pré-ativação do córtex visual para corrigir essa falta de habituação. Estes mesmos autores sugerem que em migrânea crônica deve ser utilizada estimulação catódica, devido à hiperexcitabilidade cortical e habituação normal, já na episódica, que é quando ocorreria esta falta de habituação, a melhor opção seria a estimulação anódica^{7,33}.

Outro estudo, por sua vez, avaliando pacientes com migrânea crônica, escolheu o córtex motor como local a ser estimulado, após se basear em outros estudos com ETCC em pacientes com outros tipos de dor crônica. Semelhante ao estudo anterior, a ideia principal é a de que ocorre sensibilização central e portanto, tem relação com um processo inibitório deficiente. Sendo assim, também se utilizou da estimulação anódica com o intuito de que isso fosse normalizado. Neste estudo, foi visto fluxo da corrente em outras regiões adjacentes também, como no tálamo, ínsula, córtex cingulado e tronco encefálico, extendendo assim o efeito analgésico^{27,38}.

O estudo retrospectivo que avaliou intervenções feitas com ETCC também utilizou a estimulação anódica, porém, diferente dos demais, dividiu a população, devido a três localizações distintas a serem estimuladas, variando-se tanto o local do ânodo quanto do cátodo: o primeiro, no polo frontal do hemisfério motor subdominante (ânodo) e processo mastoide ipsilateral (cátodo), o segundo, no centro da testa (ânodo) e 2cm acima do processo mastoide ipsilateral do hemisfério motor subdominante (cátodo) e o terceiro, no centro do polo frontal do hemisfério subdominante (ânodo) e 2cm acima do processo mastoide ipsilateral (cátodo)³⁵.

Os métodos de utilização da ETCC foram oficialmente aprovados pela Federação Russa sugerindo que a corrente utilizada fosse de até 10mA e com um tempo de duração entre 10 e 40 minutos³⁵. Todos os estudos utilizaram intensidades de corrente semelhantes, entre 1 e 2 mA, exceto um que se utilizou de uma corrente bem menor que as demais (entre 0,1 e 0,15

mA)³⁵. A duração da estimulação também foi semelhante entre os estudos, exceto também por um deles que se utilizou um período maior (30 a 45 min, em comparação com 10 a 20 min utilizados nos outros estudos)³⁵. O tempo total de estimulação variou de 20 dias consecutivos à 8 semanas, sendo que no estudo retrospectivo, não foi especificado o período analisado³⁵. Já a frequência da ETCC também variou bastante entre os autores, indo desde 3 vezes na semana até 20 dias consecutivos, sendo em dias alternados em quase todos os estudos. A estimulação por um período alternado pode estar relacionada com uma redução da eficácia do tratamento quando comparado a estímulos diários²⁷.

Como o uso deste método em migrânea ainda não é totalmente conhecido como tratamento, não se sabe ao certo quais os efeitos colaterais que poderiam ocorrer. Para este conhecimento, os pacientes responderam a questionários após a estimulação, sobre os efeitos adversos da ETCC. Apenas em um trabalho, estes dados não foram explicitados³⁴. Nos outros, foram mostrados diversos efeitos em comum, como formigamento, prurido, cefaleia^{23,26,27,33}, estando de acordo com uma metanálise realizada em 2011 sobre os efeitos adversos da ETCC³⁰; mas também ocorreram alguns sintomas incomuns como cólicas intestinais, alterações no apetite e sonolência^{26,35}.

Em relação aos resultados da ETCC no tratamento da migrânea, os dados prévios dos pacientes foram obtidos a partir do preenchimento de um diário. Um desses dados, a duração média da doença, foi mostrada em três dos estudos^{23,27,35}. A média encontrada foi semelhante, exceto por um dos trabalhos cuja média foi maior, podendo ser justificada pelo fato de sua população ter também a maior média de idade²⁷. E em 50% dos artigos, a ETCC foi feita sem distinguir a migrânea em tendo ou não aura^{26,27,34}. Apenas um estudo não apresentou resultados sobre intensidade da dor. Entre os outros, houve variação em relação à escala de avaliação utilizada. Dois utilizaram uma escala que varia de 0 a 3^{23,34}, um optou pela Escala Numérica³⁵ e os dois restantes, pela Escala Visual Analógica^{26,27}.

Metade dos artigos mostrou uma redução significativa em relação à intensidade da dor ($p=0,02^{23}$, $p=0,03^{27}$ e $p<0,001^{35}$). Em um destes, os valores só se tornaram realmente significantes após um acompanhamento de 4 meses²⁷, ao contrário de outro trabalho, em que após o acompanhamento de 12 semanas pós ETCC, só mostrou redução da intensidade nas

duas primeiras avaliações, não tendo um resultado significativo na 12^a semana, apesar de ambos terem utilizados métodos semelhantes²⁶. Isto torna difícil a conclusão sobre o efeito prolongado da ETCC. O último artigo não trouxe resultados significantes em relação à intensidade da dor³⁴.

Dois dos artigos que apresentaram redução da intensidade da dor, também mostraram redução na sua duração, tanto em número de dias no mês ($p=0,004^{23}$ e $p<0,001^{35}$) quanto em horas ($p=0,05^{23}$ e $p<0,001^{35}$). Apesar de ambos terem mostrado resultados positivos, utilizaram métodos diferentes da ETCC, com uma sendo catódica²³ e a outra, anódica³⁵, esta última usando uma intensidade de corrente bem mais baixa. Ainda assim, consideram que sua população não foi grande o suficiente para detectar efeitos mais positivos²³. Outro estudo que mostrou redução na intensidade da dor, também com ação anódica, não apresentou dados referentes ao número de dias de dor no mês após a ETCC, mas demonstrou resultados positivos em relação à redução da dor em horas. Apesar disto, também considerou sua amostra pequena e o fato de ter escolhido a estimulação em dias alternados pode ter gerado resultados inferiores ao esperado, em comparação com estimulações feitas diariamente²⁷.

Um dos artigos não deixou claro os resultados após estimulação, mas afirmou que não houve mudanças significativas. Este também utilizou dias alternados, porém com estimulação catódica, e assim como outros, referiu que os resultados podem não ter sido significantes pelo tamanho pequeno da amostra³⁴. Já outro autor, dentre aqueles que mostraram resultados sobre intensidade da dor, diferente destes últimos, não avaliou redução no número de dias ou de horas da dor²⁶. O único estudo que não havia mostrado dados referentes à intensidade da dor também não apresentou dados sobre a duração em horas, mas em se tratando do número de dias de dor no mês, apresentou melhora após a ETCC ($p = 0,041$)³³.

Sobre o número de analgésicos tomados no mês, quatro artigos trouxeram este dado. Destes, três mostraram resultados promissores, com redução significativa do uso destes medicamentos após o período pós ETCC^{26,33,35}. Inclusive em um, cuja avaliação dos pacientes após a estimulação se deu em três momentos, mostrou resultados significantes em todos eles²⁶. No quarto artigo, a diminuição da quantidade de analgésicos não foi mais significativa no grupo da ETCC, em comparação com o grupo sham³⁴.

VII. CONCLUSÕES

1. Esta revisão trouxe a utilização da ETCC visando o tratamento da migrânea e como este método é novo, ainda não está definida sua melhor forma de utilização, havendo ainda muita variação nos estudos, seja em relação ao local mais adequado para a estimulação ou duração do tratamento quanto da intensidade da corrente elétrica utilizada;
2. Apesar das variações encontradas e do limitado número de artigos que tratem sobre o tema, resultados promissores podem ser vistos tanto na redução da intensidade e duração da dor, quanto na diminuição do número de dias de dor no mês e número de analgésicos tomados neste período;
3. A partir do momento em que forem realizados mais estudos, especialmente com maior número de pacientes envolvidos, mais respostas serão obtidas acerca da melhor forma de aplicação do método, da melhor maneira de conduzir o tratamento e da eficácia da ETCC no tratamento da migrânea.

VIII. SUMMARY

Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the treatment of migraine: a Systematic Review. **Theoretical basis:** A migraine is a headache of vascular origin involving autonomic disorders, and may be with or without aura, with visual and sensory symptoms. Its pathophysiology is not completely understood, but appear to be changes in cortical excitability. When there are frequent pain and/or are very strong and disabling, a prophylactic treatment is necessary, but the therapeutic options, especially in chronic migraine, are still limited, increasing the need to search for non-pharmacological alternatives for their treatment. **Objective:** The main objective is to evaluate the efficacy of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the prophylactic treatment of migraine. **Methods:** To this review, we considered the articles published without language restriction or period and used the tDCS as intervention. We used the keywords "transcranial direct current stimulation", "tDCS," "Brain electrostimulation", "brain polarization," "galvanic stimulation," "migraine" and in the databases PubMed, SciELO and LILACS. Also were included articles found in the references of the selected studies. **Results:** We found 53 articles, 9 revisions were excluded, 3 who used the tDCS only for study, 13 which did not address the topic of interest and 22 that were repeated, leaving 6 articles, all of which were included after analysis. **Discussion:** In spite of the different forms of application of tDCS, of the six articles, five had positive results in at least one aspect such as the intensity and duration in hours of pain, days of pain in the months and the number of analgesics taken at this time. **Conclusion:** Even with limited number of studies, it was possible to see promising results about the effect of tDCS in the treatment of migraine. Thus, further studies are needed with larger number of patients, for a better evaluation of this method, as well as to determine the most appropriate form of implementation.

Keywords: 1. Transcranial Direct Current Stimulation 2. Migraine 3. ETCC.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2009; 30(2): 137–144;
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 257-70;
3. Headache Classification Subcommittee of the International headache Society. *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-808;
4. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, et al. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005; 6: 429–440;
5. Queiroz LP, Peres MFP, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. Um estudo epidemiológico nacional da Cefaleia no Brasil. *Migrêneas cefaleias*. 2008; 11 (3):190-196;
6. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist*. 2005; 11:373–386;
7. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*. 2007; 27: 1427-1439;
8. Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev*. 1970; 77: 419-450;
9. Sheena K, Aurora MD, Paul Winner DO, Marshall C, Freeman MD, Egilius L et al: Onabotulinumtoxin A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2011; 51(9): 1358-73;
10. Thickbroom GM. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity. Experimental framework and humans models. *Exp Brain Res*. 2007; 180: 583-93;
11. Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potencial: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain*. 2009; 10: 77-84;
12. Clarke BM, Upton ARM, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain*. 2006; 7: 341-346;
13. Mohammad YM, Hughes G, Krumah MN, Fischell R, Ruppel R, et al. Self-administered transcranial magnetic stimulation (TMS) during the aura phase improved and aborts headache. *Headache*. 2006, 13: 247;
14. Lipton RB e Pearlman SH. Transcranial Magnetic Simulation in the Treatment of Migraine. *Neurotherapeutics*. 2010; 7: 204-212;

15. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002; 8: 136-42;
16. Holland PR, Schembri CT, Fredrick JP, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura. *Neurology.* 2009; 72 (suppl 3): A250;
17. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The Action of Brief Polarizing Currents on The Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-effects. *J Physiol.* 1964; 172(3): 369-382;
18. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol.* 1962; 5: 436-452;
19. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Exp Neurol.* 2009; 219: 14-19;
20. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol.* 2008; 65(12): 1571-1576;
21. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: a review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag.* 2009; 2(3): 339-352;
22. Bogdanov OV, Pinchuck DY, and Pissar'Kova EV, Shelyakin AM, Sirbiladze KT. The use of method of transcranial micropolarization to decrease the severity hyperkineses in patients with infantile cerebral palsy. *Neurosci Behav Physiol.* 1994; 24(5): 442-445;
23. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal Transcranial direct current stimulation of visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2011; 31(7): 820-828;
24. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurol.* 2001; 57:1899-190;
25. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, Tommaso M et al. Neuromodulation of chronic headache: position statement from the European Headache Federation. *Journal of Headache and Pain.* 2013; 14 (1): 86;
26. Auvichayapat P, Janyachoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S. Migraine Prophylaxis by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation, A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95(8): 1003-12;
27. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache.* 2012; 52 (8): 1283-95;

28. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*. 2004; 14(11): 1240–45;
29. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin neurophysiol*. 2003; 114(11): 2220-2;
30. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14(8):1133–1145;
31. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W. The fade-in–short stimulation–fade out approach to sham tDCS–reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul*. 2012; 5:499–504;
32. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007; 72(4-6): 208-14;
33. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain*. 2013; 14(1): 23;
34. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araújo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 349:33–39;
35. Pinchuk D, Pinchuk O, Sirbiladze K, Shugar O. Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation. *Front Neurol*. 2013; 4:25;
36. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2163–2196;
37. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41(7):646-57;
38. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*. 2007;27:833-839.