



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIA DO COMPORTAMENTO



SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA MIGRÂNEA: DETERMINAÇÃO
DE PROTOCOLO DE TRATAMENTO**

RECIFE | 2018

SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA MIGRÂNEA: DETERMINAÇÃO
DE PROTOCOLO DE TRATAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientadora:

Prof^ª Dr^a Kátia Karina do Monte Silva

Coorientador:

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

RECIFE | 2018

R672e Rocha, Sérgio Henrique de Souza.
Estimulação transcraniana por corrente contínua na migrânea: determinação de protocolo de tratamento / Sérgio Henrique de Souza Rocha. – 2018.
136 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2018.

Inclui referências e anexos.

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

612.665 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2018-151)

SÉRGIO HENRIQUE DE SOUZA ROCHA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA
MIGRÂNEA: DETERMINAÇÃO DE PROTOCOLO DE TRATAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento
da Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial à obtenção do título de Doutor em
Neurociências.

Aprovada em: 09/03/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Cairrão de Araújo Rodrigues
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. Luciana Patrizia A. de Andrade Valença
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Ricardo Abadie Guedes
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. Kátia Karina do Monte Silva
(Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.”

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus, por permitir que em seus planos eu pudesse chegar até aqui e ter conquistado tudo o que conquistei até hoje. Mesmo em todas as dificuldades Ele se mostrou presente em minha vida permitindo que eu continuasse até aqui, pois “aqueles que contam com o Senhor, renovam suas forças”. Sou muito grato à Deus por permitir que todos os meus desejos e caminhos traçados, tenham seguido de acordo com a vontade Dele.

Em segundo lugar, tenho que agradecer àqueles que me conceberam, meus amados pais, Juraci Rocha e Nivaldo Rocha, sem o carinho e apoio deles, eu não teria chegado onde cheguei. Sei que ambos sentem minha ausência, e renunciaram ela por muitas vezes saber que era para construção do meu futuro e do meu sonho de estar aqui, e poder hoje dizer que conquistei todas as etapas que passei até agora. Sempre disponíveis e parceiros, me entenderam e apoiaram, talvez na decisão mais difícil da minha vida, ir a Alemanha estudar, passar por tudo que passei, desistir de tudo e retornar, por saber que em casa, ao lado dos meus pais, eu poderia reconstruir minha alma que ali tinha sido destruída.

À minha querida vó, dona Bina (*in memoriam*), a qual eu sempre tive e ainda tenho um carinho imenso, que sempre declarei o meu maior amor e respeito e que apesar da distância, ela não sai do meu coração nem eu do dela. Vó, seja onde for, tenho certeza que ainda vamos nos encontrar, a senhora que foi a primeira a dizer “meu Doutor” com tanto orgulho, espero que onde esteja, esteja muito orgulhosa de finalmente esta afirmação se concretizar.

Aos meus irmãos de sangue, Ricardo e Marcello e a minha irmãzinha de coração Daniele, por me mostrarem que não estou sozinho nesta vida, mesmo em minha teimosia em querer encarar tudo sozinho, mesmo em minha chatice de não querer nada fora dos eixos, fora dos métodos. Eles que me deram sobrinhas e sobrinhos lindos, alegres, mostrando que nem só de pós-graduação vive o homem, que é preciso constituir uma família e que isso vai dar trabalho, mas que a família estará sempre lá para ajudar. Cada um do seu jeito e com sua importância, tem um espaço especial no meu coração e na minha vida.

Por falar em sobrinhos (as), porque não agradecer a eles (as), que certamente não entenderão o que representa este momento, este documento, mas que em dias difíceis, eles (as) simplesmente sorriem e soltam um reconfortante: “eu te amo tio Serginho, estava com saudades”. Obrigado às pequenas (Marina e Laura), que convivem comigo e ao último herdeiro do momento, Murillo, que mostrou em seus primeiros dias de vida, o que é

ser dessa família, e foi um Rocha, lutou pela vida, uniu a família, amigos pela fé de sua recuperação, e até criou uma *hashtag*, sem nem saber o que significa, mas *#valeumurillo*.

Às minhas tias queridas, Nice, Norma, Nadja, Nadeje e Rosa, e aos meus amados tios, Nilson, Robson e Nilton (*in memoriam*). Sei que tudo o que tenho e sou é graças a um pouco da experiência compartilhada de cada um (a) de vocês. Às primas e aos primos, que são como irmãos (ãs), apesar da distância. Obrigada pelas melhores lembranças de infância e pelo companheirismo.

À minha orientadora, chefe, amiga, Kátia Monte-Silva, obrigado por acreditar no meu potencial, pelas oportunidades que me deu, pela transferência de tantos conhecimentos, por compreender os meus momentos de dificuldades e por toda a dedicação, esta última muitas vezes excessiva. Foi você quem acreditou em mim desde o início lá em 2010, na monitoria da extinta Reeducação Funcional, você me acompanha em toda a minha jornada não só científica, mas pessoal. Aprendi contigo o que é ser orientador, aprendi a ser amigo, a ouvir, a “administrar” um grupo, a puxar a orelha quando tem que puxar, aprendi o que é fazer pesquisa. Nenhum obrigado vai ser capaz de medir o quanto sou grato a ti. Muito mais que um sentimento de um aluno e professor, tenho um carinho imenso, um respeito incomensurável, não digo de mãe e filho, mas carinho de irmão e amigo.

Ao meu co-orientador, Marcelo Cairrão, obrigado por aceitar meu convite e por dividir experiências comigo, principalmente de eletroencefalografia. Sempre com entusiasmo e disponibilidade em ajudar. Serei eternamente grato por todos os seus conselhos, dicas e ensinamentos.

Aos amigos de infância, Paulo Vitor, João Vitor, Gustavo Amaral, Adriano Souto, Renato Félix, e tantos outros, obrigado por fazerem da minha vida uma constante “brincadeira”, pela adolescência repleta de alegria e por permanecerem junto a mim o longo de todos estes anos, torcendo e vibrando em todas as nossas conquistas. Somos uma família que espero nunca se afastar, por nenhum problema que possa existir.

Aos queridos fisioterapeutas da turma 75 da UFPE, em especial Amanda Estelita, Evelyn Siqueira, Marina Bessi, Rafael Xavier, Talita Lins, Viviane Guedes, Renata Janaina e Catarina Rattes, pelos melhores anos de faculdade e pela amizade sincera que cultivo até hoje e espero levar para onde for, pelo tempo que for.

Aos meus amigos/irmãos, Camilla Bello, a maguinha, e a Marcelo Tiberius, o papafigo, nossa amizade é a prova que o acaso nos revela belas surpresas e que nenhuma

barreira é capaz de nos afastar, nem mesmo brigas adolescentes, distância, ou até mesmo ausência no casamento. Amo vocês sempre e para sempre.

À família LANA, nestes últimos anos, vocês fizeram o meu dia-a-dia ser doce e alegre e o LANA ser minha 2ª ou 1ª casa. Seria injusto em citar nomes, pois certamente esqueceria de alguns dos que passaram pela minha vida, durante minha estrada no LANA, agradeço a todos, IC's e pós graduandos, desde a época da graduação até agora. Obrigado à Lorena, e Camilla Boudoux pela ajuda durante o mestrado, eu também não estaria aqui sem vocês. Agradeço mais que especialmente à Adriana Baltar, por todas as qualidades que todos sabemos que ela tem, que são inúmeras, e a Deborah Marques, construímos nossa amizade no início e estamos juntos até agora, apenas nós três, desde o princípio, muito obrigado meninas. Não posso deixar de falar das amizades que construir no LANA que espero levar para toda a vida, além das pessoas já citadas, principalmente Marina Mello e Priscila Borba, que mesmo morando em SP, continua presente em minha vida. Ao falar do LANA, não posso deixar de falar de duas pessoas mais que especiais que estiveram ao meu lado no doutorado.

À minha querida companheira de labuta, minha “chefinha”, a IC mais dedicada (perdão aos demais), orientanda, amiga, braço direito, e tantas outras qualidades que posso escrever sobre Amanda Tiné, a famosa Amandinha. Quando falo que não estaria aqui sem sua ajuda, espero que saiba que é de coração, pois nos momentos que precisei estar mais distante, você segurou toda a barra com maestria. Você tem qualidades que certamente se sobressairão em qualquer caminho que você venha a traçar. Confiança e gratidão são as melhores palavras que posso resumir o sentimento por você, só a gente sabe os perrengues que passamos nesse trabalho, mas conseguimos chegar até aqui, muito graças a você, minha maior gratidão em fazer parte da tua vida e que você tenha feito parte dessa história, com papel de destaque, diga-se de passagem. Gratidão Amandinha.

Ainda falando do LANA, não posso deixar de falar, por último, mas o mais importante, do maior presente que ganhei no meu doutorado, mesmo que burlando as regras do jogo. O doutorado no LANA me lembrou, mais uma vez, que nem só de pesquisa e métodos vive o home, o LANA me deu de presente o grande amor da minha vida, Marina Berenguer, que eu tive o prazer e privilégio de conhecer no doutorado, ainda tímida no início, mas agora, mestranda em fisioterapia. Hoje, muito mais do que qualquer título, você é minha noiva, meu melhor bom dia, minha razão de nunca desistir, de sempre tentar ser o melhor que posso ser. Você consegue tirar meu melhor sorriso, e mesmo em todos os momentos difíceis que passamos juntos, ou separados (por um oceano), eu sempre pude

contar com seu amor, seu companheirismo. Muito além do que apenas amor, você é minha amiga, companheira, que vamos juntar nossas escovas (de fato e de direito) este ano. Espero viver muitos momentos gratificantes como este ao teu lado. Te amo meu amor, obrigado por estar presente nesses meus 4 anos de luta, e ter aceitado estar presente em todo o resto da minha vida.

Aos mestres que tive ao longo da minha vida, obrigada pelos conhecimentos transmitidos com tanto amor e carinho, talvez por isso tenha escolhido a carreira acadêmica para minha vida. Especialmente ao Prof. Alberto Galvão, que vem nos gerenciando, coordenando e apoiando na ausência da chefe, maior admiração pelo senhor e pela sua história e a Prof. Graça Araújo, sempre presente, preocupada, humana, amiga pela qual tenho o maior respeito e terei o prazer e privilégio, de dividir uma disciplina com ela, ao menos por este semestre, como professor substituto. Gratidão aos mestres.

À professora Luciana Valença e ao professor Nivaldo Vasconcelos, obrigado pelas sugestões e críticas construtivas.

A todos os funcionários do Departamento de Fisioterapia da UFPE e da Pós Neuro. À coordenação da pós, representada hoje pela professora Sandra Lopes, e anteriormente pelo professor Marcelo Valença, que sempre entenderam e contribuíram para esta formação, muita gratidão e admiração por vocês.

Aos voluntários desta pesquisa, sem vocês ela não teria se concretizado. A todos que um dia passaram na minha vida e por motivos mil não permaneceram, tenham certeza que de algum forma vocês me fizeram ser uma pessoa melhor.

Aos órgãos de fomento, FACEPE por me conceder uma bolsa de estudo que custeou minhas despesas ao longo do doutorado e CNPq, por custear minha ida, mesmo que frustrada, ao doutorado sanduíche para na Alemanha.

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (*tDCS*; do inglês: *transcranial direct current stimulation*) é uma ferramenta de interesse significativo no tratamento da migrânea, no entanto não há consenso sobre o protocolo ideal de *tDCS* para a prevenção das crises e redução da dor. O presente estudo foi dividido em duas etapas. Inicialmente, um estudo transversal foi conduzido para comparar a densidade espectral de potência (PSD) da banda alfa medida através da eletroencefalografia do lobo occipital de 25 migranosos (com e sem aura; no período entre as crises) com a de 10 indivíduos saudáveis. Em seguida, um ensaio clínico piloto, randomizado, controlado e duplo cego foi conduzido com 21 migranosos para observar o comportamento da PSD após aplicação da *tDCS*. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: experimental ($n=11$), submetido a 12 sessões de *tDCS* catódica sobre córtex visual primário (V1); e controle ($n=10$), submetido a 12 sessões de *tDCS sham*. A PSD foi registrada durante um protocolo de estimulação fótica intermitente. A segunda etapa do estudo foi um estudo *crossover*, *sham*-controlado, contrabalanceado e duplo-cego no qual 14 pacientes migranosos foram estimulados com sete montagens: (i) *tDCS* anódica no córtex motor primário esquerdo (M1); (ii) *tDCS* catódica em M1; (iii) *tDCS* anódica em V1; (iv) *tDCS* catódica em V1; (v) *tDCS* dupla – ânodo em M1 e cátodo em V1; (vi) *tDCS* dupla – cátodo em M1 e ânodo em V1; (vii) *tDCS sham*. As seguintes medidas foram realizadas antes e imediatamente após o fim das sessões: potencial evocado visual; potencial evocado motor (PEM) e limiar de fosfeno (LF). O estudo transversal mostrou um aumento da PSD da banda alfa no estado basal e uma redução durante a estimulação fótica nos pacientes migranosos, em comparação aos saudáveis. O ensaio clínico da primeira etapa do estudo revelou que *tDCS* catódica é capaz de reduzir a PSD da banda alfa basal em comparação ao baseline. Os resultados da segunda etapa do estudo confirmam a falta de habituação a estímulos repetitivos em pacientes migranosos e sugerem que a aplicação de *tDCS* anódica sobre V1 é eficiente em induzir o fenômeno de habituação nestes pacientes e a reduzir hiperexcitabilidade cortical medida pelo LF. Nenhuma montagem foi capaz de alterar o PEM. Em conclusão, os resultados apontam para diferenças na oscilação do ritmo da banda alfa entre indivíduos saudáveis e migranosos em estado basal e que a *tDCS* pode interferir na atividade elétrica cortical em migranosos. Em adição, a *tDCS* anódica em V1 é a montagem mais eficiente para induzir o fenômeno da habituação em migranosos.

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

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an interest significant tool for migraine treatment. However, there is no consensus on the best protocol of tDCS for prevention attack and pain reduction. The present study was divided into two steps. Firstly, a cross-sectional study was conducted to compare the power spectral density (PSD) of the alpha band, measured through an electroencephalography of occipital lobe in 25 migraineurs (with and without aura; inter-ictal period) with 10 healthy volunteers. Secondly, a pilot randomized clinical trial was carried on with 21 migraineurs, to observe PSD behavior after application of tDCS, randomly divided into: experimental (n = 11), submitted to 12 sessions of cathodal tDCS on primary visual cortex (V1); and control (n = 10), submitted to 12 sham tDCS sessions. The PSD was recorded in a repetitive light stimulation protocol. In a second step, a randomized, controlled, double-blinded crossover design (counterbalanced order) which 14 migraineurs was stimulated with seven experimental sessions: (i) anodal tDCS over left primary motor cortex (M1); (ii) cathodal tDCS over M1; (iii) anodal tDCS over primary visual cortex (V1); (iv) cathodal tDCS over V1; (v) double tDCS - anodal over M1 and cathodal over V1; (vi) double - cathodal tDCS over M1 and anodal over V1; (vii) tDCS sham. The following measures were performed before and immediately after the end of the sessions: visual evoked potential; motor evoked potential (MEP) and phosphene threshold (PT). The cross-sectional study showed an increase in PSD of alpha band on basal state and a reduction during light stimulation (LS) in migraine patients compared to healthy subjects. The clinical trial of the first step revealed that cathodal tDCS is able to reduce the PSD of alpha band when compared to baseline but not modulate functional responses of LS. The results of the second step confirm the lack of habituation to repetitive visual stimuli in migraineurs patients and suggest that the application of anodal tDCS over V1 is efficient to induce the habituation phenomena on these patients and decrease cortical hyperexcitability, measured by PT. Any montage was able to change the MEP. In conclusion, the results point to differences in the rhythm oscillation of alpha band between healthy subjects and migraineurs at resting state and during LS. Besides, that tDCS may interfere on cortical electrical activity in migraineurs at resting state. In addition, the anodal tDCS over V1 is the most efficient protocol to induce the phenomenon of habituation in migraineurs.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	<i>2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid</i>
cm ²	centímetros quadrados
Cz	vertex
EEG	eletroencefalografia
qEEG	eletroencefalografia quantitativa
TMS	estimulação magnética transcraniana (do inglês: <i>transcranial magnetic stimulation</i>)
sTMS	estimulação magnética transcraniana de pulso único
rTMS	estimulação magnética transcraniana repetitiva
tDCS	estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês: <i>transcranial direct current stimulation</i>)
Ex	Exemplo
<i>ICHD-III</i>	<i>International classification of headache disorders 3rd edition</i>
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LF	limiar de fosfeno
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
mA	Miliampére
Min	Minuto
M1	córtex motor primário
NMDA	N-metil D-Aspartato
OMS	Organização mundial de saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
V1	córtex visual
ECNI	Estimulação cerebral não-invasiva
PEV	Potencial evocado visual
IIC	Inibição intracortical
PS	Período silente
IHS	<i>International headache society</i>

dLGN	Núcleo geniculado dorsolateral
PEM	Potencial evocado motor
Hz	Hertz
Ms	Milisegundos
μ V	Microvolts
EVA	Escala visual analógica
HIT	<i>Headache impact test</i>
Midas	<i>Migraine disability assessment</i>
Cm	Centímetros
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CCS	Centro de Ciências da Saúde
J	Joule
s	Segundos
PID	Primeiro interósseo dorsal
LMR	Limiar motor de repouso
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão

LISTA DE TABELAS

Revisão de literatura

Tabela 1. Critérios de diagnóstico simplificado para migrânea com e sem aura – Adaptado de <i>ICHD-III</i> (versão beta).....	23
Tabela 2. Parâmetros da estimulação transcraniana por corrente contínua em estudos que a utilizaram no tratamento da migrânea.....	44

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de literatura

Figura 1. Principais tipos de córtex, com base principalmente nos diferentes números de camadas corticais aparentes nas seções histológicas	27
Figura 2. A mistura das vias, provenientes dos dois olhos até o córtex estriado	28
Figura 3. Representação esquemática do déficit de habituação na migrânea.....	30
Figura 4. Representação esquemática das variações hipotéticas do limiar para o ataque e para as respostas inibitória na migrânea.....	32
Figura 5. Desenho representativo de uma onda de potencial evocado visual.....	35
Figura 6. Representação esquemática da técnica.....	40
Figura 7. Experimentos clássicos mostrando os efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS).....	41
Figura 8. Alterações intraneuronais durante a indução da potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTD).....	42
Figura 9. Estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS).....	43

Métodos

Figura 10. Desenho da primeira etapa do estudo.....	51
Figura 11. Desenho esquemático do posicionamento dos eletrodos na estimulação transcraniana por corrente contínua.....	54
Figura 12. Avaliação do limiar do fosfeno.....	58
Figura 13. Padrão reverso (quadriculado preto e branco).....	59

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	17
1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1 Migrânea	23
2.2 Neurofisiologia da migrânea.....	25
2.3 Principais medidas de desfecho em migrânea.....	31
2.4 Tratamento da migrânea.....	38
3 HIPÓTESE DO ESTUDO	47
3.1 Hipótese da primeira etapa do estudo.....	47
3.2 Hipótese da segunda etapa do estudo.....	47
4 OBJETIVOS.....	48
4.1. Objetivo da primeira etapa do estudo	48
4.2. Objetivo da segunda etapa do estudo.....	48
5 MÉTODOS.....	49
5.1 Local e período do estudo	49
5.2 Aspectos éticos.....	49
5.3 População/amostra e critérios de elegibilidade.....	49
5.4 Delineamento metodológico	50
5.4.1 Primeira etapa do estudo.....	50
5.4.2 Segunda etapa do estudo	55
6 RESULTADOS	61
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICE A – TCLE	81
APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 1	87
APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 2	117

APRESENTAÇÃO

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

Os dados obtidos com este estudo e durante o período do doutorado resultaram em algumas contribuições científicas, como: (i) apresentação de um pôster no VI Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/ Setembro 2014); (ii) apresentação de um pôster no XXIII Simpósio sobre o cérebro da UFPE (Recife/Dezembro 2015) com trabalho premiado; (iii) apresentação de dois pôsteres apresentados no IV Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional – IV Cobrafin (Recife/Setembro 2016); (iii) apresentação de um pôster no VIII Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/ Setembro 2016), com trabalho premiado; (iii) apresentação de um pôster no IX Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/ Setembro 2017); (iv) apresentação de palestra intitulada “Estimulação Cerebral Não Invasiva no Tratamento da Migrânea” como convidado do I Simpósio de Fisioterapia Neurofuncional (Teresina/Julho 2017); (v) publicação da revisão

sistemática com meta-análise intitulada “*Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*” na revista *Headache* (Qualis A2 para Medicina II); (vi) publicação de um artigo original intitulado “*Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: a proof-of-concept clinical trial*” na revista *Journal of the Neurological Sciences* (qualis B1 para Medicina II).

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE para elaboração da tese, no presente exemplar os resultados são apresentados no formato de artigo original.

1 INTRODUÇÃO

Considerada uma doença crônica e multifatorial, a migrânea manifesta-se através de crises recorrentes de dores de cabeça, tipicamente pulsátil e unilateral (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, 2013). Ao promover inaptidão, a migrânea tem sido caracterizada por uma disfunção do sistema nervoso autônomo e intolerância aos estímulos sensoriais, visuais ou sonoros (FERRARI, 1998). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a migrânea é a 3ª doença mais prevalente no mundo (VOS *et al.*, 2013) e a sétima entre as causas específicas de incapacidade, considerando apenas a incapacidade durante a crise (STEINER ; STOVNER & BIRBECK, 2013).

As estratégias terapêuticas em caso de migrânea são baseadas principalmente em terapia medicamentosa. Com a ineficácia destas terapias para alguns tipos de pacientes, estudos recentes com a aplicação de técnicas de estimulação cerebral não invasiva (ECNI), tornaram-se de interesse significativo no tratamento da migrânea (LIPTON *et al.*, 2010). Alguns autores vêm demonstrando a eficácia, nas variáveis clínicas (frequência, número de crises e ingesta de medicamentos), da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS; do inglês: *transcranial direct current stimulation*) quando aplicada sobre o córtex visual primário (V1) (ANTAL *et al.*, 2011; VIGANO *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2015) ou sobre o córtex motor primário (M1), especificamente sobre a área de representação cortical do membro superior (AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012). A escolha do local de estimulação tem sido relacionada a teoria fisiopatológica assumida para a migrânea, que não é ainda completamente elucidada e diverge entre os estudiosos.

De um lado, um desequilíbrio entre os mecanismos intracorticais, inibitórios e excitatórios vem sendo descrito como um importante fator na fisiopatologia da migrânea

(BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009). Brighina e colaboradores (2005) utilizando a estimulação magnética transcraniana (TMS; do inglês: *transcranial magnetic stimulation*) de pulso pareado (ppTMS) encontraram uma redução dos valores basais da medida inibição intracortical (IIC) em M1 em pacientes com migrânea, junto a uma resposta paradoxal facilitatória após um protocolo de estimulação inibitória. Além disso, outras evidências do déficit de inibição intracortical em M1, medido através do período silente, foram demonstradas em pacientes com migrânea (AURORA ; AL-SAYEED & WELCH, 1999; WERHAHN *et al.*, 2000; CURRA *et al.*, 2007). O período silente, é uma medida de inibição cortical e espinal que depende, principalmente, da atividade dos circuitos GABAérgicos (GROPPA *et al.*, 2012).

De outro lado, a literatura vem suportando o conceito de hiperresponsividade do córtex migranoso, que tem sido observado nas respostas corticais a todas as modalidades de estímulos sensoriais repetidos, com exceção dos olfativos (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2007; COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009; VIGANO *et al.*, 2013). O processamento anormal das informações sensoriais tem sido observado, em particular, através de testes neurofisiológicos em V1 (*i.e.* potencial evocado visual). No período inter-ictal, uma diminuição da resposta para um baixo número de estímulos é seguida de um aumento da amplitude durante a estimulação prolongada (*i.e.* potenciação), contrastando com o comportamento em indivíduos saudáveis, que se caracteriza por uma queda de amplitude das respostas (*i.e.* fenômeno de habituação) (COPPOLLA *et al.*, 2015).

Estudos com eletroencefalografia quantitativa (qEEG), através da análise por espectros de frequência, também têm contribuído para o entendimento da atividade do cérebro migranoso (BJØRK & SAND, 2008; BJØRK *et al.*, 2009a; BJØRK *et al.*, 2009; BJØRK *et al.*, 2011). Particularmente, a análise do ritmo alfa (4-18Hz) tem sido alvo dos estudos clínicos e eletrofisiológicos de indivíduos migranosos (BABILONI *et al.*, 2006; BJØRK *et*

al., 2009; DE TOMMASO *et al.*, 2011). Estudos prévios demonstraram que a atividade da banda alfa difere entre migranosos e saudáveis tanto em repouso (O'HARE ; MENCHINELLI & DURRANT, 2018), quanto durante a estimulação fótica intermitente (DE TOMMASO *et al.*, 2007; MENDONCA-DE-SOUZA *et al.*, 2012; DE TOMMASO *et al.*, 2013). Adicionalmente, sabe-se que uma maior amplitude da atividade oscilatória alfa está associada à piora da transferência de informações através das vias tálamo-corticais (PFURTSCHELLER & LOPES DA SILVA, 1999). Neste contexto, a análise da densidade espectral de potência (PSD) da banda alfa pode ajudar na compreensão da fisiopatologia da doença.

Baseado na teoria do desequilíbrio entre os mecanismos intracorticais, inibitórios e excitatórios, Auvichayapat e colaboradores (2012) utilizaram tDCS anódica sobre a área de representação cortical da mão (C3; de acordo com sistema 10-20 de marcação- (JASPER, 1958) e investigaram seus efeitos clínicos. Este estudo baseou-se em experimentos anteriores utilizando estimulação excitatória em M1 para o tratamento da dor, nos quais observaram que o efeito analgésico produzido pela estimulação do córtex motor, poderia ser devido a restauração do processamento cortical inibitório (LEFAUCHEUR *et al.*, 2006; LEFAUCHEUR, 2016; MOISSET ; DE ANDRADE & BOUHASSIRA, 2016; LEFAUCHEUR *et al.*, 2017).

No contexto da teoria da hiperresponsividade do córtex migranoso, Viganò e colaboradores (2013) aplicaram a tDCS anódica em V1 de pacientes com migrânea, a fim de aumentar as respostas iniciais para um pequeno número de estímulos, devido a sua inerente capacidade de aumentar a excitabilidade corticoespinal (NITSCHKE *et al.*, 2007) e verificaram seus efeitos clínicos. Este estudo baseou-se em experimentos prévios com estimulação magnética repetitiva (*rTMS*; do inglês: *repetitive transcranial magnetic stimulation*) de alta frequência, cujo efeito excitatório é semelhante à *tDCS* anódica. Os experimentos supracitados com *rTMS*, foram capazes de restaurar o fenômeno da habituação e a amplitude

inicial do potencial evocado visual (PEV) em pacientes com migrânea (BOHOTIN *et al.*, 2002; FUMAL *et al.*, 2006). Ainda de acordo com o mesmo princípio neurofisiológico, mas buscando diminuir a responsividade aos estímulos sensoriais, Antal e colaboradores (2011) e Rocha e colaboradores (2015) aplicaram tDCS catódica, devido a sua capacidade de diminuir a excitabilidade corticoespinal (NITSCHKE *et al.*, 2007) e investigaram sua eficácia para o tratamento profilático de pacientes com migrânea. Apesar das respostas fisiológicas a tDCS anódica e catódica serem distintas, os estudos revelaram melhora clínica em ambos grupos experimentais ao aplicar tDCS sobre V1 (ANTAL *et al.*, 2011; VIGANO *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2015). No entanto, não existem estudos que investigaram os efeitos da tDCS sobre a banda alfa em indivíduos com migrânea. Além disso, com a incerteza de qual melhor circuito cerebral deve-se modular e a consequente falta de uniformidade de um protocolo de estimulação para o tratamento profilático da migrânea, devido a incerteza da fisiopatologia da doença, o presente estudo foi dividido em duas etapas.

Na primeira, foi proposto comparar a densidade espectral de potência (PSD) da banda alfa, em repouso e em resposta a estimulação visual repetitiva, entre migranosos e controles saudáveis e observar os efeitos da tDCS catódica no ritmo alfa de pacientes migranosos. A consciência do ritmo banda-alfa, no repouso, durante a estimulação visual e após a modulação cortical induzida por tDCS, pode ajudar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no tratamento da migrânea por estimulação cerebral não invasiva no futuro. Na segunda etapa, foi proposto investigar qual o melhor protocolo de estimulação transcraniana por corrente contínua para normalizar o déficit de habituação e a eficiência dos circuitos corticais inibitórios de indivíduos com migrânea, em relação à área estimulada e a polaridade de corrente aplicada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Abaixo uma breve revisão sobre os principais temas abordados no estudo. Esta revisão resultou em uma revisão sistemática publicada na revista *Headache* (SHIRAHIGE *et al.* 2016).

2.1 Migrânea

A migrânea, também conhecida como enxaqueca, de acordo com a *International Headache Society (IHS)*, é classificada com uma cefaleia primária comum e incapacitante. De acordo com a terceira edição (versão beta) da *International Classification of Headache Disorders (ICHD-III, beta version – (2013))*, a migrânea tem seis subtipos, sendo os dois principais: migrânea sem *aura* (tabela 1.1), descrita como uma síndrome clínica caracterizada por episódios de dores de cabeça com características específicas e sintomas associados; e migrânea com *aura* (tabela 1.2), caracterizada principalmente por sintomas focais neurológicos transitórios que usualmente precedem ou ocorrem durante a crise de dor de cabeça. Além disso, alguns pacientes referem presença da *aura* como um sintoma premonitório das crises, ocorrendo horas ou dias antes da dor de cabeça.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico simplificado para migrânea com e sem *aura* – Adaptado de *ICHD-III* (versão beta).

1.1. Migrânea sem <i>aura</i>	1.2. Migrânea com <i>aura</i>
A. PELO MENOS 5 CRISES PREENCHENDO OS CRITÉRIOS DE B A D. B. CEFALeia DURANDO DE 4 A 72 HORAS (SEM OU COM TRATAMENTO INEFICAZ) C. A CEFALeia PREENCHE AO MENOS DUAS DAS SEGUINTEs 1. LOCALIZAÇÃO UNILATERAL 2. CARÁTER PULSÁTIL 3. INTENSIDADE MODERADA OU FORTE 4. EXACERBADA POR OU LEVANDO O	A. PELO MENOS 2 CRISES PREENCHENDO O CRITÉRIO B E C. B. UM OU MAIS DOS SEGUINTEs SINTOMAS DA AURA TOTALMENTE REVERSÍVEIS: 1. VISUAL 2. SENSORIAL 3. FALA E/OU LINGUAGEM 4. MOTOR 5. TRONCO CEREBRAL 6. RETINIANO C. NÃO MELHOR EXPLICADA POR OUTRO

INDIVÍDUO A EVITAR ATIVIDADES FÍSICAS ROTINEIRAS	DIAGNÓSTICO DA <i>ICHD-III</i> E O ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO DEVE SER EXCLUÍDO.
D. DURANTE A CEFALeia, PELO MENOS UM DOS SEGUINTEs:	
1. NÁUSEA E/OU VÔMITOS	
2. FOTOFOBIA E FONOFOBIA	
•	
E. NÃO MELHOR EXPLICADA POR OUTRO	
DIAGNÓSTICO DA <i>ICHD-III</i>	

ICHD-III – The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version)

O ciclo da migrânea é dividido em fase, de acordo com o momento de cada crise. A fase pré-ictal e pós-ictal é descrita como o período que antecede e sucede, respectivamente, a crise de 36 a 72 horas. Já a fase ictal é descrita como o momento durante a crise de migrânea e a inter-ictal é o período entre as crises (BJØRK *et al.*, 2009b).

- DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com o *Global Burden of Disease Survey (2013)*, a migrânea foi ranqueada como a 3ª doença mais prevalente no mundo, e vem sendo descrita como a oitava doença mais incapacitante no mundo, em 2010. No Brasil, Queiroz e colaboradores (2015) encontraram 6 estudos epidemiológicos publicados sobre a cefaleia no Brasil. Neste estudo, foi relatada a média da prevalência da migrânea de 15,8%, sendo maior em mulheres do que em homens (QUEIROZ & SILVA JUNIOR, 2015), que pode estar relacionado diretamente ao desequilíbrio hormonal (ARUMUGAM & PARTHASARATHY, 2015).

Berra e colaboradores (2015) observaram uma perda média de 35 dias de escola/trabalho por ano na população estudada devido às crises de migrânea. Além do alto impacto da doença, a migrânea vem sendo descrita como um importante fator de risco para depressão incidente (RIST *et al.*, 2013) e acidente vascular encefálico isquêmico (ETMINAN *et al.*, 2005). Com isso, esses estudos reforçam a necessidade de propor métodos de

tratamento profiláticos mais eficazes da migrânea, reduzindo assim o seu alto impacto social e econômico.

2.2 Neurofisiologia da migrânea

Para uma melhor compreensão dos mecanismos neurofisiológicos relacionados a migrânea, faz necessária uma melhor compreensão da anatomofisiologia do córtex cerebral.

- ANATOMOFISIOLOGIA DO CÓRTEX CEREBRAL

O córtex cerebral (substância cinza sobre os hemisférios) é subdividido em regiões. Certas regiões corticais cujas funções são mais simples, são denominadas áreas primárias. Estas incluem áreas que recebem diretamente entrada sensorial (visão, audição, sensação somática) ou diretamente envolvidas na produção de movimentos dos membros ou dos olhos (SWENSON, 2006).

O neocórtex tem sido descrito como a maior parte do córtex cerebral, dividido estruturalmente em seis camadas (I – VI; superficial – profundo) (DOUGLAS & MARTIN, 2004). Cada camada cortical contém neurônios de diferentes formas, tamanhos e densidade, bem como diferentes organizações de fibras nervosas (SWENSON, 2006). A camada molecular (camada I), contém poucos neurônios e juntamente com a camada granular externa (camada II) e a camada piramidal externa (camada III), formam a camada funcional Supragranular. A camada granular interna (camada IV) recebe conexões tálamo-corticais e as envia para outras camadas corticais (MORGENSTERN ; BOURG & PETREANU, 2016). As camadas V (piramidal interna) e VI (multiforme ou fusiforme), formam a camada funcional infragranular e ligam as áreas corticais principalmente as estruturas subcorticais (SWENSON, 2006).

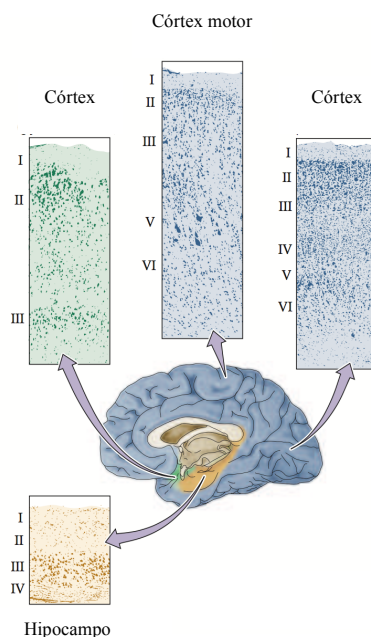
A neurociência moderna enfatiza o princípio de que a percepção humana é determinada pelas propriedades dos circuitos cerebrais (WANDELL ; DUMOULIN &

BREWER, 2007). Cada área cortical contém uma matriz ricamente interconectada de diversos tipos de células, cujos padrões de conectividade subjazem a capacidade do córtex de extrair características sensoriais. Os circuitos de diferentes regiões corticais e espécies compartilham pontos comuns em seus tipos de células constituintes, suas propriedades intrínsecas e a incidência e propriedades das conexões sinápticas entre eles (DOUGLAS & MARTIN, 2004; THOMSON & LAMY, 2007).

Os neurônios corticais dividem-se em duas grandes classes. As células principais são neurônios que usam o glutamato como neurotransmissor excitatório. Normalmente com um formato piramidal, essas células respondem seletivamente a características específicas do estímulo sensorial e contatam alvos locais e distantes através de amplas projeções axonais. As células principais compreendem aproximadamente 80% dos neurônios corticais em roedores e caem em múltiplas classes distribuídas através e dentro de camadas corticais. Os demais neurônios, aproximadamente 20% são interneurônios que liberam o neurotransmissor inibitório γ -aminobutírico ácido (GABA) e fazem principalmente conexões locais (HARRIS & MRSIC-FLOGEL, 2013).

Estudos em animais demonstraram que as maiores densidades de células e neurônios são encontradas no córtex visual primário e o córtex motor parece ter baixas densidades de neurônio em comparação com outras áreas do córtex (COLLINS *et al.*, 2010; YOUNG ; COLLINS & KAAS, 2013). Além disso, tem sido amplamente referenciado para explicar fenômenos anatômicos e fisiológicos, que o neocórtex possui uma estrutura de seis camadas, como demonstrado na figura 1 (DOUGLAS & MARTIN, 2004).

Figura 1. Principais tipos de córtex, com base principalmente nos diferentes números de camadas corticais aparentes nas seções histológicas



Adaptado de (PURVES *et al.*, 2014)

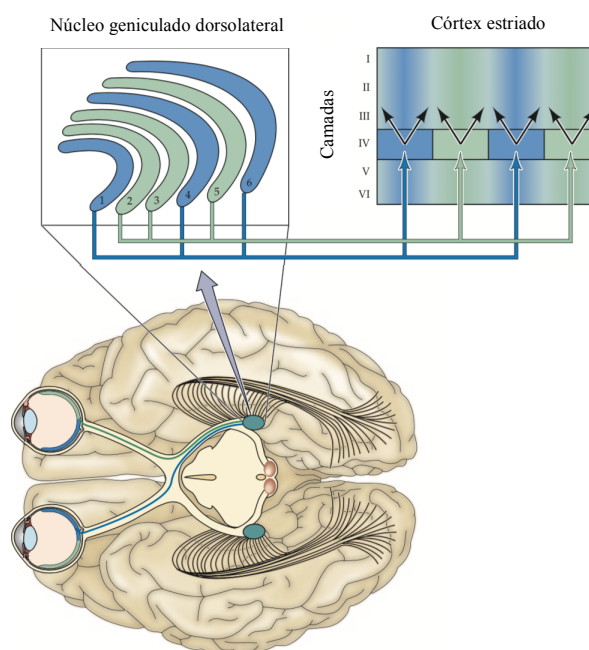
De um lado, temos vários estudos que encontram altas proporções de células na camada 4 do córtex visual primário, que possuem GABA como principal neurotransmissor (SKANGIEL-KRAMSKA, 1988). Por outro lado, o córtex motor primário, que possui principalmente neurotransmissão glutamatérgica (ANTAL ; NITSCHKE & PAULUS, 2006), tem uma camada IV escassa e uma camada V particularmente grande (SADOWSKI, 2008).

Todas as áreas do neocórtex recebem entrada aferente e enviam projeções eferentes para núcleos talâmicos específicos. Sabe-se que com exceção do sistema olfativo, a informação sensorial da periferia é processada primeiro no tálamo antes de atingir o córtex cerebral. Embora o processamento talâmico pré-cortical seja uma característica fundamental dos sistemas sensoriais, seu papel no processamento sensorial é muitas vezes subestimado (USREY & ALITTO, 2015).

A integração das informações sensoriais que chegam do tálamo aos córtices sensoriais primários tem sido um dos mais estudados modelos corticais (REID, 2012). No córtex visual

primário (V1), as entradas ascendentes tálamo-corticais ascendem do núcleo geniculado dorsolateral (dLGN) e inervam preferencialmente os neurônios da camada IV (MORGENSTERN ; BOURG & PETREANU, 2016). A figura 2 representa as vias provenientes da retina, passando pelo tálamo, até o córtex visual primário.

Figura 2. A mistura das vias, provenientes dos dois olhos até o córtex estriado.



Adaptado de (PURVES *et al.*, 2014)

- FISIOPATOLOGIA DA MIGRÂNEA

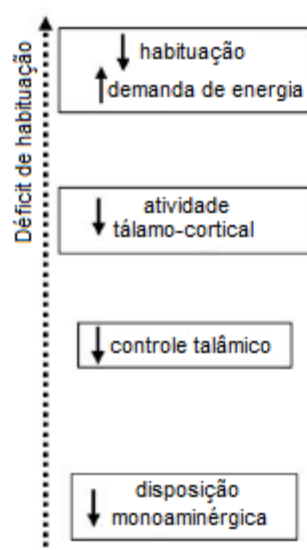
A migrânea é um transtorno complexo associado a anormalidades funcionais e estruturais cerebrais envolvidas no processamento da informação. Os achados fisiopatológicos têm identificado uma série de alvos cerebrais que são passíveis de modificação seletiva (COPPOLA *et al.*, 2015). Achados neurofisiológicos demonstram que há mudanças significativas no nível de excitabilidade cortical precedendo o início da cefaleia (SAND *et al.*, 2008; SINIATCHKIN *et al.*, 2009; COSENTINO *et al.*, 2014). Cosentino, Fierro e Brighina (2014) afirmaram que a depender do método utilizado para testar a excitabilidade cortical, o cérebro migranoso pode apresentar características fisiopatológicas distintas.

O estudo da excitabilidade do córtex visual através do uso da TMS tem revelado tanto uma hipoexcitabilidade (BOHOTIN *et al.*, 2002; BOHOTIN *et al.*, 2003a), quanto uma hiperexcitabilidade (AURORA *et al.*, 1998b; GERWIG *et al.*, 2005). A fim de avaliar sistematicamente e criticamente a literatura acerca da atividade do córtex visual de migranosos, devido aos achados contraditórios, Brigo e colaboradores (2013) mostraram uma hiperexcitabilidade de V1 de pacientes com migrânea, o que poderia ser uma característica fisiopatológica da doença.

Similarmente ao conceito de hiperexcitabilidade no córtex visual primário, o conceito de hiperresponsividade vem ganhando destaque no estudo da fisiopatologia da migrânea (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2007). Alguns estudos vêm demonstrando que a amplitude inicial das respostas registradas através do potencial evocado visual (PEV) é reduzida em pacientes com migrânea e não em indivíduos saudáveis, que parece sugerir uma diminuição da pré-ativação cortical para um baixo número de estímulos sensoriais repetidos (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2007; COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009; COPPOLA *et al.*, 2015). O fenômeno de habituação do PEV, *i.e.* diminuição de resposta comportamental resultante de estimulações repetidas (GROVES & THOMPSON, 1970), vem demonstrando ser negativamente correlacionada e conseqüentemente dependente do nível de pré-ativação cortical, tanto em indivíduos saudáveis quanto em migranosos (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009).

As evidências mais relevantes dos estudos com potenciais evocados em pacientes com migrânea têm mostrado um déficit de habituação a estímulos sensoriais repetitivos relacionado a diminuição do controle talâmico, levando a crer que o déficit de habituação poderia ser um marcador biológico da migrânea (Figura 3) - (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009; COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009).

Figura 3. Representação esquemática do déficit de habituação na migrânea



Adaptado de Coppola e colaboradores (2009)

Os mecanismos que levam ao déficit de habituação em migranosos ainda não são completamente esclarecidos (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009). Schoenen e colaboradores (2003) hipotetizaram que a redução do nível de pré-ativação cortical, provavelmente seguido por um déficit de transmissão serotoninérgica, poderia ser responsável por esse déficit.

Sugere-se que a deficiência dos circuitos inibitórios intracorticais poderia ser a causa do déficit de habituação, destacando assim o papel da redução da inibição intracortical na fisiopatologia da migrânea (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009). Uma reduzida atividade tálamo-cortical poderia explicar a ineficiência dos circuitos corticais inibitórios através da diminuição da inibição contralateral (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009).

2.3 Principais medidas de desfecho em migrânea

As alterações neurofisiológicas na migrânea podem ser mensuradas com a utilização da estimulação magnética transcraniana (TMS) e do eletroencefalograma (EEG), através da investigação tanto do córtex motor quanto do visual (AURORA & WILKINSON, 2007).

- EXCITABILIDADE DO CÓRTEX MOTOR

A avaliação pode ser realizada através da TMS de pulso único, medindo a amplitude (pico-a-pico) do potencial evocado motor (PEM), refletindo tanto a integridade, quanto a excitabilidade do trato corticoespinal (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003), e de pulso pareado, que é capaz de medir a conectividade dos circuitos inibitórios e facilitatórios, mediados por GABA e glutamato respectivamente (PARKER *et al.*, 2016).

Com as crescentes evidências de dor relacionada com a plasticidade das áreas sensório-motoras do cérebro, inclusive o córtex motor (BRIGHINA *et al.*, 2004; BRIGHINA *et al.*, 2005; COSENTINO *et al.*, 2014), tem aumentado o interesse da avaliação dessas áreas em pacientes migranosos, pois essas alterações da excitabilidade do córtex motor podem apontar para a cronicidade do quadro doloroso (PARKER *et al.*, 2016).

Cosentino e colaboradores (2014) investigaram as mudanças da excitabilidade do córtex motor, através da amplitude do PEM nas diferentes fases do ciclo da migrânea, bem como essas mudanças entre pacientes com migrânea e indivíduos saudáveis. Os achados deste estudo sugerem que as mudanças de excitabilidade estão relacionados com a fase do ciclo da migrânea, bem como a recorrência de crises e pode envolver o processo de cronificação da doença (Figura 4).

Figura 4. Representação esquemática das variações hipotéticas do limiar para o ataque e para as respostas inibitória na migração. O limiar de enxaqueca (linha a tracejado) é considerada como um nível crítico de ativação cortical que desencadeia as crises. O limiar para respostas inibitórias (linha sólida) corresponde ao nível de ativação cortical necessária para induzir respostas inibitórias homeostáticas aos estímulos excitatórios que atuam como gatilhos. A altura dos triângulos representa a extensão da resposta cortical a estímulos endógenos ou exógenos (gatilhos) capaz de aumentar a atividade cortical em diferentes subgrupos de pacientes e em indivíduos saudáveis.

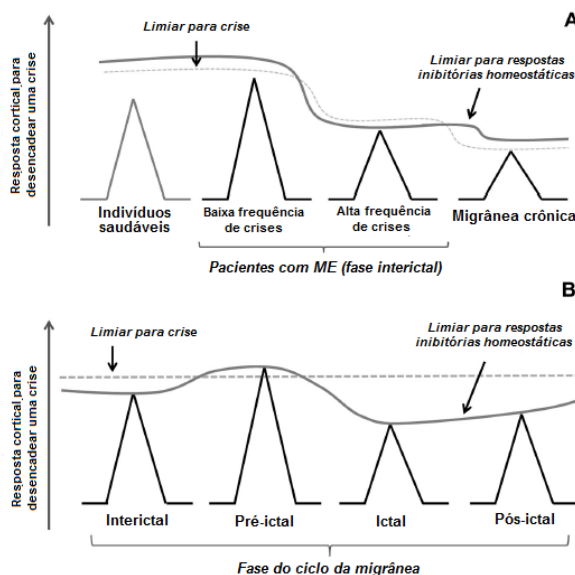


Figura adaptada de Cosentino e colaboradores (2014)

Estudos neurofisiológicos em pacientes migranosos também tem estudado a integridade dos circuitos intracorticais inibitórios e facilitatórios através da estimulação magnética de pulso-pareado (pp-TMS) (AFRA *et al.*, 1998b; BRIGHINA *et al.*, 2005). Através de um estímulo condicionante sublimiar, seguido por um estímulo teste supralimiar, a pp-TMS é capaz de ativar circuitos intracorticais, através do ajuste entre os intervalos inter-estímulos: (i) intervalo inter-estímulo de 1-6 milissegundos, caracteriza uma avaliação da inibição intracortical; (ii) intervalo de 10 e 15 ms caracteriza a avaliação da facilitação intracortical (KUJIRAI *et al.*, 1993).

No entanto, apesar das evidências parecerem consistentes, Parker e colaboradores (2016), em uma meta-análise falharam em encontrar uma alteração da excitabilidade do córtex motor de indivíduos com migração. Os resultados desta meta-análise mostram que há

uma evidência de uma desinibição do córtex motor em população com dor crônica, sugestivos de um rompimento da inibição intracortical mediada por GABA.

- EXCITABILIDADE DO CÓRTEX VISUAL

Através da TMS de pulso único é possível verificar a excitabilidade do córtex visual medindo o limiar de fosfeno (LF), definido como a menor intensidade de saída do estimulador capaz de evocar fosfeno (BRIGO *et al.*, 2013). Fosfeno é definido como um fenômeno cintilante, *flashes* de curta duração ou linhas no centro do campo visual (BOHOTIN *et al.*, 2003a; MERABET ; THEORET & PASCUAL-LEONE, 2003). Maiores valores de LF indicam uma hipoexcitabilidade cortical, ao passo que menores valores indicam uma hiperexcitabilidade cortical.

Recentemente, diversos estudos a fim de estudar a excitabilidade do córtex visual, realizaram a medida do LF como uma tentativa de compreender a fisiopatologia da migrânea e assim traçar protocolos terapêuticos mais eficazes. Apesar da utilização crescente dessa ferramenta de avaliação em pacientes com migrânea, as metodologias empregadas ainda são heterogêneas, levando a resultados contraditórios. Alguns resultados mostram uma hiperexcitabilidade cortical de indivíduos migranosos, quando comparados com indivíduos saudáveis (AURORA *et al.*, 1998a; BATTELLI ; BLACK & WRAY, 2002; YOUNG *et al.*, 2004; GERWIG *et al.*, 2005; GUNAYDIN *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2015), enquanto que também foi reportado uma hipoexcitabilidade (BOHOTIN *et al.*, 2003b) ou até mesmo uma ausência de evidência da diferença da excitabilidade migranosa quando comparada a indivíduos saudáveis (AFRA *et al.*, 1998b).

Brigo e colaboradores (2013) mostraram que uma maior prevalência de fosfeno, foi encontrada quando utilizado bobina circular, em comparação com a bobina em forma de oito (BRIGO *et al.*, 2013). Além disso, este estudo revelou uma hiperexcitabilidade cortical de

indivíduos com migrânea com *aura* quando comparados a indivíduos saudáveis. No entanto, estes resultados devem ser considerados com cautela, devido à alta heterogeneidade entre os estudos, provavelmente refletido pela heterogeneidade das características clínicas e metodológicas dos estudos incluídos na meta-análise.

- CONEXÕES INIBITÓRIAS

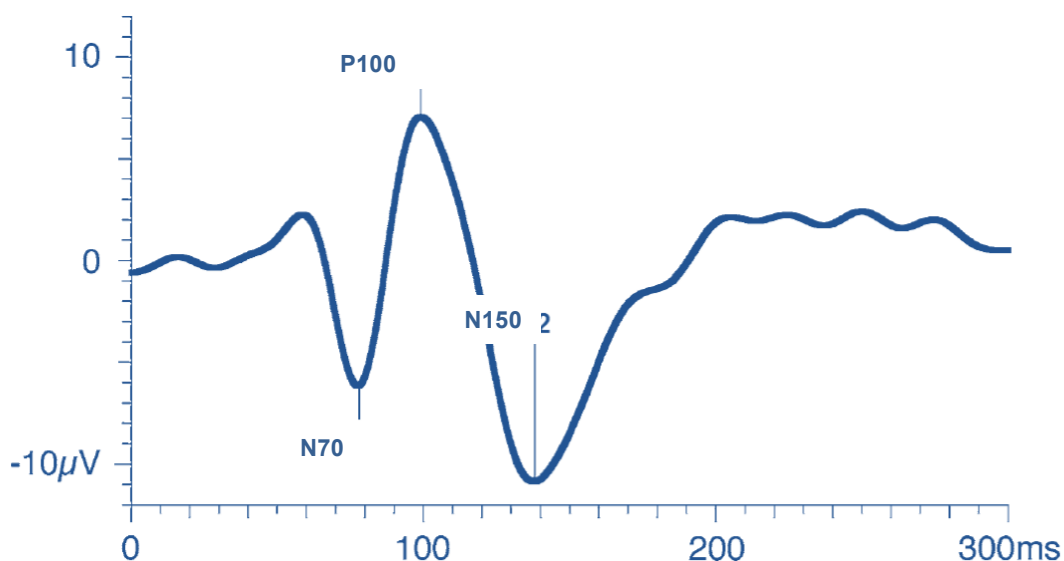
As conexões inibitórias podem ser mensuradas através da amplitude do potencial evocado visual (PEV), no qual refere-se a potenciais elétricos iniciados por breves estímulos visuais. Como o córtex visual é ativado principalmente pelo campo visual central, PEV's dependem da integridade funcional da via visual, incluindo o olho, retina, nervo óptico, radiação óptica e córtex visual (ODOM *et al.*, 2010). Para a realização adequada do exame de PEV, alguns fatores devem ser considerados. A fim de padronizar a aquisição do teste, Magis e colaboradores (2007) definiram alguns critérios a serem seguidos para otimizar os testes em migranosos, tais como:

- Os estímulos visuais em um padrão quadriculado, preto e branco, alternado a uma frequência fixa (conhecidos como estimulação por padrão reverso).
- Frequência de estimulação de 3,1 Hz.
- Época de análise de 250 ms.
- Usualmente utilizar 5 ou 6 blocos com 50-100 estímulos visuais em cada bloco.

Para a avaliação da habituação, deve-se avaliar a diferença de potencial pico-a-pico entre os componentes, N1-P1 e P1-N2 ao longo de todo o período de estimulação visual. Para análise dos dados adquiridos deve-se considerar os pontos das ondas de acordo com a latência. O primeiro é o componente N70, ou N1, que é o ponto mais negativo ocorrendo entre as latências de 60-90 ms após o estímulo visual. O segundo é o componente P100, ou P1, que é o ponto mais positivo ocorrendo entre as latências de 80-130 ms. O último, é o

componente N150, ou N2, que é o ponto mais negativo após o componente P100, ocorrendo entre as latências de 90-200 ms. Os componentes das ondas de PEV estão representados esquematicamente na figura 5.

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



Legenda: ms – milissegundos; μV – microvolts. Ilustração dos componentes N70, que ocorre entre as latências de 60-90 ms após o estímulo visual; P100, ocorrente entre as latências de 80-130 ms e N150, que se evidencia entre as latências de 90-200 ms, sempre após o componente P1. Fonte: adaptado de: Odom e colaboradores (2010).

Acredita-se que os componentes do PEV, P1-N1, representem a atividade elétrica da região referente ao córtex visual (CREEL, 2014), enquanto que o componente P1-N2 seja gerado por diversas regiões, principalmente pelo lobo parietal (DI RUSSO *et al.*, 2002). É considerado que houve a habituação, caso a amplitude de N1-P1 e P1-N2 diminua ao longo dos blocos de estimulação visual.

Estudos mostram que a amplitude inicial de PEV tende a ser menor na migrânea, especialmente sem aura, do que em indivíduos saudáveis (SCHOENEN *et al.*, 1995; AFRA *et al.*, 1998a; BOHOTIN *et al.*, 2002; FUMAL *et al.*, 2006; COPPOLA ; PIERELLI &

SCHOENEN, 2007). Além disso, os estudos mais relevantes evidenciaram que pacientes com enxaqueca apresentam comprometimento da habituação com estimulação sensorial repetida (BRIGHINA ; PALERMO & FIERRO, 2009).

- MEDIDAS ESPECTRAIS – EEG QUANTITATIVO

Técnicas de análise quantitativa de EEG têm sido amplamente utilizada nos estudos da migrânea (SAND, 2003; BJØRK & SAND, 2008; BJØRK *et al.*, 2009a). O EEG quantitativo (qEEG) é outro método para estimar indiretamente a excitabilidade cortical, durante o repouso (KLIMESCH ; SAUSENG & HANSLMAYR, 2007; SAUSENG *et al.*, 2009) ou durante a estimulação fótica (MENDONCA-DE-SOUZA *et al.*, 2012; DE TOMMASO *et al.*, 2013). Alguns estudos tem utilizado a medida da amplitude do potencial evocado visual, conforme tópico anterior (COPPOLA ; PIERELLI & SCHOENEN, 2009; COPPOLA *et al.*, 2013; VIGANO *et al.*, 2013), ao passo que outros tem analisado os espectros de frequência do EEG (BJØRK & SAND, 2008; BJØRK *et al.*, 2009a; BJØRK *et al.*, 2009b; BJØRK *et al.*, 2011).

As bandas de frequência mais comuns são: delta [0,5-4 Hz], teta [4-8 Hz], alfa/mu [8-14 Hz], beta [14-35 Hz] e gama [35-80 Hz] (MACKAY, 1997; CRONE ; KORZENIEWSKA & FRANASZCZUK, 2011). Novas técnicas matemáticas demonstraram claramente que a análise espectral descobriu muitos fenômenos interessantes relacionados à migrânea (MENDONCA-DE-SOUZA *et al.*, 2012). Alguns estudos têm sugerido que a atividade da onda alfa diferem entre migranosos e indivíduos saudáveis (ANGELINI *et al.*, 2004; DE TOMMASO *et al.*, 2005; BJØRK *et al.*, 2009b), ao passo que outros sugerem diferenças em beta (DE TOMMASO *et al.*, 2013) e em teta (BJØRK *et al.*, 2009a; BJØRK *et al.*, 2011; MENDONCA-DE-SOUZA *et al.*, 2012).

- MEDIDAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICAS EM MIGRÂNEA

Com o alto impacto da migrânea nos pacientes e as recorrentes faltas no trabalho/escola por ano, vários estudos visam investigar não só o efeito neurofisiológico dos tratamentos, como também os desfechos clínicos (SILBERSTEIN *et al.*, 2008). Para isso, algumas escalas foram desenvolvidas a fim de facilitar essas avaliações: (i) diário de cefaleia; (ii) escala visual analógica da dor (EVA); (iii) Midas (*migraine disability assessment*); e (iv) HIT-6 (*headache impact test*).

O diário de cefaleia consiste em um formulário a ser preenchido pelo paciente que vem sendo utilizado em vários ensaios clínicos, tanto para ajudar no diagnóstico quanto para acompanhar os efeitos do tratamento (TFELT - HANSEN *et al.*, 2000). O *guideline* para ensaios clínicos desenvolvido pelo subcomitê de ensaios clínicos da sociedade internacional de cefaleia (2000) sugere que o número de dias com migrânea, de acordo com o diário de cefaleia, seja utilizado como medida de desfecho primário. Além disso, sugere investigar a duração de cada crise de migrânea (em horas), o consumo de medicamentos abortivos utilizados durante o ensaio clínico e a intensidade da dor (TFELT - HANSEN *et al.*, 2000).

Além do diário de cefaleia, outra ferramenta para avaliar a intensidade dor é a escala visual analógica da dor (EVA). A EVA é um instrumento importante para verificar a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Além disso, com a maior variação na escala (1-10 cm), é mais provável encontrar a diferença clínica minimamente importante (três pontos na escala) para a percepção da adequação do controle da dor (LEE *et al.*, 2003).

Além das características das crises de migrânea, registradas através do diário de cefaleia, recomenda-se a investigação da incapacidade gerada pela cefaleia, bem como do impacto global ocasionado pelas crises de migrânea (TFELT - HANSEN *et al.*, 2000;

SILBERSTEIN *et al.*, 2008). Para tal, foram desenvolvidos dois questionários, o Midas e o HIT-6, respectivamente.

O Midas é um questionário composto por cinco itens criado para medir a incapacidade causada pela cefaleia num período de 3 meses (STEWART *et al.*, 1999). Este é um instrumento validado e reprodutível em vários países, e a sua versão em português pode ser utilizada para identificar casos severos de migrânea (FRAGOSO, 2002).

O HIT-6 é um questionário com seis itens desenvolvido para mensurar de forma global os impactos da dor de cabeça nas atividades de vida diária em indivíduos com migrânea crônica e episódica (YANG *et al.*, 2011). Trata-se de um instrumento válido e reprodutível para esta população e os seus resultados estão relacionados aos parâmetros clínicos da migrânea, como severidade e qualidade de vida (NACHIT - OUINEKH *et al.*, 2005; RENDAS-BAUM *et al.*, 2014).

2.4 Tratamento da migrânea

De acordo com a OMS (2011), os planos de tratamento para pacientes com migrânea são baseados principalmente na frequência das crises e gravidade dos sintomas. Um plano terapêutico abrangente inclui desde a, educação do paciente, como tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. A educação do paciente é importante para identificar gatilhos e assim poder minimizar a frequência das crises de migrânea.

- TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico mais comumente utilizado para as crises de migrânea consiste tanto no tratamento preventivo (e.g.: sumatriptana, mesilato de diidroergotamina), que destinam-se a reduzir a frequência das crises, gravidade e duração, quanto o tratamento abortivo (e.g.: triptanos, opióides), com a finalidade de aliviar a dor associada a uma crise e impedir a progressão da mesma (SILBERSTEIN *et al.*, 2007b).

Por sua conveniência e facilidade de uso, as terapias farmacológicas orais são conhecidas e preferidas por muitos pacientes (LIPTON & SILBERSTEIN, 2015). No entanto, o tratamento farmacológico tem se tornado alvo de preocupação, pois dados epidemiológicos sugerem que até 4% da população fazem uso excessivo de analgésicos ou de outros medicamentos para o tratamento da cefaleia (DIENER & LIMMROTH, 2004). O uso excessivo de qualquer classe de drogas sozinho ou combinado com analgésico usado no tratamento agudo de cefaleias primárias, especialmente migrânea, pode desenvolver cefaleia por uso excessivo de medicação (ABRAMS, 2013). Outros fatores negativos das terapias farmacológicas são: a variação da sua eficácia (SMITHERMAN *et al.*, 2011) e os efeitos colaterais (SILBERSTEIN *et al.*, 2007a). Com isso, tem aumentado a busca por estratégias terapêuticas não farmacológicas em caso de migrânea.

- TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO

Devido aos efeitos colaterais relacionados ao uso da terapia medicamentosa, algumas outras técnicas não farmacológicas que visam o tratamento tanto preventivo quanto abortivo são utilizadas no tratamento da enxaqueca. Na última década, as estimulações cerebrais não invasivas, utilizadas como método terapêutico tanto na fase aguda (CLARKE *et al.*, 2006; LIPTON *et al.*, 2010), quanto na preventiva da migrânea vem ganhando destaque (BRIGHINA *et al.*, 2004; TEEPKE *et al.*, 2010; ANTAL *et al.*, 2011; AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012; CONFORTO *et al.*, 2013; VIGANO *et al.*, 2013).

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (tDCS)

Dentre as técnicas de estimulações cerebrais não invasivas adotadas no tratamento profilático da migrânea, a tDCS tem apresentado resultados promissores.

CONCEITO E MODO DE APLICAÇÃO

A tDCS consiste em uma técnica de modulação cortical não invasiva, indolor, que através da aplicação de microcorrentes sobre o crânio é capaz de modular o desempenho de diferentes funções cerebrais (NITSCHKE & PAULUS, 2000; NITSCHKE & PAULUS, 2001; NITSCHKE *et al.*, 2008). Para que a tDCS seja administrada, eletrodos de superfície, compostos por borracha condutora de eletricidade, cobertos por uma esponja embebida em solução são posicionados sobre o escalpo (POREISZ *et al.*, 2007). Os eletrodos são conectados a um eletroestimulador e posicionados no escalpo para ajustes dos parâmetros de estimulação (Figura 6).

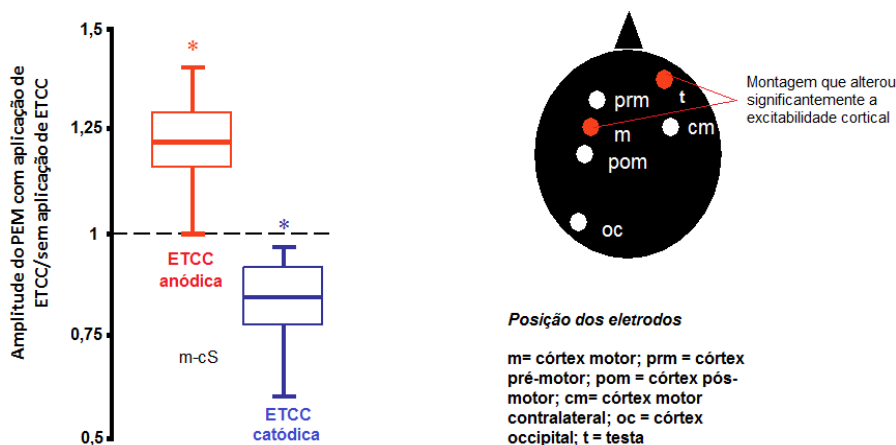
Figura 6. Representação esquemática da técnica



PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO

Como apresentado na figura 7, distintos efeitos sobre a excitabilidade cortical são observados após a tDCS. Os efeitos da tDCS são dependentes de alguns fatores, como: (i) polaridade de corrente aplicada, onde em geral, a tDCS anódica aumenta a excitabilidade cortical e a catódica diminui e (ii) área cortical a ser estimulada (NITSCHKE & PAULUS, 2000; NITSCHKE *et al.*, 2003a; NITSCHKE *et al.*, 2003b; NITSCHKE *et al.*, 2008).

Figura 7. Experimentos clássicos mostrando os efeitos da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (TDCS). **A-** efeitos da TDCS anódica e catódica no córtex motor primário sobre a excitabilidade cortical. PEM = potencial evocado motor. *Representa diferença significativa entre TDCS real e não estimulação. Fonte: adaptado de NITSCHKE & PAULUS, 2000.



A posição dos eletrodos no crânio do indivíduo depende da área cortical a qual se quer modular e o do efeito (excitatório ou inibitório) desejado. Para a localização da área estimulada tem sido empregado o sistema 10-20 de marcação (KLEM *et al.*, 1999). Em adição, o uso da estimulação magnética transcraniana (TMS) por pulso único, técnica capaz de localizar a área de representação cortical de músculos alvos, tem sido também largamente empregado de forma confiável para identificação do córtex motor primário (GROPPA *et al.*, 2012).

MECANISMOS DE AÇÃO DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO

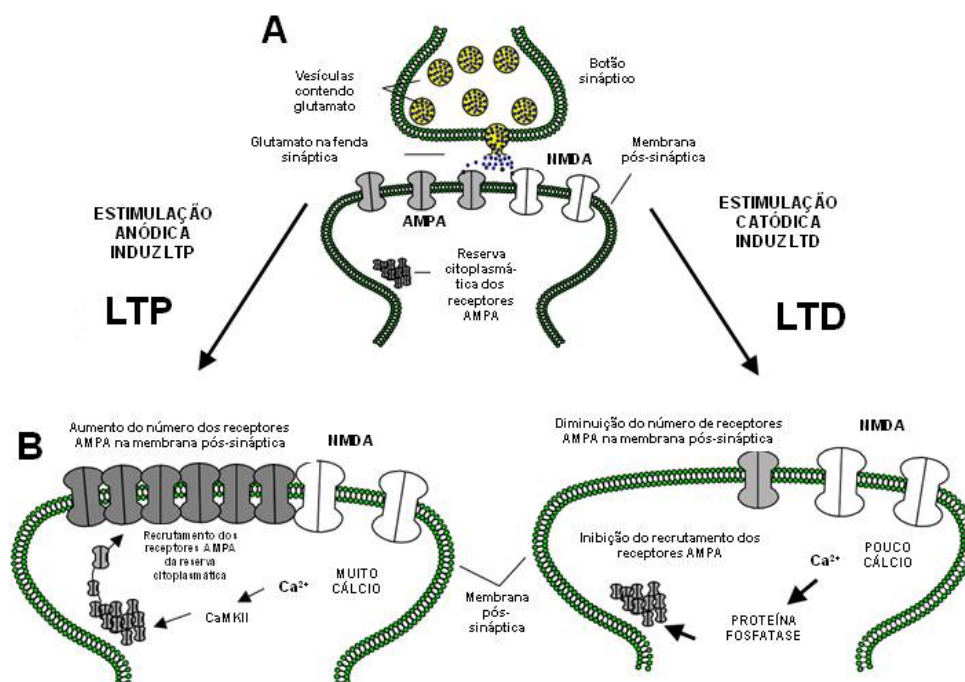
Apesar da tDCS ser bastante utilizada como técnica promotora de neuroplasticidade. Os efeitos neuromodulatórios capazes de gerar mudança na excitabilidade cortical e consequente promoção de plasticidade neuronal durante a tDCS anódica e catódica tem sido atribuído a modulação do potencial de membrana (STAGG & NITSCHKE, 2011), que apesar de bastante difundido, esses efeitos vem sendo discutidos para o córtex motor primário.

Os mecanismos de plasticidade neuronal estão relacionados a fenômenos bem caracterizados de potenciação de longa duração (LTP, do inglês: *long-term potentiation*) e

depressão de longa duração (LTD, do inglês: *long-term depression*) (NITSCHKE *et al.*, 2008). A LTP e a LTD estão relacionadas com as sinapses glutamatérgicas localizados nas espinhas dendríticas dos neurônios pós-sinápticos. O glutamato é um neurotransmissor que sua ação é dependente de receptores *2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl)propanoic acid* (AMPA) e N-metil D-Aspartato (NMDA) (SADOWSKI, 2008).

Os mecanismos que levam a LTP e LTD são dependentes da concentração de cálcio. Na LTD (Figura 8), um menor influxo de cálcio é observado, desta forma, há ativação das fosfatases e ocorre uma diminuição da eficácia sináptica. Por outro lado, no mecanismo de LTP (Figura 8) ocorre um maior influxo de cálcio que ativa as proteínas quinases promovendo aumento da eficácia sináptica devido a ativação de uma maior quantidade de receptores AMPA (LISMAN, 2001).

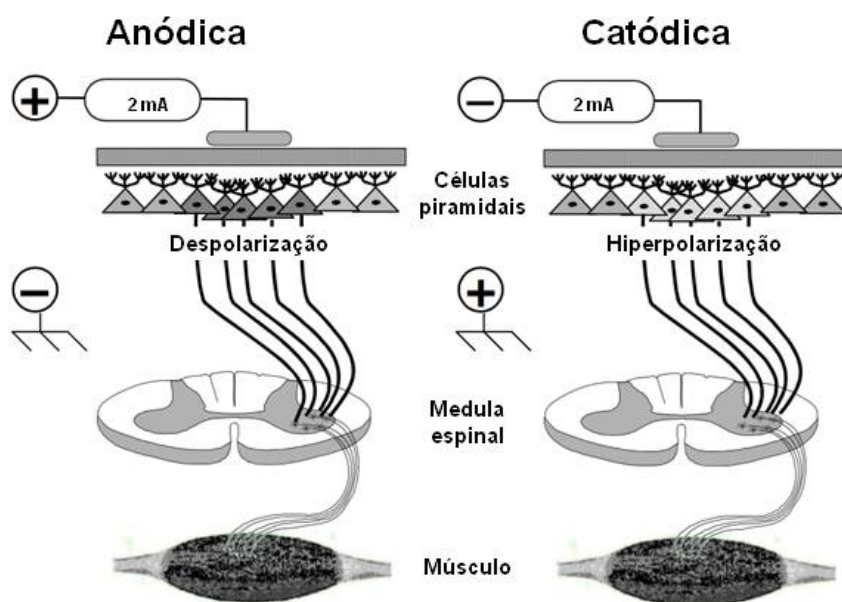
Figura 8. Alterações intraneuronais durante a indução da potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTD). **A** - sinapse glutamatérgica. **B** - LTP: aumento da densidade dos receptores de AMPA na membrana pós-sináptica em resposta à elevada concentração de Ca^{2+} e de $\text{Ca}^{2+}/\text{CaMKII}$. **C** - LTD: diminuição da densidade de receptores AMPA na membrana pós-sináptica em resposta à baixa concentração de Ca^{2+} e ativação de proteínas fosfatases.



Fonte: Adaptado de SADOWSKI, 2008.

Tem sido suposto que o efeito neuromodulatório decorrente da aplicação da tDCS sobre os receptores AMPA e NMDA, na membrana, é supostamente o principal responsável pela reorganização do disparo neuronal e consequente modulação da atividade cerebral causada pela tDCS (NITSCHKE *et al.*, 2007). Com base na neurofisiologia, conforme figura 9, a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, promovendo hipopolarização da membrana neuronal, por mecanismos semelhantes à LTP. Ao passo, que a estimulação catódica gera hiperpolarização da membrana neuronal e consequente diminuição da excitabilidade cortical, por mecanismos semelhantes a LTD (NITSCHKE & PAULUS, 2000; ZAEHLE *et al.*, 2011).

Figura 9. Estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). A despolarização e hiperpolarização das células piramidais induzidos pela passagem, respectivamente, de corrente anódica e catódica através do córtex motor.



Fonte: Adaptado de SADOWSKI, 2008.

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

A tDCS tem sido utilizada como método de tratamento profilático da migrânea por ser capaz de alterar a atividade de áreas corticais específicas envolvidas nas crises de enxaqueca (VIGANO *et al.*, 2013). Foi proposto que a aplicação da tDCS com parâmetros que module a excitabilidade cortical pode, secundariamente, prevenir as crises (ANTAL *et al.*, 2011). No entanto, poucos estudos utilizaram tDCS como método profilático e avaliaram as crises de enxaqueca (número de crises, duração média de cada crise, intensidade da dor) não revelando um consenso sobre os parâmetros a serem aplicados (Tabela 2).

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

Estudo	Posição do Eletrodo		Intensidade da corrente (mA)	Duração da tDCS (min)	Polaridade da tDCS
	Ativo	Referência			
ANTAL <i>et al.</i> , 2011	Oz	Cz	1	15	Catódica
AUVICHAYAPAT <i>et al.</i> , 2012	M1	SO	2	20	Anódica
VIGANÒ <i>et al.</i> , 2013	Oz	Queixo	1	15	Anódica
ROCHA <i>et al.</i> , 2015	Oz	Cz	2	20	Catódica

M1= córtex motor primário; mA = miliampers; cm² = centímetros quadrado; min = minutos; TDCS = estimulação transcraniana por corrente contínua; SO = supra orbital contralateral

Com relação ao uso da tDCS sobre o córtex motor primário (M1), Auvichayapat e colaboradores (2012), aplicaram da tDCS anódica (excitatória) em M1, baseado em protocolos utilizados para o tratamento da dor crônica (2 mA, 20 minutos) (FREGNI *et al.*, 2006; FREGNI ; FREEDMAN & PASCUAL-LEONE, 2007; LEFAUCHEUR *et al.*, 2017), para tratamento da enxaqueca e mostraram uma redução na frequência de crises, ingestão de medicamentos abortivos e na intensidade da dor quando comparado o grupo que recebeu estimulação anódica e *sham*.

Outros autores propuseram que a aplicação da TDCS sobre o córtex visual (V1), região a qual atividade cerebral está alterada em migranosos, poderia ser um tratamento profilático eficaz (ANTAL *et al.*, 2011; VIGANO *et al.*, 2013). Antal e colaboradores (2011) aplicaram tDCS catódica sobre V1 (1 mA por 15 minutos) comparado a tDCS fictícia (*sham*) e mostraram uma redução do número de crises e da duração de cada crise de migrânea, para o grupo tDCS catódica, quando comparado ao *baseline*, e uma redução da intensidade da dor para tDCS catódica, tanto quando comparado ao *baseline*, quanto comparado ao grupo controle. Viganò e colaboradores (2013) utilizaram tDCS anódica, também sobre V1 (1 mA por 15 minutos) e encontraram uma redução dos dias com migrânea, da duração de cada crise e da ingesta de medicamentos, quando comparados ao *baseline*.

Até o presente momento, apenas um estudo, realizado por nosso grupo, investigou os efeitos da tDCS baseado nas alterações neurofisiológicas basais de cada indivíduo (ROCHA *et al.*, 2015). Nós investigamos o efeito da tDCS catódica no córtex visual sobre a frequência de crises, intensidade da dor, duração de cada crise e número de medicamentos abortivos utilizados, além do efeito sobre a excitabilidade do córtex visual de pacientes com migrânea. Nosso estudo falhou em encontrar uma redução da excitabilidade cortical, mensurado através do limiar de fosfeno, no entanto mostramos uma redução do número de crises, da ingesta de medicamentos e da redução de cada crise, quando comparado ao *baseline*.

Apesar de um pequeno número de estudos, os resultados parecem apontar para um efeito positivo das estimulações cerebrais não-invasivas, mais especificamente, da estimulação transcraniana por corrente contínua. No entanto, Marteletti e colaboradores (2013) sugerem a utilização de mais estudos, com protocolos otimizados e diferentes paradigmas para serem testados nesta população.

EFEITOS PARADOXAIS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM MIGRÂNEA

Alguns autores vem descrevendo o que chamam de efeito paradoxal das estimulações cerebrais não-invasivas, na excitabilidade cortical de indivíduos migranosos. Neste contexto, no que se refere ao uso da tDCS, Chadaide e colaboradores (2007), assim como Rocha e colaboradores (2015) mostraram uma ausência de efeito, mensurado através do limiar de fosfeno, ou em alguns casos, uma tendência de um efeito facilitatório, quando aplicaram a tDCS catódica (inibitória) sobre o córtex visual.

3 HIPÓTESE DO ESTUDO

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

3.1 Hipótese da primeira etapa do estudo

- As respostas aos estímulos visuais repetidos podem ser influenciadas por uma densidade espectral de potência (PSD) da banda alfa basal aumentada, na região occipital de pacientes com migrânea.
- A tDCS catódica é capaz de reduzir a atividade visual basal para modular as respostas funcionais a estímulos visuais de indivíduos migranosos.

3.2 Hipótese da segunda etapa do estudo

O protocolo de tDCS inibitória sobre o córtex visual (V1) concomitantemente a tDCS excitatória sobre o córtex motor primário (M1) é mais eficaz para normalizar o déficit de habituação e a eficiência dos circuitos corticais inibitórios de indivíduos com migrânea.

4 OBJETIVOS

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

4.1 Objetivo da primeira etapa do estudo

- Comparar a PSD da banda alfa na região occipital antes e durante estímulos visuais repetidos de pacientes migranosos, no período entre as crises, com sujeitos saudáveis.
- Reduzir a PSD da banda alfa basal da região occipital e modular as respostas aos estímulos visuais repetidos, de pacientes migranosos.

4.2 Objetivo da segunda etapa do estudo

Estabelecer o protocolo de estimulação transcraniana por corrente contínua, em relação a polaridade e posicionamento dos eletrodos, que normalize a falta de habituação e a eficiência dos circuitos corticais inibitórios de indivíduos com migrânea.

5 MÉTODOS

Os detalhes metodológicos dos dois estudos realizados estão descritos a seguir.

5.1 Local e período do estudo

A pesquisa foi realizada no Laboratório de neurociência aplicada (LANA) localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife-PE, de maio de 2015 até dezembro de 2017.

5.2 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais adotados foram elaborados seguindo as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos de acordo com a declaração de Helsinki (1964). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), CEP/CCS/UFPE sob CAAE – 02863012.3.0000.5208 (Apêndice A) e sob CAAE – 43765915.4.0000.5208 (Apêndice A). Todos os indivíduos participaram voluntariamente e através do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Através do termo, os voluntários estiveram cientes dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como dos riscos e benefícios da sua participação e que a qualquer momento durante a realização do estudo poderiam retirar-se do mesmo, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

5.3 População/amostra e critérios de elegibilidade

A amostra de conveniência foi constituída por sujeitos de ambos os sexos com idades entre 18 e 55 anos recrutados por meio de anúncios em meios eletrônicos e em jornal local.

Os voluntários que aceitaram participar do estudo foram avaliados por um cefaliatra e classificados como migranosos ou saudáveis, seguindo os critérios de diagnóstico da *ICHD-III* (2013).

Foram classificados como saudáveis, os indivíduos que não tenham apresentado crise de migrânea nos últimos 12 meses avaliado segundo os critérios de diagnóstico da *ICHD-III*, versão beta (2013). Foram considerados pacientes com migrânea e incluídos no estudo, os indivíduos: (i) com diagnóstico de migrânea episódica com ou sem *aura* classificados de acordo os critérios de diagnóstico da *ICHD-III*, versão beta (2013); (ii) com duração da doença de pelo menos 12 meses e (iii) sem medicação preventiva há pelo menos 6 meses antes do início do estudo.

Para ambas as populações e em todas as etapas do estudo, foram excluídos do estudo mulheres grávidas e pacientes com evidência clínica de lesões encefálicas, implantes metálicos na cabeça, histórico de crise convulsiva, utilização de marcapasso cardíaco, sendo estas consideradas contraindicações da TMS (ROSSI *et al.*, 2009) e dor crônica associada a outras patologias.

5.4 Delineamento metodológico

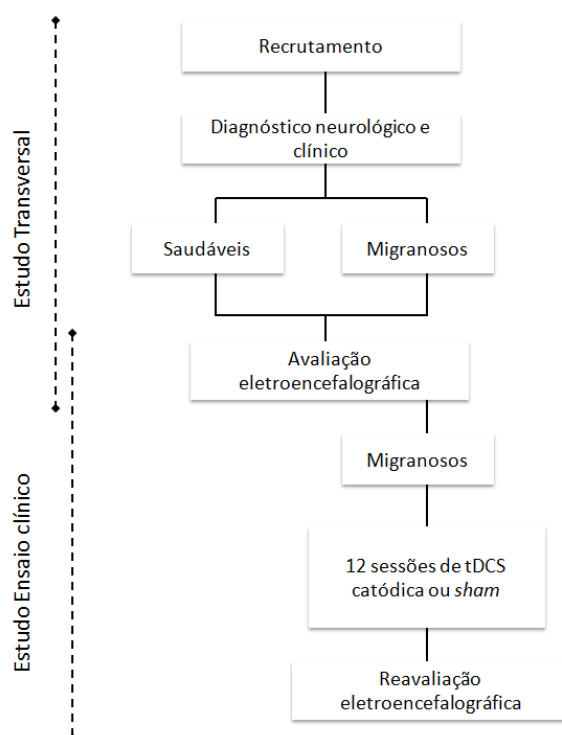
O presente estudo foi conduzido em duas etapas que tiveram delineamentos metodológicos distintos. Na primeira etapa foi conduzido um estudo de corte transversal e um ensaio clínico piloto controlado, randomizado e duplo cego. Na segunda etapa foi realizado um estudo *crossover*, *sham*-controlado, randomizado, contrabalanceado e duplo-cego.

5.4.1 Primeira etapa do estudo

Esta etapa foi dividida em dois experimentos (Figura 10). O primeiro experimento, trata-se de um estudo transversal. Após triagem e o consentimento dos voluntários em

participar da pesquisa, os registros eletroencefalográficos da região occipital foram utilizados para medir a atividade basal e as respostas funcionais (responsividade) a estímulos fóticos repetitivos e foi usado como indicador do nível de excitabilidade cortical, analisado como medida de desfecho primário.

Figura 10. Desenho da primeira etapa do estudo



TDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua

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

- **MEDIDA DE DESFECHO**

Na primeira etapa do estudo, a atividade eletroencefalográfica foi usada como medida de desfecho primário. Os registros EEGráficos foram coletados por equipamento de EEG digital (software NeuronSpectrum), à taxa de amostragem de 500 Hz, filtro passa alta 0,1 Hz e passa baixa 35 Hz, para captar a atividade elétrica cerebral por meio de 6 eletrodos posicionados no couro cabeludo de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (JASPER, 1958). Para análise de atividade elétrica cortical, foram utilizados os registros provenientes do eletrodo occipital localizado no ponto Oz (A1 – referência). Após o posicionamento dos eletrodos o sujeito permaneceu relaxado (mas acordado) com os olhos fechados a 30 cm do estimulador fótico e, sem qualquer estimulação, foi coletado EEG por 1 minuto (período basal). A estimulação fótica utilizada é segura e adotada em centros de referência do estudo de epilepsia e enxaqueca (intensidade: 0,2 J) (TRENITE *et al.*, 1999; DE TOMMASO *et al.*, 2007). Após o período basal, foi coletado uma sequência de 1 minuto de registro sem estimulação seguido por 3 s de estimulação fótica a 9 Hz. Tem sido demonstrado que esta frequência desencadeia a oscilação sustentada com maior amplitude em pacientes enxaquecosos (DE TOMMASO *et al.*, 2007). Esta sequência foi repetida 4 vezes. Os dados foram coletados e gravados em computador pessoal, e então convertidos para o formato texto para análise no programa MATLAB.

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

Após a avaliação eletroencefalográfica, apenas os pacientes com migrânea foram convidados a participar do segundo experimento, que constitui-se de um ensaio clínico piloto, randomizado, controlado e duplo-cego. Os voluntários que consentiram em participar do segundo experimento, foram alocados, por meio de uma tabela de sequência numérica aleatória gerada pelo site www.randomization.com, em um dos dois grupos: grupo

experimental (tDCS catódica) e grupo controle (tDCS *sham*). submetidos 12 sessões (3 vezes por semana, durante 4 semanas).

De modo a manter o sigilo de alocação, um pesquisador responsável pela randomização e não envolvido com as coletas foi contatado para informar em qual grupo o paciente foi alocado. Durante todo o período do estudo, os pacientes e os pesquisadores responsáveis pela realização das avaliações permaneceram cegos a respeito do grupo no qual o paciente foi alocado, ou seja, apenas o pesquisador responsável pela TDCS teve conhecimento de qual grupo o paciente participou.

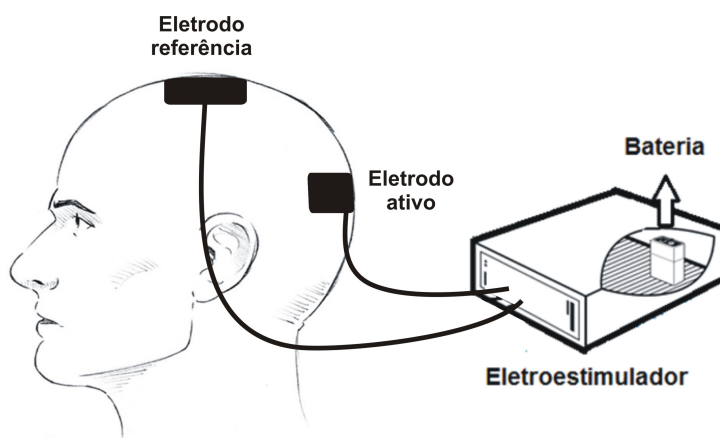
○ **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS)**

A corrente elétrica contínua foi aplicada através de eletrodos de superfície. Os eletrodos utilizados tinham dimensões de 5x7 cm (35 cm²) e eram compostos por borracha condutora de eletricidade e envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico.

Nas sessões de tDCS, uma corrente contínua de baixa intensidade (2 mA) foi aplicada sobre o crânio dos pacientes através de um eletroestimulador (neuroConn/Alemanha) durante 20 minutos. Esses parâmetros de intensidade e de duração da corrente de estimulação já foram previamente estabelecidos para dor crônica em humanos (FREGNI *et al.*, 2006). Para tDCS catódica (Figura 11), o cátodo (polo negativo) foi posicionado sobre o ponto Oz e o ânodo (polo positivo) no ponto Cz, de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação.

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

Figura 11. Desenho esquemático do posicionamento dos eletrodos na estimulação transcraniana por corrente contínua.



○ PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados do EEG foram registrados a partir de eletrodos de superfície do córtex occipital (Oz) para posterior processamento. Épocas de análise de 3 segundos (livres de artefato) foram extraídas em formato de texto e posteriormente analisadas no MATLAB, do primeiro minuto (sem qualquer estímulo fótico), do 1º e do 4º trem de estímulos de 9 Hz. Foi aplicado o filtro passa banda (0,5 – 35 Hz) e posteriormente foi analisada a densidade espectral de potência da onda alfa (8 – 14 Hz), como medida da atividade elétrica cortical basal e da responsividade aos estímulos visuais repetidos.

Foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio padrão). O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas e o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas. Devido ao pequeno tamanho amostral, testes não paramétricos foram utilizados para comparação das variáveis.

No primeiro experimento (estudo transversal), os valores do poder das ondas foram comparados entre os dois grupos: (i) migrânea e (ii) indivíduos saudáveis através do teste de

Mann-Whitney e os valores entre o 1º, 4º trem de estimulação fótica e o período basal, foi avaliado através do teste de *Friedman* com post-hoc.

Na segunda etapa, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar a diferença entre os grupos e o teste de Wilcoxon para verificar a diferença com o pré TDCS. As respostas funcionais aos estímulos fóticos repetidos foi avaliado através do teste de *Friedman* com post-hoc. O nível de significância adotado foi de $\alpha \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* SPSS® para Windows® (Versão 20.0, SPSS, Chigago, IL).

5.4.2 Segunda etapa do estudo

A segunda etapa do pesquisa foi realizada através de um estudo *crossover*, *sham*-controlado, randomizado, contrabalanceado e duplo-cego. Após novo processo de recrutamento por meio de anúncios em meios eletrônicos e em jornal local, a triagem foi realizada para selecionar os indivíduos de acordo com os critérios de elegibilidade e registrar o histórico da doença.

Após o diagnóstico de migrânea, realizado por um médico neurologista, seguindo os critérios de diagnóstico da *ICHD-III* (2013) e o consentimento em participar da pesquisa, os pacientes foram alocados, por meio de uma tabela de sequência numérica aleatória gerada pelo site *www.randomization.com*, em um dos sete grupos experimentais. As sessões foram realizadas (em ordem contra balanceada) com um intervalo mínimo de 48 horas entre elas.

De modo a manter o sigilo de alocação, um pesquisador responsável pela randomização e não envolvido com as coletas foi contatado para informar em qual condição experimental o paciente seria submetido. Durante todo o período do estudo, os pacientes e os pesquisadores responsáveis pela realização das avaliações permaneceram cegos a respeito da condição experimental onde o paciente fora alocado.

Os pacientes foram submetidos a sete condições experimentais (montagens) diferentes:

- (i) Montagem I: tDCS anódica no córtex motor primário esquerdo;
- (ii) Montagem II: tDCS catódica no córtex motor primário esquerdo;
- (iii) Montagem III: tDCS anódica no córtex visual;
- (iv) Montagem IV: tDCS catódica no córtex visual;
- (v) Montagem V: tDCS dupla – ânodo no córtex motor primário esquerdo e cátodo no córtex visual;
- (vi) Montagem VI: tDCS dupla – cátodo no córtex motor primário esquerdo e ânodo no córtex visual;
- (vii) Montagem VII: tDCS *sham* (fictícia).

- **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (TDCS)**

Nas sessões de tDCS, correntes contínuas de baixa intensidade foram aplicadas sobre o crânio dos pacientes através de um eletroestimulador (Modelo/Marca: DC-Stimulator/neuroConn). Os parâmetros de intensidade, duração da corrente de estimulação e tamanho dos eletrodos usados foram aqueles previamente utilizados para o tratamento da migrânea (ROCHA *et al.*, 2015). O posicionamento dos eletrodos de cada sessão foi determinado de acordo com o sistema internacional 10-20 de marcação (JASPER, 1958).

Para estimular M1, o eletrodo ativo foi posicionado sobre o ponto C3 (área motora do hemisfério cerebral esquerdo) e o eletrodo referência sobre a região supraorbital contralateral (AUVICHAYAPAT *et al.*, 2012). Para estimular V1, o eletrodo ativo foi posicionado sobre o ponto Oz e o eletrodo referência sobre o ponto Cz. Para a estimulação dupla, os dois eletrodos foram considerados ativos, estimulando assim, concomitantemente, os córtex visual e motor.

A tDCS fictícia (*sham*) já tem sido usada em diversos estudos para avaliação do efeito da tDCS ativa. Esta forma de estimulação atua de forma placebo, visto que os eletrodos são

colocados nos mesmos locais de estimulação do grupo tDCS ativa, porém a duração da corrente é de apenas 30 segundos. Dessa forma, os pacientes experimentam as sensações iniciais (leve a moderado formigamento) no local estimulado, sem, no entanto, induzir efeito (SCHLAUG ; RENG & NAIR, 2008).

- MEDIDAS DE DESFECHO DA SEGUNDA ETAPA

A fim de verificar o efeito neurofisiológico da tDCS, as seguintes medidas de desfecho foram realizadas imediatamente antes e após as sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua.

- MEDIDAS DE EXCITABILIDADE DO CÓRTEX VISUAL

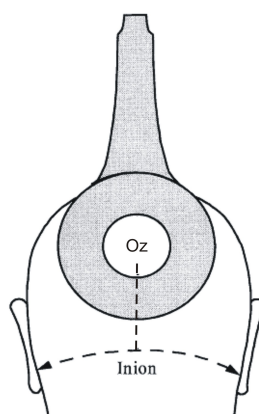
- LIMAR DE FOSFENO

Para a determinação do limiar de fosfeno, os pacientes deveriam estar em uma sala semi-escura e instruídos a sentar confortavelmente em uma cadeira de *shiatsu*, colocar uma venda, fechar os olhos. Após a acomodação dos voluntários, uma bobina circular de 10 cm de diâmetro foi posicionada inicialmente em Oz (Figura 12), podendo ser movida alguns centímetros em direções médio-lateral e crânio-caudal para identificar a posição ideal para o voluntário identificar o fosfeno (GERWIG *et al.*, 2005). Foi solicitado que os voluntários relatassem qualquer alteração no campo visual imediatamente após o disparo do pulso magnético. O ponto de maior percepção visual foi considerado o *hotspot*. A estimulação foi repetida dez vezes em cada intensidade a uma frequência de 0,25 Hz e inicialmente aplicada a 60% da capacidade máxima do estimulador (2,2 Tesla). A intensidade da estimulação foi modificada em blocos de 5% até a intensidade mínima que o sujeito conseguisse perceber o fosfeno, com certeza, cinco vezes de 10, então foi estabelecido este valor como limiar (STEWART ; WALSH & ROTHWELL, 2001).

O limiar de fosfeno e assim a intensidade de estimulação foram redefinidos a cada sessão, uma vez que tem se mostrado valores variáveis do LF quando testado em dias diferentes (FUMAL *et al.*, 2002). O limiar de fosfeno é expresso em percentagem da capacidade máxima do estimulador magnético.

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

Figura 12. Avaliação do limiar do fosfeno

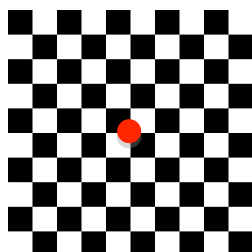


POTENCIAL EVOCADO VISUAL (PEV)

Inicialmente os indivíduos foram convidados a sentar em uma cadeira confortável, em um ambiente calmo e escuro, a uma distância de 90 cm da tela do computador. Foi pedido para que ele fixasse o olho direito (olho esquerdo vendado) em um ponto vermelho, localizado no centro da tela. O estímulo visual foi um padrão quadriculado preto e branco (Figura 13), alternando a uma frequência de 3,1 Hz (VIGANO *et al.*, 2013). Os eletrodos utilizados para gravação dos dados foram localizados nos pontos Oz e Fz de acordo com o sistema 10-20 (JASPER, 1958). Durante o exame, 600 respostas corticais foram gravadas. Os

dados foram coletados e gravados em computador e então convertidos para o formato texto para análise posterior no programa MATLAB.

Figura 13. Padrão reverso (quadriculado preto e branco)



MEDIDAS DE ATIVIDADE ELÉTRICA DO CÓRTEX MOTOR

Para a avaliação do córtex motor, através do uso da TMS (Neurosoft – Rússia) os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Os eletrodos, com diâmetro de 10 mm foram colocados sobre o ventre do músculo primeiro interósseo dorsal (PID), e o eletrodo de referência posicionado na articulação interfalangeana do polegar. Todos os cuidados para a aquisição do sinal eletromiográfico foram tomados de acordo com os critérios do *Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles* (SENIAM) (HERMENS *et al.*, 2000).

Para a localização da região cortical representativa do músculo PID, a bobina foi posicionada com uma angulação de 45 graus, no ponto C3 (segundo o sistema internacional de marcação 10-20) (PELLICCIARI ; BRIGNANI & MINIUSSI, 2013). Para todas as avaliações foi utilizada a mesma bobina, (plana, em forma de oito) a fim de evitar viés de aferição. Inicialmente, pulsos eletromagnéticos foram administrados sobre o córtex motor primário, para determinar a área de representação cortical do PID da mão esquerda, cuja resposta de maior amplitude foi observada através do eletromiógrafo.

POTENCIAL EVOCADO MOTOR (PEM)

Para determinação do PEM, inicialmente foi determinado o limiar motor de repouso (LMR), como parte do processo para a aquisição do PEM. Para a determinação do LMR, os pacientes deveriam permanecer sentados, com o músculo PID em repouso para a realização da aferição. Pulsos eletromagnéticos foram emitidos sob o escalpo, sendo considerada a mínima intensidade da saída do estimulador necessária para que no mínimo 5 pulsos de 10 com amplitudes tivessem amplitude maior ou igual a 50 microvolts. O limiar motor representa uma medida de excitabilidade do tracto córtico-espinal (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1995).

Após a determinação do LMR, a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 120% da intensidade do LMR, com o sujeito completamente relaxado. A amplitude de resposta a 20 pulsos eletromagnéticos foram captados e registrados através do eletromiógrafo. Foram observadas a média das amplitudes dos potenciais evocados para a determinação do PEM médio (CAPONE *et al.*, 2014).

- **PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

Foram realizadas análises descritivas para apresentar características demográficas e clínicas com média e desvio padrão e padrão (DP) ou frequência. Os dados foram analisados, cegos à condição experimental. Os valores pós-intervenção foram normalizados pelos valores basais e são dados como razões da linha de base. Devido a um pequeno número amostral, utilizamos um teste não-paramétrico (ANTAL *et al.*, 2011). As análises estatísticas foram realizadas através do teste de *Wilcoxon* para avaliar as diferenças entre as condições experimentais (tDCS_{aM1-SO}; tDCS_{cM1-SO}; tDCS_{aOz-Cz}; tDCS_{cOz-Cz}; tDCS_{aM1cOz}; tDCS_{cM1aOz}) com tDCS *sham* e tempo (pós menos pré intervenção). O teste de Friedman foi usado para analisar a interação entre o tempo e as condições experimentais. O nível de significância foi definido em $p \leq 0,05$ e foi utilizado o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 20.0 para Macintosh (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

6 RESULTADOS

Os resultados da primeira etapa da tese estão apresentados em formato de artigo original intitulado “*Could cathodal transcranial direct current stimulation modulate the power spectral density of alpha band in migrainous brain?*” enviado a revista Clinical Neurophysiology, qualis A2 para Medicina II (Apêndice B).

Os resultados da segunda etapa da tese estão apresentados em formato de artigo original intitulado: “*Optimizing the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for migraine treatment*” e será enviado a revista Brain Stimulation, qualis A1 para Medicina II (Apêndice C).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, os dados do estudo transversal fornecem evidências de um aumento da atividade basal da densidade espectral de potência da onda alfa em migranosos, quando comparados com indivíduos saudáveis, e sugerem um desequilíbrio da rede tálamo-cortical de pacientes com migrânea. Em adição, a análise das respostas funcionais aos estímulos visuais repetitivos, revelam uma redução da resposta em indivíduos migranosos, podendo ser interpretado como um fenômeno de resiliência do cérebro migranoso. Além disso, os resultados do ensaio clínico sugerem que a tDCS catódica sobre o córtex visual pode ser efetivo para modular a atividade basal e assim ser proposto como tratamento profilático para indivíduos com migrânea. Esses achados sugerem que as respostas espectrais podem ser moduladas pela tDCS e podem ser úteis para a tomada de decisões clínicas com base em evidências, uma vez que o tDCS e o EEG podem ser aliados para entender melhor os resultados clínicos.

A segunda etapa do estudo mostrou que os indivíduos migranosos possuem um déficit de habituação à estímulos visuais repetidos, mensurados através do PEV por padrão reverso. A falta de habituação vem sendo suposta como biomarcador fisiopatológico da migrânea. Além disso, os resultados do estudo *crossover* revelaram que a tDCS anódica no córtex visual foi capaz de restaurar a habituação dos migranosos e reduzir a hiperexcitabilidade cortical desta mesma região, medida através do limiar do fosfeno. Estes resultados revelam que o entendimento do mecanismo fisiopatológico, bem como a escolha da medida de desfecho neurofisiológica, podem influenciar na escolha da melhor técnica e protocolo de neuromodulação. Sugere-se que estudos clínicos futuros baseados na fisiopatologia e em protocolos adaptados, sejam capaz de melhorar os parâmetros clínicos destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABRAMS, B. M. Medication overuse headaches. **Med Clin North Am**, 97, 2, 337-352, Mar, 2013.
- AFRA, J.; MASCIA, A.; GERARD, P.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. **Ann Neurol**, 44, 2, 209-215, Aug, 1998a.
- AFRA, J.; MASCIA, A.; PHY, P. G.; DE NOORDHOUT, A. M.; SCHOENEN, J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. **Annals of neurology**, 44, 2, 209-215, 1998b.
- ANGELINI, L.; DE TOMMASO, M.; GUIDO, M.; HU, K.; IVANOV, P.; MARINAZZO, D.; NARDULLI, G.; NITTI, L.; PELLICORO, M.; PIERRO, C.; STRAMAGLIA, S. Steady-state visual evoked potentials and phase synchronization in migraine patients. **Phys Rev Lett**, 93, 3, 038103, Jul 16, 2004.
- ANTAL, A.; KRIENER, N.; LANG, N.; BOROS, K.; PAULUS, W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 31, 7, 820-828, May, 2011.
- ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. **Brain Res Bull**, 68, 6, 459-463, Feb 15, 2006.
- ARUMUGAM, M.; PARTHASARATHY, V. Increased incidence of migraine in women correlates with obstetrics and gynaecological surgical procedures. **Int J Surg**, 22, 105-109, Oct, 2015.
- AURORA, S.; AHMAD, B.; WELCH, K.; BHARDHWAJ, P.; RAMADAN, N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. **Neurology**, 50, 4, 1111-1114, 1998a.

AURORA, S. K.; AHMAD, B. K.; WELCH, K. M.; BHARDHWAJ, P.; RAMADAN, N. M. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. **Neurology**, 50, 4, 1111-1114, Apr, 1998b.

AURORA, S. K.; AL-SAYEED, F.; WELCH, K. M. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. **Cephalalgia**, 19, 8, 708-712, Oct, 1999.

AURORA, S. K.; WILKINSON, F. The brain is hyperexcitable in migraine. **Cephalalgia**, 27, 12, 1442-1453, Dec, 2007.

AUVICHAYAPAT, P.; JANYACHAROEN, T.; ROTENBERG, A.; TIAMKAO, S.; KRISANAPRAKORNKIT, T.; SINAWAT, S.; PUNJARUK, W.; THINKHAMROP, B.; AUVICHAYAPAT, N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. **J Med Assoc Thai**, 95, 8, 1003-1012, Aug, 2012.

BABILONI, C.; BRANCUCCI, A.; DEL PERCIO, C.; CAPOTOSTO, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; CHEN, A. C. N.; ROSSINI, P. M. Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. **The Journal of Pain**, 7, 10, 709-717, 2006.

BATTELLI, L.; BLACK, K. R.; WRAY, S. H. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. **Neurology**, 58, 7, 1066-1069, Apr 9, 2002.

BERRA, E.; SANCES, G.; DE ICCO, R.; AVENALI, M.; BERLANGIERI, M.; DE PAOLI, I.; BOLLA, M.; ALLENA, M.; GHIOTTO, N.; GUASCHINO, E.; CRISTINA, S.; TASSORELLI, C.; SANDRINI, G.; NAPPI, G. Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. **J Headache Pain**, 16, 532, 2015.

BJØRK, M.; STOVNER, L. J.; HAGEN, K.; SAND, T. What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. **Acta Neurologica Scandinavica**, 124, s191, 56-63, 2011.

BJØRK, M. H.; SAND, T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. **Cephalalgia**, 28, 9, 960-968, 2008.

BJØRK, M. H.; STOVNER, L. J.; ENGSTRØM, M.; STJERN, M.; HAGEN, K.; SAND, T. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. **The journal of headache and pain**, 10, 5, 331-339, 2009a.

BJORK, M. H.; STOVNER, L. J.; NILSEN, B. M.; STJERN, M.; HAGEN, K.; SAND, T. The occipital alpha rhythm related to the "migraine cycle" and headache burden: a blinded, controlled longitudinal study. **Clin Neurophysiol**, 120, 3, 464-471, Mar, 2009.

BJØRK, M. H.; STOVNER, L. J.; NILSEN, B. M.; STJERN, M.; HAGEN, K.; SAND, T. The occipital alpha rhythm related to the "migraine cycle" and headache burden: a blinded, controlled longitudinal study. **Clin Neurophysiol**, 120, 3, 464-471, Mar, 2009b.

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

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

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

BRIGHINA, F.; GIGLIA, G.; SCALIA, S.; FRANCOLINI, M.; PALERMO, A.; FIERRO, B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. **Exp Brain Res**, 161, 1, 34-38, Feb, 2005.

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

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

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

CAPONE, F.; ASSENZA, G.; DI PINO, G.; MUSUMECI, G.; RANIERI, F.; FLORIO, L.; BARBATO, C.; DI LAZZARO, V. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. **J Neural Transm**, Sep 3, 2014.

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

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

COLLINS, C. E.; AIREY, D. C.; YOUNG, N. A.; LEITCH, D. B.; KAAS, J. H. Neuron densities vary across and within cortical areas in primates. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 107, 36, 15927-15932, Sep 7, 2010.

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

COPPOLA, G.; DI LORENZO, C.; SERRAO, M.; PARISI, V.; SCHOENEN, J.; PIERELLI, F. Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. **Cephalalgia**, Dec 03, 2015.

COPPOLA, G.; PARISI, V.; DI LORENZO, C.; SERRAO, M.; MAGIS, D.; SCHOENEN, J.; PIERELLI, F. Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. **J Headache Pain**, 14, 20, 2013.

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

COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Habituation and migraine. **Neurobiol Learn Mem**, 92, 2, 249-259, Sep, 2009.

COSENTINO, G.; FIERRO, B.; BRIGHINA, F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. **Clin Neurophysiol**, 125, 9, 1721-1730, Sep, 2014.

COSENTINO, G.; FIERRO, B.; VIGNERI, S.; TALAMANCA, S.; PALADINO, P.; BASCHI, R.; INDOVINO, S.; MACCORA, S.; VALENTINO, F.; FILECCIA, E.; GIGLIA, G.; BRIGHINA, F. Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. **Pain**, 155, 6, 1070-1078, Jun, 2014.

CREEL, D. J. Visually Evoked Potentials by Donnell J. Creel. **Webvision: The Organization of the Retina and Visual System**, 2014.

CRONE, N. E.; KORZENIEWSKA, A.; FRANASZCZUK, P. J. Cortical gamma responses: searching high and low. **Int J Psychophysiol**, 79, 1, 9-15, Jan, 2011.

CURRA, A.; PIERELLI, F.; COPPOLA, G.; BARBANTI, P.; BUZZI, M. G.; GALEOTTI, F.; SERRAO, M.; TRUINI, A.; CASALI, C.; PAURI, F.; CRUCCU, G. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine. **Pain**, 132, 1-2, 124-131, Nov, 2007.

DE TOMMASO, M.; MARINAZZO, D.; GUIDO, M.; LIBRO, G.; STRAMAGLIA, S.; NITTI, L.; LATTANZI, G.; ANGELINI, L.; PELLICORO, M. Visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine: correlations with clinical features. **Int J Psychophysiol**, 57, 3, 203-210, Sep, 2005.

DE TOMMASO, M.; MARINAZZO, D.; NITTI, L.; PELLICORO, M.; GUIDO, M.; SERPINO, C.; STRAMAGLIA, S. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. **Clin Neurophysiol**, 118, 10, 2297-2304, Oct, 2007.

DE TOMMASO, M.; STRAMAGLIA, S.; BRIGHINA, F.; FIERRO, B.; FRANCESCO, V. D.; TODARELLO, O.; SERPINO, C.; PELLICORO, M. Lack of effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on alpha rhythm phase synchronization in migraine patients. **Neurosci Lett**, 488, 2, 143-147, Jan 20, 2011.

DE TOMMASO, M.; STRAMAGLIA, S.; MARINAZZO, D.; TROTTA, G.; PELLICORO, M. Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. **Cephalalgia**, 0333102413477741, 2013.

DI RUSSO, F.; MARTINEZ, A.; SERENO, M. I.; PITZALIS, S.; HILLYARD, S. A. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. **Hum Brain Mapp**, 15, 2, 95-111, Feb, 2002.

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

DOUGLAS, R. J.; MARTIN, K. A. Neuronal circuits of the neocortex. **Annu Rev Neurosci**, 27, 419-451, 2004.

ETMINAN, M.; TAKKOUICHE, B.; ISORNA, F. C.; SAMII, A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ**, 330, 7482, 63, Jan 8, 2005.

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

FRAGOSO, Y. D. 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, 2002.

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

FREGNI, F.; FREEDMAN, S.; PASCUAL-LEONE, A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. **Lancet Neurol**, 6, 2, 188-191, Feb, 2007.

FUMAL, A.; BOHOTIN, V.; VANDENHEEDE, M.; SEIDEL, L.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Motor and phosphene thresholds to transcranial magnetic stimuli: a reproducibility study. **Acta Neurol Belg**, 102, 4, 171-175, Dec, 2002.

FUMAL, A.; COPPOLA, G.; BOHOTIN, V.; GERARDY, P. Y.; SEIDEL, L.; DONNEAU, A. F.; VANDENHEEDE, M.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. **Cephalalgia**, 26, 2, 143-149, Feb, 2006.

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

GROPPA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L. G.; MALL, V.; KAELEN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. W.; ROSSINI, P. M.;

ZIEMANN, U.; VALLS-SOLE, J.; SIEBNER, H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clin Neurophysiol**, 123, 5, 858-882, May, 2012.

GROVES, P. M.; THOMPSON, R. F. Habituation: a dual-process theory. **Psychol Rev**, 77, 5, 419-450, Sep, 1970.

GUNAYDIN, S.; SOYSAL, A.; ATAY, T.; ARPACI, B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, 33, 01, 63-67, 2006.

HARRIS, K. D.; MRSIC-FLOGEL, T. D. Cortical connectivity and sensory coding. **Nature**, 503, 7474, 51-58, Nov 7, 2013.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE, S. The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, 33, 9, 629-808, 2013.

HERMENS, H. J.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of electromyography and Kinesiology**, 10, 5, 361-374, 2000.

JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, 10, 2, 371-375, 1958.

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

KLIMESCH, W.; SAUSENG, P.; HANSLMAYR, S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. **Brain research reviews**, 53, 1, 63-88, 2007.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **The Lancet Neurology**, 2, 3, 145-156, 2003.

KUJIRAI, T.; CARAMIA, M.; ROTHWELL, J. C.; DAY, B.; THOMPSON, P.; FERBERT, A.; WROE, S.; ASSELMAN, P.; MARSDEN, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. **The Journal of physiology**, 471, 1, 501-519, 1993.

LEE, J. S.; HOBDEN, E.; STIELL, I. G.; WELLS, G. A. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. **Acad Emerg Med**, 10, 10, 1128-1130, Oct, 2003.

LEFAUCHEUR, J. P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. **Pain**, 157 Suppl 1, S81-89, Feb, 2016.

LEFAUCHEUR, J. P.; ANTAL, A.; AYACHE, S. S.; BENNINGER, D. H.; BRUNELIN, J.; COGIAMANIAN, F.; COTELLI, M.; DE RIDDER, D.; FERRUCCI, R.; LANGGUTH, B.; MARANGOLO, P.; MYLIUS, V.; NITSCHKE, M. A.; PADBERG, F.; PALM, U.; POULET, E.; PRIORI, A.; ROSSI, S.; SCHECKLMANN, M.; VANNESTE, S.; ZIEMANN, U.; GARCIA-LARREA, L.; PAULUS, W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clin Neurophysiol**, 128, 1, 56-92, Jan, 2017.

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; MENARD-LEFAUCHEUR, I.; KERAVEL, Y.; NGUYEN, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. **Neurology**, 67, 9, 1568-1574, Nov 14, 2006.

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

LIPTON, R. B.; SILBERSTEIN, S. D. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 55, S2, 103-122, 2015.

- LISMAN, J. E. Three Ca^{2+} levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. **The Journal of Physiology**, 532, 2, 285-285, 2001.
- MACKAY, W. A. Synchronized neuronal oscillations and their role in motor processes. **Trends Cogn Sci**, 1, 5, 176-183, Aug, 1997.
- MAGIS, D.; AMBROSINI, A.; BENDTSEN, L.; ERTAS, M.; KAUBE, H.; SCHOENEN, J.; PROJECT, E. Evaluation and proposal for optimalization of neurophysiological tests in migraine: part 1--electrophysiological tests. **Cephalalgia**, 27, 12, 1323-1338, Dec, 2007.
- MARTELLETTI, P.; JENSEN, R. H.; ANTAL, A.; ARCIONI, R.; BRIGHINA, F.; DE TOMMASO, M.; FRANZINI, A.; FONTAINE, D.; HEILAND, M.; JURGENS, T. P.; LEONE, M.; MAGIS, D.; PAEMELEIRE, K.; PALMISANI, S.; PAULUS, W.; MAY, A.; EUROPEAN HEADACHE, F. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. **J Headache Pain**, 14, 86, 2013.
- MENDONCA-DE-SOUZA, M.; MONTEIRO, U. M.; BEZERRA, A. S.; SILVA-DE-OLIVEIRA, A. P.; VENTURA-DA-SILVA, B. R.; BARBOSA, M. S.; DE SOUZA, J. A.; CRIADO, E. C.; FERRAREZI, M. C.; ALENCAR GDE, A.; LINS, O. G.; CORIOLANO, M.; COSTA, B. L.; RODRIGUES, M. C. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. **Front Hum Neurosci**, 6, 207, 2012.
- MERABET, L. B.; THEORET, H.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. **Optom Vis Sci**, 80, 5, 356-368, May, 2003.
- MOISSET, X.; DE ANDRADE, D. C.; BOUHASSIRA, D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. **Eur J Pain**, 20, 5, 689-700, May, 2016.
- MORGENSTERN, N. A.; BOURG, J.; PETREANU, L. Multilaminar networks of cortical neurons integrate common inputs from sensory thalamus. **Nature neuroscience**, 2016.

- NACHIT-OUINEKH, F.; DARTIGUES, J. F.; HENRY, P.; BECG, J. P.; CHASTAN, G.; LEMAIRE, N.; EL HASNAOUI, A. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. **European journal of neurology**, 12, 3, 189-193, 2005.
- NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, 1, 3, 206-223, Jul, 2008.
- NITSCHKE, M. A.; DOEMKES, S.; KARAKOSE, T.; ANTAL, A.; LIEBETANZ, D.; LANG, N.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **J Neurophysiol**, 97, 4, 3109-3117, Apr, 2007.
- NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; LANG, N.; ANTAL, A.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. **Clin Neurophysiol**, 114, 11, 2220-2222; author reply 2222-2223, Nov, 2003a.
- NITSCHKE, M. A.; NITSCHKE, M. S.; KLEIN, C. C.; TERGAU, F.; ROTHWELL, J. C.; PAULUS, W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. **Clin Neurophysiol**, 114, 4, 600-604, Apr, 2003b.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, 527 Pt 3, 633-639, Sep 15, 2000.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, 57, 10, 1899-1901, Nov 27, 2001.
- O'HARE, L.; MENCHINELLI, F.; DURRANT, S. J. Resting-State Alpha-Band Oscillations in Migraine. **Perception**, 0301006618755639, 2018.

- ODOM, J. V.; BACH, M.; BRIGELL, M.; HOLDER, G. E.; MCCULLOCH, D. L.; TORMENE, A. P.; VAEGAN. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). **Doc Ophthalmol**, 120, 1, 111-119, Feb, 2010.
- PARKER, R. S.; LEWIS, G. N.; RICE, D. A.; MCNAIR, P. J. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain Stimul**, 9, 4, 488-500, Jul-Aug, 2016.
- PASCUAL-LEONE, A.; NGUYET, D.; COHEN, L. G.; BRASIL-NETO, J. P.; CAMMAROTA, A.; HALLETT, M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. **Journal of neurophysiology**, 74, 3, 1037-1045, 1995.
- PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. **Neuroimage**, 83, 569-580, Dec, 2013.
- PFURTSCHELLER, G.; LOPES DA SILVA, F. H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. **Clin Neurophysiol**, 110, 11, 1842-1857, Nov, 1999.
- POREISZ, C.; BOROS, K.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. **Brain Res Bull**, 72, 4-6, 208-214, May 30, 2007.
- PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A. S.; MCNAMARA, J. O.; WHITE, L. E. Neuroscience, 2008. **De Boeck, Sinauer, Sunderland, Mass**, 2014.
- QUEIROZ, L. P.; SILVA JUNIOR, A. A. The prevalence and impact of headache in Brazil. **Headache**, 55 Suppl 1, 32-38, Feb, 2015.
- REID, R. C. From functional architecture to functional connectomics. **Neuron**, 75, 2, 209-217, 2012.

- RENDAS-BAUM, R.; YANG, M.; VARON, S. F.; BLOUDEK, L. M.; DEGRYSE, R. E.; KOSINSKI, M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. **Health and quality of life outcomes**, 12, 1, 117, 2014.
- RIST, P. M.; SCHURKS, M.; BURING, J. E.; KURTH, T. Migraine, headache, and the risk of depression: Prospective cohort study. **Cephalalgia**, 33, 12, 1017-1025, Sep, 2013.
- ROCHA, S.; MELO, L.; BOUDOUX, C.; FOERSTER, A.; ARAUJO, D.; MONTE-SILVA, K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. **J Neurol Sci**, 349, 1-2, 33-39, Feb 15, 2015.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, 120, 12, 2008-2039, Dec, 2009.
- SADOWSKI, B. Plasticity of the Cortical Motor System. **Journal of Human Kinetics**, 20, 1, 5-22, 2008.
- SAND, T. Electroencephalography in migraine: a review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. **Cephalalgia**, 23 Suppl 1, 5-11, 2003.
- SAND, T.; ZHITNIY, N.; WHITE, L. R.; STOVNER, L. J. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. **Clin Neurophysiol**, 119, 5, 1020-1027, May, 2008.
- SAUSENG, P.; KLIMESCH, W.; GERLOFF, C.; HUMMEL, F. C. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. **Neuropsychologia**, 47, 1, 284-288, 2009.
- SCHLAUG, G.; RENGHA, V.; NAIR, D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. **Arch Neurol**, 65, 12, 1571-1576, Dec, 2008.

SCHOENEN, J.; AMBROSINI, A.; SANDOR, P. S.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. **Clin Neurophysiol**, 114, 6, 955-972, Jun, 2003.

SCHOENEN, J.; WANG, W.; ALBERT, A.; DELWAIDE, P. J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. **Eur J Neurol**, 2, 2, 115-122, Apr, 1995.

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

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

SILBERSTEIN, S.; Tfelt-Hansen, P.; DODICK, D. W.; Limmroth, V.; LIPTON, R. B.; Pascual, J.; Wang, S. J.; TASK FORCE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY CLINICAL TRIALS, S. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. **Cephalalgia**, 28, 5, 484-495, May, 2008.

SINIATCHKIN, M.; REICH, A. L.; SHEPHERD, A. J.; VAN BAALEN, A.; SIEBNER, H. R.; STEPHANI, U. Peri-ictal changes of cortical excitability in children suffering from migraine without aura. **Pain**, 147, 1-3, 132-140, Dec 15, 2009.

SKANGIEL-KRAMSKA, J. Neurotransmitter systems in the visual cortex of the cat: possible involvement in plastic phenomena. **Acta neurobiologiae experimentalis**, 48, 6, 1988.

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

- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **Neuroscientist**, 17, 1, 37-53, Feb, 2011.
- STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; BIRBECK, G. L. Migraine: the seventh disabled. **J Headache Pain**, 14, 1, 1, Dec, 2013.
- STEWART, L. M.; WALSH, V.; ROTHWELL, J. C. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. **Neuropsychologia**, 39, 4, 415-419, 2001.
- STEWART, W.; LIPTON, R.; WHYTE, J.; DOWSON, A.; KOLODNER, K.; LIBERMAN, J.; SAWYER, J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. **Neurology**, 53, 5, 988-988, 1999.
- SWENSON, R. S. Review of clinical and functional neuroscience. **Dartmouth Medical School**. Retrieved November, 18, 2012, 2006.
- TEEPKER, M.; HOTZEL, J.; TIMMESFELD, N.; REIS, J.; MYLIUS, V.; HAAG, A.; OERTEL, W. H.; ROSENOW, F.; SCHEPELMANN, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. **Cephalalgia**, 30, 2, 137-144, Feb, 2010.
- TFELT-HANSEN, P.; BLOCK, G.; DAHLÖF, C.; DIENER, H. C.; FERRARI, M. D.; GOADSBY, P. J.; GUIDETTI, V.; JONES, B.; LIPTON, R. B.; MASSIOU, H. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. **Cephalalgia**, 20, 9, 765-786, 2000.
- THOMSON, A. M.; LAMY, C. Functional maps of neocortical local circuitry. **Front Neurosci**, 1, 1, 19-42, Nov, 2007.
- TRENITE, D. G.; BINNIE, C. D.; HARDING, G. F.; WILKINS, A.; COVANIS, T.; EEG-OLOFSSON, O.; GOOSENS, L.; HENRIKSEN, O.; KRAMER, G.; LEYTEN, F.; DA SILVA, F. H.; DA SILVA, A. M.; NAQUET, R.; PEDERSEN, B.; RICCI, S.; RUBBOLI, G.; SPEKREIJSE, H.; WALTZ, S. Medical technology assessment photic stimulation--standardization of screening methods. **Neurophysiol Clin**, 29, 4, 318-324, Sep, 1999.

USREY, W. M.; ALITTO, H. J. Visual Functions of the Thalamus. **Annu Rev Vis Sci**, 1, 351-371, Nov, 2015.

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

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

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

WANDELL, B. A.; DUMOULIN, S. O.; BREWER, A. A. Visual field maps in human cortex. **Neuron**, 56, 2, 366-383, Oct 25, 2007.

WERHAHN, K. J.; WISEMAN, K.; HERZOG, J.; FORDERREUTHER, S.; DICHGANS, M.; STRAUBE, A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. **Cephalalgia**, 20, 1, 45-50, Feb, 2000.

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

YANG, M.; RENDAS-BAUM, R.; VARON, S. F.; KOSINSKI, M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. **Cephalalgia**, 31, 3, 357-367, Feb, 2011.

YOUNG, N. A.; COLLINS, C. E.; KAAS, J. H. Cell and neuron densities in the primary motor cortex of primates. **Front Neural Circuits**, 7, 30, 2013.

YOUNG, W. B.; OSHINSKY, M. L.; SHECHTER, A. L.; GEBELINE-MYERS, C.; BRADLEY, K. C.; WASSERMANN, E. M. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. **Headache**, 44, 2, 131-135, Feb, 2004.

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

APÊNDICE E ANEXO

APÊNDICE A – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

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

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

Pesquisador Responsável: Sérgio Henrique de Souza Rocha

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Relevância da pesquisa: A relevância da pesquisa reside no fato de que ela fornecerá dados da real eficácia das técnicas utilizadas pelos fisioterapeutas para o tratamento preventivo das crises de enxaqueca. Essas informações deverão, após a pesquisa, serem repassadas para os serviços de saúde de modo a beneficiar outros pacientes.

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

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

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

Local e Data

Voluntário(a)

Testemunha 1

Pesquisador

Testemunha 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

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

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

Procedimentos da Pesquisa (Fase 1 – indivíduos saudáveis e pacientes com migrânea): você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de uma avaliação que incluirão os seguintes testes, medidas e questionários: diário de cefaleia (que avalia o número e a intensidade das crises de enxaqueca), escala visual analógica (que avalia a intensidade da dor das crises), *Headache impact test* e o *Migraine Disability Assessment* (que avaliam o impacto da enxaqueca nas suas atividades diárias), além de uma avaliação através do estimulador magnético transcraniano. Todos esses métodos avaliativos já foram utilizados anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles. você participará de sete sessões de TDCS. Dependendo do grupo experimental para o qual você será selecionado, você receberá sessões de estimulação transcraniana por

corrente contínua real ou fictícia. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da técnica na qual você será submetido. Esta técnica consiste em um tipo de estimulação cerebral, de forma não invasiva, através da aplicação de corrente contínua que pode alterar a atividade cerebral, aumentando ou diminuindo a mesma.

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

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

Benefícios: como benefício direto o participante do estudo terá como a oportunidade de receber acompanhamento fisioterapêutico de qualidade, sem qualquer custo, voltadas ao tratamento profilático da migrânea. Como também, poderá receber uma técnica nova e promissora, tendo possibilidade de maior recuperação do seu quadro clínico. Além disso, como benefício indireto, o participante irá contribuir para a evolução das pesquisas na área do controle da dor de pacientes migranosos.

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

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

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

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

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

Local e data _____

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____

IMPRESSÃO
DIGITAL

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

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 1

Title: Could cathodal transcranial direct current stimulation modulate the power spectral density of alpha band in migrainous occipital lobe?

Running head: occipital cortical alpha activity and neuromodulation in migraine

Authors: Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com

Marcelo C. A. Rodrigues² – marcelo.carodrigues@ufpe.br

Mannaly B. Mendonça¹ – mannaly@gmail.com

Fernanda Nogueira¹ – fernandanrn@hotmail.com

Camilla Boudoux¹ – millabsales@gmail.com

Lorena F. de Melo^{1,3} – lorenafdemelo@gmail.com

Amanda T. Rodrigues¹ – amandatineh@gmail.com

Katia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

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

²Grupo de Neurodinâmica, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

³IfADo – Leibniz – Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Germany

Contact information:

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

Abstract

Objective: to identify the correlation of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) and the power spectral density (PSD) of alpha band on the occipital lobe of migraineurs. **Methods:** firstly, a cross-sectional study was performed to compare the PSD of alpha band in the occipital cortex of 25 migraineurs with 10 healthy volunteers in resting and during repetitive light stimuli (RLS). Secondly, the PSD of the alpha band was observed after migraineurs patients have been submitted to 12 sessions (three times per week) of cathodal (n=11) or sham tDCS (n=10) over visual cortex. **Results:** the results revealed that the alpha-band PSD on the occipital cortex is higher in migraineurs than healthy subject in resting and lower during the first train of RLS, and cathodal tDCS over V1 reduces the alpha-band occipital activity in resting but does not interferes with the functional responses to RLS, when light stimulation is turned on. **Conclusions:** our findings suggest that the occipital cortex of migraineurs is hypoactive (e.g., high alpha PSD) in baseline condition, but becomes hyperactive when stimulated by light (low alpha PSD). Cathodal tDCS on the occipital cortex decreases baseline alpha PSD in patients, possibly modulating neuronal circuitries within, but it cannot interfere once photic stimulation starts.

Significance: (i) present article unveils the hypoactivity (high alpha band) of the occipital lobe in migraine patients compared with healthy volunteers in baseline conditions; (ii) cathodal tDCS decreases the resting alpha band state of occipital lobe in migrainous brain but

does not interfere once the circuit is activated by light, reinforcing this treatment as preventive (prophylactic) and not as an acute (abortive) migraine treatment.

Keywords: transcranial direct current stimulation; electroencephalogram; migraine.

Highlights

- Basal PSD of the alpha band on the occipital lobe in migraineurs is higher than healthy volunteers.
- Increased basal PSD on migraineurs occipital lobe does not influence functional responses to RLS.
- Cathodal tDCS reduces the PSD of alpha-band on the occipital lobe in resting and prevents attacks.

1. INTRODUCTION

Migraine is one of the neurological disorders with a not fully elucidated pathophysiology. Perhaps, as a multifactorial disease, various pathophysiological mechanisms likely coexist and overlap (Cosentino et al. , 2014a). Electrophysiological techniques, such as quantitative electroencephalography (qEEG), have been largely used to provide relevant information about brain functioning at rest and during sensory stimulation (Pinheiro et al., 2016). Indeed, spectral analysis of qEEG at different frequency bands has helped in understanding the intrinsic activity of the migrainous brain (Björk et al. , 2008, Björk et al. , 2009a, Björk et al. , 2009b, Björk et al. , 2011b).

Differences in latency, synchronization, and amplitude of peaks of EEG frequency bands in response to sensory stimulation have been reported in migraine, when compared to healthy subjects (de Tommaso et al. , 2007, Peng et al. , 2015, dos Santos Pinheiro et al. , 2016). Particularly, the analysis of the alpha rhythm has considerably contributed to the understanding of the migraine brain activity (Bjork et al. , 2009, de Tommaso et al. , 2013). Alpha rhythm (8–14Hz) is the strongest oscillation in the human brain and is described as predominantly generated by the occipital cortex (Groppe et al. , 2013) when subjects are awake with eyes closed (Goldman et al. , 2002). Previous studies have demonstrated that alpha-band activity differs between migraineurs and healthy controls in resting (O'Hare et al. , 2018) or during repetitive light stimulation (de Tommaso et al. , 2007, Mendonca-de-Souza et al. , 2012). Alpha-band rhythm in migraineurs can vary during migraine cyclic (preictal, ictal, and interictal period) (de Tommaso et al. , 1998) or with disease duration (Björk et al. , 2009a). Additionally, synchronicity in alpha band between occipital and parietal lobes, measured by partial directed coherence, is increased in migraineurs in baseline before photic stimulation, and decreases after lights are turned on (de Tommaso et al. , 2007, Mendonca-de-Souza et al. , 2012), suggesting that alpha rhythm may be increased in EEG resting state of

occipital lobe in migraineurs.

Recently, several studies have demonstrated that application of transcranial direct current stimulation (tDCS) can selectively modulate brain oscillatory activity (Peng et al. , 2015) and adjust abnormalities found in the migrainous brain (Antal et al. , 2011, Vigano et al. , 2013, Rocha et al. , 2015). The knowledge of brain activity and migraine cycles appears to be a fundamental factor to determine the therapeutic success of tDCS (Rocha et al. , 2015). In this study, we propose to compare the power spectral density (PSD) of the alpha band in resting and during photic stimulations, between migraineurs and healthy controls, and the effects of cathodal tDCS over visual cortex of migraineurs. The association between qEEG and tDCS-induced cortical modulation may help the development of new therapeutic strategies in migraine diagnose and treatment by non-invasive brain stimulation in the future.

2. Methods

Study participants

Volunteers ranged from 18 to 50 years old were recruited through newspaper and university website advertisements. After screening by a trained researcher, volunteers were assessed by a physician who classified the volunteers as migraine or healthy subject. Inclusion criteria for migraine patients were: (i) diagnosis of episodic migraine (with and without aura) according to the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III, beta version) - (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013), and (ii) no use of prophylactic medications within six months prior to study initiation. For control subjects, inclusion criteria were: not presenting a headache crisis in the last 12 months assessed according to ICHD-III criteria.

Subjects who had any contraindication to brain stimulation (Rossi et al. , 2009) or were taking any medication were excluded. All participants gave their written informed

consent prior to the experiment. Experiments were conducted under a protocol approved by local Research Ethics Committee and were performed according to the Declaration of Helsinki.

Experimental procedure

The experimental procedure was registered in [www.clinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (NCT01886274). The study consisted of two experiments with different methodological characteristics. Firstly, we performed a cross-sectional study to compare the occipital activity of migraineurs, in resting (basal) and during visual repetitive stimuli (functional responses), with healthy volunteers. Subsequently, we developed a pilot randomized clinical trial in order to modulate basal visual activity through cathodal tDCS and analyze functional responses to visual stimuli in migraineurs. For the pilot trial, migraine patients were randomly allocated to the experimental group (EG; n=11), submitted to cathodal tDCS or to the control group (CG; n= 10), submitted to sham tDCS (four weeks; 12 sessions; three times per week).

Patients and researchers involved in the evaluation were blinded to group allocation. Randomization procedures were generated by a noninvolved researcher using the website www.randomization.com. Allocation concealment was kept since only the researcher responsible to apply tDCS had access to opaque-sealed envelopes reducing selection bias.

EEG recording

Volunteers were submitted to cortical activity evaluation by EEG and submitted to a protocol of visual stimuli. For data acquisition, electrodes were placed over O1, Oz, O2, and A1 (reference electrode) [10/20 International System - (Jasper, 1958)]. After positioning the electrodes, subjects remained relaxed, but awake, with eyes closed 30 cm in front of the visual stimulator. Repetitive light stimulation (RLS) was applied before (basal period) and during four epochs of 9 Hz of RLS with 3s each, with the intensity of 0.2 J. The evaluation protocol

(for details, see **Figure 1**) was the same used in a previous study (Mendonca-de-Souza et al. , 2012). 9 Hz was the frequency chosen by the strong effect on synchronization of occipital areas on the EEG recordings of migraine patients (de Tommaso et al. , 2007).

(Place Figure 1 around here)

We recorded occipital signals by digital EEG equipment (Neuron-Spectrum/Neurosoft, Russia - sampling frequency 200 Hz). To analyze occipital activity, artifact-free epochs of three seconds were chosen for quantitative analysis and data of O1, Oz and O2 electrode were imported in text format to MATLAB (version 7.0). We used EEGLAB toolbox (Delorme et al. , 2004) for pre-processing and Brainstorm (Tadel et al. , 2011) to analyzed the power spectral density (PSD) of alpha band (8 – 14 Hz) at rest (before visual stimuli) and the epoch within the first and fourth train of 9Hz RLS. The bandpass filter of 0.5–35 Hz and 60 Hz notch filter were used.

Healthy volunteers were submitted to a single session of evaluation, while migraine patients were evaluated, in the interictal period, before tDCS sessions (to compare with healthy - in the cross-sectional study) and immediately after treatment (to compare the effect of the tDCS - in the randomized clinical trial). All women performed the experiment in no more than seven days after the first day of menstrual cycle.

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

A stimulator (NeuroConn, Germany) was used to apply the low-intensity direct current with parameters that previously demonstrated to be effective in reducing chronic pain (intensity of 2 mA during 20 min; electrode size 5x7 cm; fade in and fade out of 10 seconds) (Fregni et al. , 2006). The cathode was positioned over the primary visual cortex (Oz; EEG 10/20 system) and the anode was placed over the vertex (Cz). For sham tDCS, direct current was delivered for 30 seconds and the device was turned off automatically, however, the

electrode montage remained for 20 minutes.

Data analysis and statistics

An intention-to-treat analysis was performed, substituting the missing values from patients who dropped out by last values carried forward. We performed descriptive analyses to present demographic and clinical characteristics of the healthy volunteers and migraine patients with the mean and standard deviation (SD) or frequency. Normality and distribution of data were verified using Shapiro-Wilk test.

For data analysis, PSD after repetitive light stimulation was normalized and are given as ratios of the baseline (resting, no-light stimuli). Non-normalized basal activity (before light stimulation) was also analyzed. Mann-Whitney test was used to compare the difference in occipital activity at baseline, between healthy and migraineurs. To verify the functional response during RLS, in both comparisons (healthy vs. migraineurs and experimental vs. control group) we performed Friedman test. When appropriate, post hoc test was carried out using Bonferroni correction for multiple comparisons. The significance level was set at $\alpha < 5\%$. Analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 for Mac OS (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

3. RESULTS

3.1. Participant characteristics and flow diagram

Figure 2 shows the flow diagram of individuals through the study. Fifty-two subjects were selected to participate in the study, and seventeen were excluded. Therefore, a physician assessed 35 volunteers and classified 25 as migraineurs (25 ± 7 years; 19 female), and 10 as healthy individuals (22 ± 2 years; 8 female). Twenty-one migraineurs were included in the pilot clinical trial (11 in the experimental group and 10 in the control group). Four patients in the control group dropped out during the study. After the sixth session, one patient could not continue with the remaining sessions for personal reasons. Two justified the dropout decision

because lack of meaningful improvement after six sessions and another patient reported worsening of the headache after the second session. Seventeen participants completed all study procedures.

(Place Figure 2 around here)

3.2. Healthy vs. Migraineurs (cross-sectional study)

No significant differences between subjects were found regarding demographic and clinical characteristics (Table 1).

(Place Table 1 around here)

Mann-Whitney test shows that alpha-band PSD at baseline (resting) is higher in migraineurs than healthy volunteers on O1 ($p=0.003$), Oz ($p<0.001$) and O2 ($p=0.003$) (Figure 3A).

When compared to baseline (Friedman test) and to healthy volunteers (Mann-Whitney test), we observed a decrease in the alpha-band PSD in migraineurs during the first train of RLS on O1 (Friedman; Mann-Whitney test, $p<0.001$; $p=0.025$), Oz ($p<0.001$; $p=0.003$) and O2 ($p<0.001$; $p<0.001$). During the fourth train of visual stimuli, when compared to baseline, no difference in the alpha-band PSD was found for both healthy volunteers (O1, $p=0.130$, Oz, $p=0.607$ and O2, $p=0.072$) and migraineurs (O1, $p=0.05$; Oz, $p=0.05$; excepted to O2, $p=0.002$) (Figure 3 B-D).

(Place Figure 3 around here)

3.3. Sham vs. Cathodal tDCS (pilot randomized clinical trial)

No significant differences between groups were found regarding their demographic and clinical characteristics (Table 2). Wilcoxon signed-rank test showed that when compared to baseline values, there was a significant reduction in the alpha PSD mean on O1 ($p=0.028$), Oz ($p=0.028$) and O2 ($p=0.046$) after cathodal tDCS treatment, but not after sham tDCS (O1:

$p=0.593$; Oz: $p=0.893$; O2: $p=0.144$) (Figure 4A). After treatment, Mann-Whitney test shows a significant difference between sham and cathodal tDCS on O2 ($p=0.002$) at resting state.

(Place Table 2 around here)

Figure 4 (B-D) shows the results of the functional responses to repetitive light stimuli after tDCS. The post hoc analyses revealed that the alpha-band PSD after tDCS has the same behaviour as before, i.e. when compared to baseline, the PSD decreased during the first train of RLS for both cathodal (O1, $p=0.001$; Oz, $p=0.001$; O2, $p=0.001$) and sham tDCS group (O1, $p=0.003$; Oz, $p=0.037$; O2, $p=0.007$) but not during the fourth (cathodal tDCS: O1, $p=1.00$; Oz, $p=0.791$; O2, $p=0.791$; sham tDCS: O1, $p=0.297$; Oz, $p=0.634$; exception to O2, $p=0.029$). No difference between groups was found after tDCS treatment (Mann-Whitney, O1; 1st: $p=0.369$; 4th: $p=0.085$; Oz; 1st: $p=0.414$; 4th: $p=0.790$; and O2; 1st: $p=0.940$; 4th: $p=0.369$).

(Place Figure 4 around here)

4. DISCUSSION

○ *Healthy vs. Migraineurs (cross-sectional study)*

Our results indicate that the power spectral density of the alpha band on the occipital cortex is higher in migraineurs than healthy subject in resting (no light stimuli) and lower during the first train of repetitive visual stimuli (functional responses). These findings are in line with Mendonça-de-Souza and colleagues (2012) that have revealed an enhancement of partial directed coherence (PDC) in alpha band between occipital and parietal lobes before light stimulation, and a decreased of coherence when repetitive light stimulation starts. This can be interpreted as an evidence for hypoactivity of the occipital lobe of migraineurs (increased alpha band) in the resting state, and hyperactivity and hyperresponsiveness during sensory stimulation, since the alpha band PSD of patients decreases more than controls. That

suggests a network unbalance within the occipital lobe of migraine patients, possibly in the thalamocortical connectivity as thalamus remains active during alpha rhythm (Goldman et al, 2002). This phenomenon has been demonstrated in previous studies and might be related to an abnormal information transfer between thalamus and cortex (thalamocortical dysrhythmia) (De Tommaso et al. , 2014).

Different sensory stimuli can provoke complex pattern of activity changes in neuronal populations of multiple cortical areas (Harris et al. , 2011), as environmental and endogenous conditions characterize a different sequential recruitment of neural networks involved in sensory processing (De Tommaso et al. , 2014). Some studies have demonstrated interictal light-induced EEG changes, as alpha frequency synchronization and a decrease in functional connectivity (Angelini et al. , 2004, de Tommaso et al. , 2005, de Tommaso et al. , 2013, De Tommaso et al. , 2014). Higher amplitude of the alpha oscillatory activity is associated with worsened information transfer through thalamocortical pathways (Pfurtscheller et al. , 1999) interpreted as an inefficiency of inhibitory cortical circuits by decreasing lateral inhibition (Coppola et al. , 2013). The projections from the thalamus to the cortex and the cellular mechanisms associated with the reduced thalamocortical activity are not completely elucidated (Coppola et al. , 2013, Hodkinson et al. , 2016).

Several studies have demonstrated different mechanisms to explain the migrainous brain, such as (i) impaired habituation (Coppola et al. , 2007, 2009); (ii) dysfunctions of cortical excitability (Aurora et al. , 1998a, Aurora et al. , 1998b, Aurora et al. , 2003, Aurora et al. , 2007, Brigo et al. , 2013), and (iii) reduced efficiency of inhibitory circuits (Aurora et al. , 1999, Brighina et al. , 2009, Cosentino et al. , 2014a, Cosentino et al. , 2014b). An important aspect is that different pathophysiological mechanisms might coexist in migraine, possibly being either expression of hyperresponsivity or compensatory mechanisms (e.g.

resilience phenomenon) seeking to stabilize the cortical excitability level (Cosentino et al. , 2014a).

At the first glance our results of a hypoactivity of the occipital lobe in migraineurs appear to contradict previous studies that have demonstrated an increase of photic driving, the so-called “H-response” (Golla et al. , 1959, Puca et al. , 1996, de Tommaso et al. , 1998, Bjørk et al. , 2011a, De Tommaso et al. , 2014, Fogang et al. , 2015). However, it is important to note that the H-response in migraine patients during inter-ictal period has been usually pointed as a prominent photic driving response at flash rates of a medium range of frequency (18-24 Hz) (Golla et al. , 1959). Here, we have performed a photic stimulation at a rate of 9 Hz and have analyzed only the PSD of alpha band which could have been decreased in detriment to an increase of higher oscillations.

○ ***Sham vs. Cathodal tDCS (randomized clinical trial)***

Our results showed that 12 sessions of the cathodal tDCS over V1 reduce the basal occipital activity of the alpha band, but does not interfere in functional responses to repetitive visual stimulation. Some other studies have also investigated the effect of inhibitory noninvasive brain stimulation over the visual cortex through neurophysiological measures (de Tommaso et al. , 2011, Rocha et al. , 2015). In contrast to our findings, De Tommaso and colleagues (2011) have found a lack of effect of a single session of inhibitory rTMS (1 Hz, 900 stimuli) on alpha phase synchronization pattern, indicating that rTMS has not been able to modulate the complex inhibitory and excitatory circuits in migraineurs. Notably, **some methodological differences between** De Tommaso and the current study may account for the disparities. First, we have not evaluated the alpha rhythm phase synchronization and have applied the brain stimulation for more sessions. Also, we have used tDCS rather than rTMS. Despite both are capable of inducing plasticity they have different neurophysiological mechanisms (Wagner et al. , 2007).

In the current study the interictal hyperexcitability of migraineurs has been modulated using the same stimulation protocol as our previous study (Rocha et al. , 2015) that has demonstrated that the cathodal tDCS over V1 might be an effective option for the migraine prophylaxis by reducing cortical excitability. Our previous findings seem to be in line with the current results. As discussed above, qEEG measures of the alpha band PSD have identified that the occipital lobe of migraineurs is actually hypoactive in resting state, but hyperresponsive to stimulation. That could explain why in a previous study, we observed an increase in phosphene response in migraineurs after, in that case, magnetic stimulation (Rocha et al. , 2015). The different activation pattern of migraine brain in resting and during stimulation might also help to explain the intriguing question about the hyper or hypo-excitability of the visual cortex (Aurora et al. , 1998a, Bohotin et al. , 2002, Aurora et al. , 2003, Bohotin et al. , 2003, Brigo et al. , 2012, Brigo et al. , 2013).

Some studies have been investigated the effect of cathodal tDCS over the visual cortex regarding clinical measures (Antal et al. , 2011, Rocha et al. , 2015, Wickmann et al. , 2015). Although not unanimous as the neurophysiological change findings, studies have shown clinical benefits. Antal and colleagues (2011) have found a reduction in pain intensity after applied tDCS (1 mA) for 15 minutes after three weeks (9 sessions) when compared to sham stimulation. In addition, a decrease of the number of migraine-related days, duration of the attack and pain intensity has been observed regarding baseline. Wickman and colleagues (2015) have also showed a decrease of headache frequency on menstrual migraine after 15 sessions of tDCS (20 min, 2 mA) compared to baseline condition. However, did not show any difference to sham stimulation in quality of life. After four weeks (12 sessions), Rocha and colleagues (2015) have demonstrated in episodic migraine patients a decrease in painkiller intake during treatment with cathodal tDCS (2 mA, 20 min) compared to control group.

Furthermore, a decrease in number of migraine attacks, duration of each attack and painkiller intake has also found when compared to baseline values (Rocha et al. , 2015).

Due the similarities of both stimulation protocols and neurophysiological findings between our previous (Rocha et al., 2015) and current study, it is possible to suggests some correlation of the current electrophysiological results to our previous clinical findings. As demonstrated cathodal tDCS decreased basal (non-light) alpha PSD, but did not have effect after photic stimulation starts. In our opinion, to reduce the pattern of occipital alpha band PSD by cathodal tDCS was possible due to firing rates changes of individual neurons by modifying neuronal transmembrane potentials, which cause hyperpolarization of cortical areas and consequent reduction of cortical excitability (Wagner et al. , 2007, Sadowski, 2008). This explains why in our previous study with the same treatment it has been observed a significant decrease in the number of migraine attacks, painkiller intake and duration of each attack, but no difference in the phosphene threshold, or pain intensity when an attack happens (Rocha et al. , 2015).

It has been suggested that the alpha band commands the transfer of information and supplies a ‘window of excitability’ (O’Hare et al. , 2018). Thus, cathodal tDCS could be suggested to modulate cortical activity and alpha band oscillation for migraine treatment. Besides that, the anode placed at Cz (motor cortex) could have regulated thalamocortical activity (DaSilva et al. , 2015). It has been demonstrated that analgesic effects of brain stimulation at motor cortex have a direct involvement in inhibition of spinothalamic transmission of nociceptive signals (Moisset et al. , 2016). An important aspect is that cathodal tDCS was not able to reduce the functional response of RLS. We agree that resting state of occipital lobe was not influenced functional responses of photic stimulation and could be related to a stereotyped response as well as to the characteristic of crisis.

However, some limitations should be mentioned and possibly addressed in future studies. Firstly, here we analyze a short epoch of EEG records, providing fewer response patterns compared with most studies. Secondly, we do not control individual aspects such as visual dominance, which could explain the asymmetry found between responses of left and right electrodes (O1 and O2). Besides, the reference electrode placed only on A1 (left hemisphere) could also explain that asymmetry.

5. CONCLUSIONS

Our findings suggest that the occipital cortex of migraineurs is hypoactive (e.g., high alpha PSD) in baseline conditions, but when light stimulated this area becomes hyperactive (low alpha PSD). Cathodal tDCS in occipital cortex decreases this baseline alpha PSD in patients, possibly modulating neuronal circuitries within, but it cannot interfere once photic stimulation starts. That could explain why cathodal tDCS decreases the probability of migraine attacks, but not the intensity of pain when an attack starts, reinforcing this kind of stimulation as preventive (prophylactic), and not as an acute (abortive) migraine treatment.

Acknowledgment

This research was supported by FACEPE (grant number APQ-2047-4.08/12), Brazil. Kátia Monte-Silva is supported by CNPq (grant number 308291/2015-8). Sérgio Rocha is supported by FACEPE (grant number IBPG-1649-4.08/13). Authors also acknowledge FACEPE for scholarships related with this article: BIC-0592-2.07/10 (Amanda Schweigert Bezerra).

Conflict of interest statement

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

References

- Angelini L, de Tommaso M, Guido M, Hu K, Ivanov P, Marinazzo D, et al. Steady-state visual evoked potentials and phase synchronization in migraine patients. *Phys Rev Lett*. 2004;93:038103.
- Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2011;31:820-8.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998a;50:1111-4.
- Aurora SK, al-Sayeed F, Welch KM. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1999;19:708-12.
- Aurora SK, Welch KM. Brain excitability in migraine: evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol*. 1998b;11:205-9.
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2003;23:258-63.
- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27:1442-53.
- Bjørk M, Hagen K, Stovner LJ, Sand T. Photic EEG-driving responses related to ictal phases and trigger sensitivity in migraine: a longitudinal, controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2011a;31:444-55.

Bjørk M, Stovner LJ, Hagen K, Sand T. What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011b;124:56-63.

Bjørk MH, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2008;28:960-8.

Bjørk MH, Stovner LJ, Engstrøm M, Stjern M, Hagen K, Sand T. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. *The journal of headache and pain*. 2009a;10:331-9.

Bjork MH, Stovner LJ, Nilsen BM, Stjern M, Hagen K, Sand T. The occipital alpha rhythm related to the "migraine cycle" and headache burden: a blinded, controlled longitudinal study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2009;120:464-71.

Bjørk MH, Stovner LJ, Nilsen BM, Stjern M, Hagen K, Sand T. The occipital alpha rhythm related to the "migraine cycle" and headache burden: a blinded, controlled longitudinal study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2009b;120:464-71.

Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2003;23:264-70.

Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gerard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125:912-22.

Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The journal of headache and pain*. 2009;10:77-84.

Brigo F, Storti M, Nardone R, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Tezzon F, et al. Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. *The journal of headache and pain*. 2012;13:339-49.

Brigo F, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Nardone R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci*. 2013;34:819-30.

Coppola G, Parisi V, Di Lorenzo C, Serrao M, Magis D, Schoenen J, et al. Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. *The journal of headache and pain*. 2013;14:20.

Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27:1427-39.

Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiology of learning and memory*. 2009;92:249-59.

Cosentino G, Fierro B, Brighina F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. *Clinical*

neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2014a;125:1721-30.

Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, Talamanca S, Paladino P, Baschi R, et al. Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2014b;155:1070-8.

DaSilva AF, Truong DQ, DosSantos MF, Toback RL, Datta A, Bikson M. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in neuroanatomy*. 2015;9:89.

De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10:144.

de Tommaso M, Marinazzo D, Guido M, Libro G, Stramaglia S, Nitti L, et al. Visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine: correlations with clinical features. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2005;57:203-10.

de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, Pellicoro M, Guido M, Serpino C, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007;118:2297-304.

de Tommaso M, Sciricchio V, Guido M, Sasanelli G, Specchio LM, Puca FM. EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1998;18:324-8.

de Tommaso M, Stramaglia S, Brighina F, Fierro B, Francesco VD, Todarello O, et al. Lack of effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on alpha rhythm phase synchronization in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2011;488:143-7.

de Tommaso M, Stramaglia S, Marinazzo D, Trotta G, Pellicoro M. Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013:0333102413477741.

Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*. 2004;134:9-21.

dos Santos Pinheiro ES, de Queirós FC, Montoya P, Santos CL, do Nascimento MA, Ito CH, et al. Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PLoS One*. 2016;11:e0149085.

Fogang Y, Gérard P, De Pasqua V, Pepin J-L, Ndiaye M, Magis D, et al. Analysis and clinical correlates of 20 Hz photic driving on routine EEG in migraine. *Acta Neurologica Belgica*. 2015;115:39-45.

Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3988-98.

Goldman RI, Stern JM, Engel Jr J, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*. 2002;13:2487.

Golla FL, Winter AL. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1959;11:539-49.

Groppe DM, Bickel S, Keller CJ, Jain SK, Hwang ST, Harden C, et al. Dominant frequencies of resting human brain activity as measured by the electrocorticogram. *Neuroimage*. 2013;79:223-33.

Harris KD, Thiele A. Cortical state and attention. *Nature reviews neuroscience*. 2011;12:509.

Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33:629-808.

Hodkinson DJ, Wilcox SL, Veggeberg R, Nosedá R, Burstein R, Borsook D, et al. Increased amplitude of thalamocortical low-frequency oscillations in patients with migraine. *Journal of Neuroscience*. 2016;36:8026-36.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1958;10:371-5.

Mendonca-de-Souza M, Monteiro UM, Bezerra AS, Silva-de-Oliveira AP, Ventura-da-Silva BR, Barbosa MS, et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:207.

Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *European journal of pain*. 2016;20:689-700.

O'Hare L, Menchinelli F, Durrant SJ. Resting-State Alpha-Band Oscillations in Migraine. Perception. 2018;0301006618755639.

Peng W, Babiloni C, Mao Y, Hu Y. Subjective pain perception mediated by alpha rhythms. Biological psychology. 2015;109:141-50.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 1999;110:1842-57.

Puca FM, De Tommaso M, Tota P, Sciruicchio V. Photic driving in migraine: correlations with clinical features. Cephalalgia : an international journal of headache. 1996;16:246-50.

Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. Journal of the neurological sciences. 2015;349:33-9.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2009;120:2008-39.

Sadowski B. Plasticity of the Cortical Motor System. Journal of Human Kinetics. 2008;20:5-22.

Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011;2011:8.

Vigano A, D'Elia TS, Sava SL, Auve M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The journal of headache and pain*. 2013;14:23.

Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:527-65.

Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timaus C, Chaieb L, et al. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *Journal of the neurological sciences*. 2015;354:103-9.

Tables

Table 1. Sample characterization (control study) for mean age, gender, duration of each attack (hours), aura and pain intensity for migraineurs and healthy volunteers.

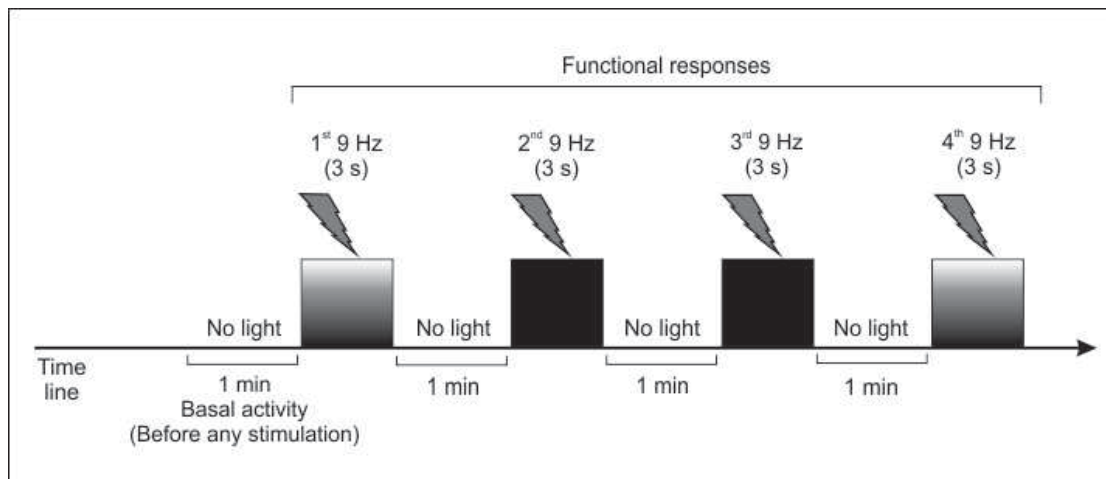
	Migraineurs (n=25)	Healthy volunteers (n=10)	p
Age, in years (SD)	25 (7.2)	22 (1.6)	0.25 ^b
Gender (%)	19 F (76)	8 F (80)	1.00 ^a
Aura (%)	11 (47.8)	-	-
Pain intensity			-
Mild (%)	0	-	-
Moderate (%)	14 (60.9)	-	-
Severe (%)	9 (39.1)	-	-
Duration of each attack, in hours (SD)	14 (17.5)	-	-

chi-square test; Mann-Whitney test; F–female; SD – standard deviation

Table 2. Sample characterization (pilot randomized clinical trial) for mean age, gender, disease duration (years), duration of each attack (hours), photophobia and pain intensity for Cathodal and Sham tDCS group.

	Cathodal tDCS (n=11)	Sham tDCS (n=10)	p
Age, in years (SD)	22.45 (3.64)	27.6 (10.4)	0.11 ^b
Gender (%)	10 F (90.9)	8 F (80)	0.58 ^a
Disease duration, in years (SD)	6.36 (4.38)	12.5 (10.4)	0.051 ^b
Duration of each attack in hours (SD)	11.27 (9)	10 (8.1)	0.60 ^b
Photophobia (%)	11 (100)	10 (100)	1.00 ^a
Pain intensity			0.65 ^a
Mild (%)	0 (0)	0 (0)	
Moderate (%)	6 (54.5)	7 (70)	
Severe (%)	5 (45.5)	3 (30)	

^achi-square test; ^bMann-Whitney test; F–female; SD – standard deviation

Figures**Figure 1.** Photic stimulation protocol

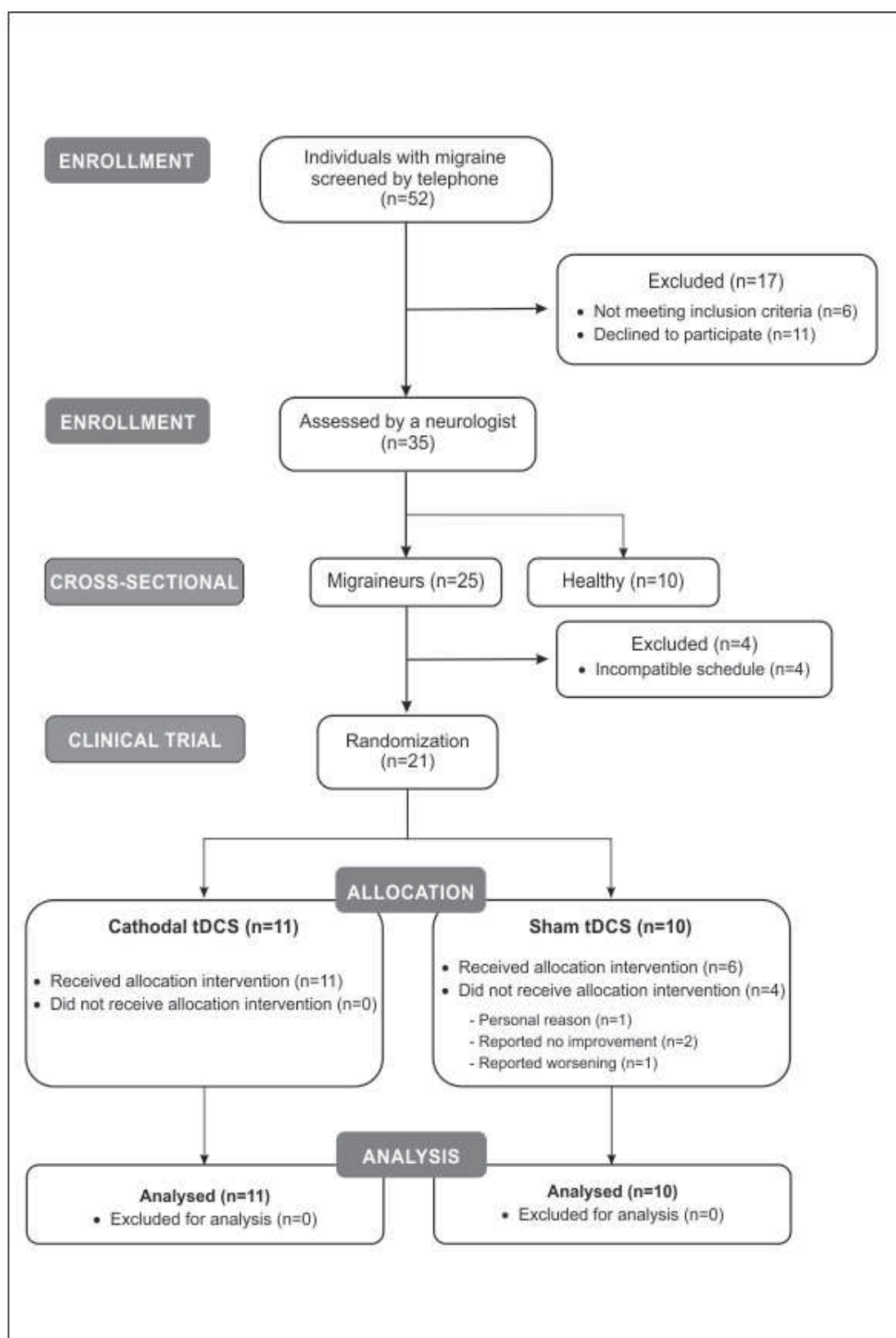


Figure 2. Flow diagram of the trial

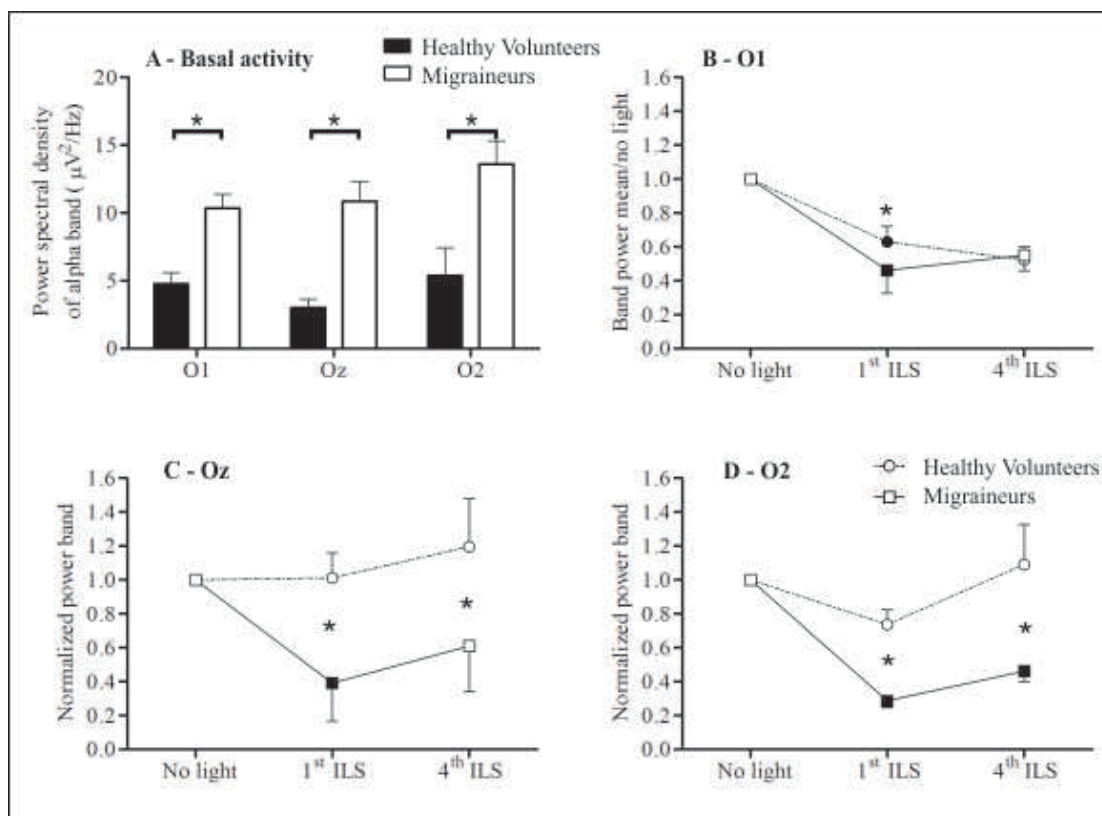


Figure 3. The figure shows the power spectral density (PSD) of alpha band (mean and standard mean error) of electroencephalogram in migraineurs and healthy volunteers (basal comparison and functional response comparison). **A** – Mean power spectral density of alpha band at baseline (basal activity comparison); **B** – Normalized functional response of **O1** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient); **C** – Normalized functional response of **Oz** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient); **D** – Normalized functional response of **O2** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient). Symbols indicate groups: circles – healthy volunteers; squares – migraineurs. Filled symbols indicate significant differences between first or fourth visual stimuli and baseline. * Indicates significant differences between migraineurs and healthy volunteers. ILS – Intermittent light stimulation (repeated visual stimuli). PSD – power spectral density.

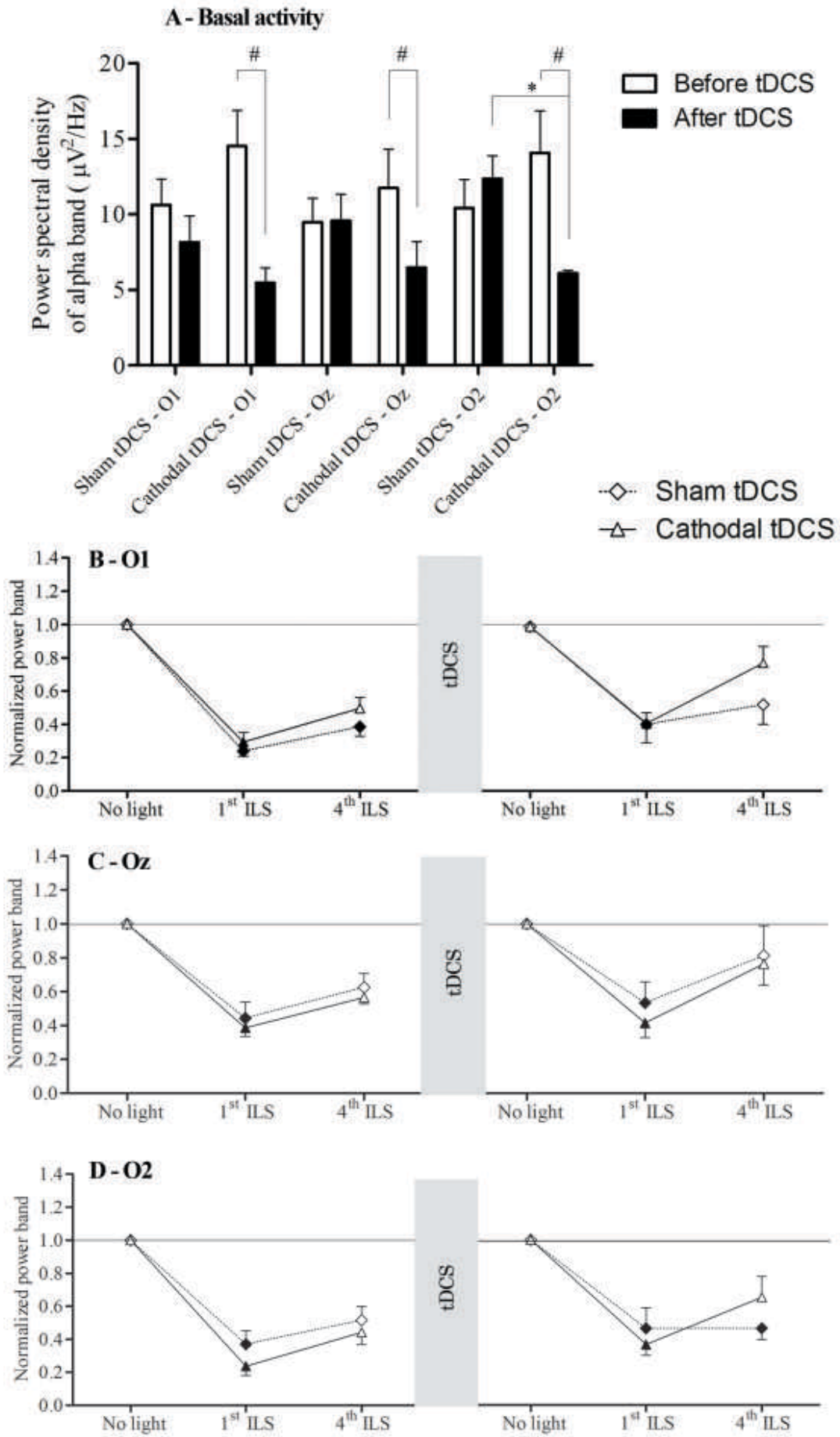


Figure 4. The figure shows the power spectral density (PSD) of alpha band (mean and standard mean error – basal comparison and functional response comparison) of electroencephalogram in experimental group (cathodal tDCS) and control group (sham tDCS). **A** – Mean power spectral density of alpha band at baseline (basal activity comparison); **B** – Normalized functional response of **O1** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient); **C** – Normalized functional response of **Oz** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient); **D** – Normalized functional response of **O2** (first/non visual stimuli and fourth/non visual stimuli quotient). Symbols indicate groups: diamonds – control group (sham tDCS); triangles – experimental group (cathodal tDCS). Filled symbols indicate significant differences between first or fourth visual stimuli and baseline. [#] Indicates significant differences between after and before tDCS. ILS – Intermittent light stimulation (repeated visual stimuli). tDCS – Transcranial direct current stimulation. PSD – power spectral density.

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 2

Title: Optimizing the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for migraine treatment

Running head: tDCS protocol for migraine treatment

Authors: Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com

Amanda Rodrigues¹ – amandatineh@gmail.com

Fernanda Nogueira¹ – fernandanrn@hotmail.com

Marcelo C. A. Rodrigues² – marcelo.carodrigues@ufpe.br

Katia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

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

²Grupo de Neurodinâmica, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Contact information:

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

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been considered a nonpharmacological alternative for the migraine prophylaxis. Currently, a better understanding is required for how tDCS parameters influence patient response to tDCS. We explored through a randomized sham-controlled crossover experiment the effect of different tDCS protocols on cortical electrical activity of migraine patients. In 14 migraineurs, different combinations of cathodal and anodal tDCS (20min, 2mA) over primary motor cortex (M1) and visual motor cortex (V1) were performed in seven experimental sessions. Electrical cortical activity was assessed before and after each session through: (i) visual evoked-potential (VEP-habituation), (ii) phosphene threshold (PT) and (iii) motor evoked-potential (MEP). VEP was measured during a pattern-reversal stimulation to observe the lack of habituation in response to repetitive innocuous sensory stimulation of migraineurs brain. Only anodal tDCS when applied over visual cortex was able to induce habituation to repetitive visual stimuli (VEP-habituation) and decrease occipital hyper-excitability (PT measure) in migraine patients. No change in MEP was observed in any experimental session. These results suggest that anodal tDCS on visual cortex might be used in studies that investigate clinically its effects as treatment of migraine.

Keywords: Transcranial direct current stimulation. Migraine. Lack of habituation.

Introduction

Migraine is considered the third most prevalent disease worldwide and reaches at least 10 – 19% of the global population [1]. Characterized by recurrent attacks of headaches, that promotes disability and photophobia [2, 3], migraine results in several days out of work per year [4]. The prophylactic treatment suggested for migraine is mainly based on pharmacological therapy. However, side effects limit its use as a first-line preventive treatment [5].

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has become of significant interest for the migraine prophylaxis [6]. TDCS is a non-invasive brain stimulation technique that can modulate resting membrane potential via weak electrical current applied to the scalp through an anode and cathode electrode [7]. In humans, it has been shown that anodal increases, and cathodal tDCS decreases the motor cortical excitability [8, 9].

We have recently demonstrated through a meta-analysis that tDCS has moderate to high effect on pain control, mainly for painkiller intake reduction and could be a promising nonpharmacological alternative for migraine in the future [6]. However, a substantial heterogeneity was found in the meta-analysis, probably due to differences in stimulation protocols. As far as we know, five studies [10-14] have examined the efficacy of tDCS as a prophylactic treatment for migraine. Auvichayapat's study [11] has supported tDCS as useful clinical tool for preventive anti-migraine effect when anodal tDCS is applied on primary motor cortex (M1). On another hand, Viganò et al. [13] have indicated that 2 weekly sessions of anodal tDCS over primary visual cortex (V1) had also a prophylactic effect in migraine. Other trials [10, 12, 14], however, have pointed to the benefits of cathodal tDCS over V1 for migraine prophylaxis. Thus, a better understanding is still required for how tDCS parameters (e.g. polarity and stimulation location) influence patient response to tDCS.

In this context, electrophysiological techniques, which allow the electrical activity analysis in response to different types of sensory stimuli *in vivo*, emerged as valuable tools to

assess single responses to a particular stimulation protocol [15]. Here, we performed a crossover study to compare the effects of different tDCS protocols over the most general and reproducible interictal abnormality in sensory information processing of migraineurs brain — the lack of habituation in response to repetitive innocuous sensory stimulation. In patients with migraine, this phenomenon is revealed by an increased cortical electrical activity in response to repetitive sensory stimuli, not seen in normal subjects [16, 17]. We aimed to establish an optimized protocol of tDCS, in relation to polarity and electrodes placement that normalize the lack of habituation (i.e. a behavioural response decrement that results from repeated stimulations and does not involve sensory adaptation; for a review see [18]) and efficiency of inhibitory cortical circuits (i.e. an imbalance among intracortical inhibitory and excitatory mechanisms [19]) in migraine patients.

Methods

Trial design and volunteers

We performed a randomized, controlled, double-blinded crossover trial (counterbalanced order) in seven experimental sessions. Experiments were conducted under a protocol approved by local Research Ethics Committee and were performed according to the Declaration of Helsinki. All participants gave their written informed consent prior to the experiment. The experimental procedure was registered in www.clinicalTrials.gov (NCT02562222).

Volunteers were recruited through newspaper and university website advertisements between April 2016 and July 2017. After screening by a trained researcher, volunteers were assessed by a physician. We included patients diagnosed by the neurologist with episodic migraine (with and/or without aura), classified according to the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III, beta version) - [3] and meeting

the following inclusion criteria: (i) aged at 18 – 55 years; (ii) both genders; and (iii) without prophylactic treatment at least 6 months prior to study. Patients were excluded if they had any contraindication to brain stimulation [20] or chronic pain related to other diseases.

Experimental design

Migraineurs were randomized into seven experimental conditions, on different days, with an interval between sessions of at least 48 hours: (i) tDCS_{aM1-SO} – anodal tDCS over left M1; (ii) tDCS_{cM1-SO} – cathodal tDCS over left M1; (iii) tDCS_{aOz-Cz} – anodal tDCS over V1; (iv) tDCS_{cOz-Cz} – cathodal tDCS over V1; (v) tDCS_{aM1cOz} – anodal tDCS over left M1 and cathodal tDCS over V1; (vi) tDCS_{cM1aOz} – cathodal tDCS over left M1 and anodal tDCS over V1; and (vii) sham tDCS. Randomization procedures were generated by a noninvolved researcher using the website www.randomization.com. Allocation concealment was kept since only the researcher responsible to apply tDCS had access to opaque-sealed envelopes avoiding selection bias. To perform a double-blind study, three researchers participated in the study. Two examined the patients before and immediately after the experimental sessions. The other was involved in carrying out blind analysis. The patients and researchers were blinded to the tDCS protocols.

Outcome measures

In order to verify the electrophysiological effects of tDCS, assessment was performed before and immediately after each experimental session. The primary outcome of study was the habituation. The habituation was measured through of the amplitude of the visual evoked potential (VEP) in response to pattern-reversal stimulation.

Firstly, patients were seated in a comfortable chair with head and arm rests, in a quite dark room at a 90 cm distance from the monitor. Two recording electrodes (9 mm diameter

Ag-Cl) were used to VEP: the active electrode was inserted at Oz, was referenced to Fz according to the 10–20 system and the ground electrode was fixed to the right clavicle. Were offering stimuli at a checkerboard pattern-reversal of black and white squares rate of 3.1 Hz. They were asked to fix with their right eye, a red sticker in the centre of the screen (AOC; 34 × 19 cm) and their left eye being covered by a patch. During VEP, we recorded 600 cortical responses divided in 6 blocks of 100 waves, by digital EEG equipment (Neuron-Spectrun/Neurosoft, Russia - sampling frequency 5000 Hz).

The average value of the amplitude difference between the points N1 (the most negative peak of VEP between 60 and 90 ms) and P1 (the most positive peak following between 80 and 120 ms) for each VEP was calculated. The habituation was expressed as a decrease of N1-P1 in the 6th block, in relation to the 1st block. To analyze the amplitude of VEP, we used EEGLAB toolbox (MATLAB – version 7.0)[21] and Brainstorm [22]. Band pass filter of 0.5–35 Hz and 60 Hz notch filter was used.

Secondary outcome was the cortical excitability measured over V1 through phosphene threshold (PT) and over left M1 through motor evoked potential (MEP). Details of the PT procedures were described previously [12]. A center of circular coil (diameter – 10 cm), connected to stimulator (Neurosoft, Russia; peak magnetic field = 2.2 T), was placed over Oz. After each TMS single-pulse over visual cortex, the volunteers were encouraged to relate any visual experiences. The coil position in a vertical (its handle pointing upward) was defined as the site where stimulation resulted consistently in phosphenes (short-lasting flashes or lines in the subject's visual field). Coil positions were marked with a dermatological pen with waterproof ink to guarantee identical positions during whole experiment. Then, the stimulator intensity (initially applied at 60% of stimulator output) was adjusted until the subject reported phosphenes at least five out of ten trials (phosphene threshold). PT was expressed as a

percentage of maximum stimulator output.

For MEP assessment, volunteers were asked to comfortably sit on a chair. Initially, single-pulse TMS was applied over the left M1 in order to find the optimal representation area (hotspot) for the first dorsal interosseous muscle (FDI), i.e. the area with the greater MEP amplitudes, measured by electromyography (EMG). Magnetic stimuli were delivered through an 8 shaped coil which will be hold manually over the scalp on a 45 degrees angle from the middle line and pointed to the anterior area of the head, over C3 according to the 10–20 system. After determining the cortical motor representation area of the muscle, we measured the resting motor threshold (rMT) according to the TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0) [23]. In order to determine MEP amplitude, intensity of stimulator was adjusted to 120% of rMT and 20 monophasic single-pulse TMS were recorded at a frequency of 0.25 Hz.

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

A stimulator (NeuroConn, Germany) was used to apply direct current with parameters that previously demonstrated to be effective in reducing chronic pain (intensity of 2 mA for 20 min; electrode size 5x7 cm; 10 s of fade in and fade out)[24]. During tDCS sessions, the patients were seated in a comfortable chair with head and arm rests. For anodal tDCS over left M1 (tDCS_{aM1-SO}) the anode was placed over the C3 (according to EEG 10/20 system) and the cathode was placed above contralateral supra-orbital region (SO). For cathodal tDCS over M1 (tDCS_{cM1-SO}), the cathode was positioned over C3 and the anode was placed above SO. For anodal tDCS over V1 (tDCS_{aOz-Cz}), the anode was positioned over Oz and the cathode was placed over the vertex (Cz). For cathodal tDCS over V1 (tDCS_{cOz-Cz}), the cathode was positioned over Oz and the anode over Cz. For dual tDCS (tDCS_{aM1cOz}; tDCS_{cM1aOz}) both motor and visual cortex were considered active. For sham tDCS, direct current was delivered for only 30 seconds, but the electrode montage remained for 20 minutes.

Data analysis and statistics

We performed descriptive analyses to present demographic and clinical characteristics with mean and standard deviation (SD) or frequency. The data were analyzed, blind to experimental condition. The post intervention means were normalized to intra-individually and are given as ratios of the baseline. Because we had a small number of patients, we used a non-parametric test [10]. Statistical analyses were performed with a Wilcoxon test to assess the differences between experimental conditions (tDCSa_{M1-SO}; tDCSc_{M1-SO}; tDCSa_{Oz-Cz}; tDCSc_{Oz-Cz}; tDCSa_{M1-Cz}; tDCSc_{M1-Cz}) with sham tDCS and time (post minus pre stimulation). Friedman test was used to analyze the interaction between time and experimental conditions. Significance level was set at $p \leq 0.05$. Analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 for Mac OS (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

Results

Participant characteristics and flow diagram

All baseline values of habituation and cortical excitability were comparable among sessions ($P > 0.05$, Wilcoxon test), which discard any possibility of a carry-over effect (Table 1).

TABLE 1

From July 2016 to September 2017, 93 subjects were assessed for eligibility. However, 34 participants were excluded. Thus, a physician assessed 59 subjects, and 25 were diagnosed with migraine. Of these, 11 were excluded and 14 migraineurs (12 female; 24 ± 3.3 years) were randomly and counterbalanced allocated to the seven experimental sessions. All included patients completed all sessions (Figure 1). The data analysis was successfully conducted for all the participants.

FIGURE 1

Before each tDCS session, Wilcoxon test did not reveal a decrease of VEP amplitude in the 6th block when compared to 1st block for neither experimental conditions ($p>0.05$), confirming the lack of habituation in migraineurs. Wilcoxon test revealed that when compared to baseline values, there was a reduction in VEP after tDCS_{aOz-Cz} ($p=0.006$) (Figure 2).

FIGURE 2

For analysis of visual cortex excitability, Wilcoxon signed rank test shows a significant difference on PT for sham tDCS after tDCS_{aOz-Cz} ($p=0.037$) and tDCS_{aM1-SO} ($p=0.012$). When compared to baseline values, Wilcoxon test revealed an increase of PT after tDCS_{aM1-SO} ($p=0.006$) (Figure 3A).

For analysis of motor cortex excitability, Wilcoxon signed rank test did not show difference on MEP among sessions neither when compared to baseline values ($p>0.05$; Figure 3B).

FIGURE 3

Discussion

Our results indicate that anodal tDCS over visual cortex (tDCS_{aOz-Cz}) was able to normalize the lack of habituation and decrease the visual cortical hyperexcitability in migraineurs. In none of the experimental sessions, tDCS was able to modulate the excitability of the motor cortex. Besides, this approach decreased cortical visual excitability, measured by an increase phosphene threshold. However, we initially hypothesized that an optimized protocol (tDCS_{aM1cOz}), which placed the anode over M1 and cathode over Oz would better in correct the lack of habituation in migraine.

Our optimized protocol hypothesis was based on studies that used cathodal tDCS isolated over Oz [10, 12, 14] and anodal tDCS isolated over M1 [11] that showed clinical benefits. Nevertheless, to consider two simultaneous targets to modulate did not show the expected physiological benefits.

It is known that the nociceptive system is identified as a sensory system in its own right, from primary afferents to multiple brain areas and is modulated by ascending and descending pathways [25]. Anodal tDCS over M1 being widely used for the treatment of pain, although there is no recommendation and the mechanism of these analgesic effects are still uncertain [26]. It has been suggested that anodal tDCS over M1 may reduce pain by activating various neural circuits, as an anterior and posterior insula on sides, cingulate cortex and thalamus [27].

In migraine, cathodal stimulation of V1 is thought to decrease its hyperexcitability or increased responsiveness at the origin of headache [10, 12, 14]. However, our main results showed that anodal stimulation of V1 and not cathodal, was able to decrease the hyperexcitability and restore the habituation in migraine. Perhaps, it seems inappropriate to expect similar effects of tDCS on visual cortex due to analogous mechanisms of action described for primary motor cortex once these regions are histologically and biochemically distinct [28].

Animal studies have demonstrated that the highest cell and neuron densities are found in primary visual cortex and the motor cortex appears to have low neuron densities compared to other areas of cortex [29, 30]. In addition, it has been widely referenced to explain anatomical and physiological phenomena, that the neocortex has a six-layered structure [31].

Nevertheless, on the one hand we have some studies which find high proportions of cells in layer 4 of primary visual cortex, which have GABA as a main neurotransmitter [32], in the cat [33] and macaque [34]. There is, on the other hand the primary motor cortex, which

have mainly glutamatergic neurotransmission [28], have a scarce layer IV and a particularly large layer V [35].

Besides, we should consider the thalamic effect generated by the placement of “reference” electrode over Cz once sensory information from retinal ganglion cells is first processed in the lateral geniculate nucleus (LGN) of the dorsal thalamus [36], which in proper sequence send projections to the V1 [37]. DaSilva and colleagues [27] showed that the anode over the vertex was able to activate the pulvinar nucleus thalamus. This activation could be interfering on the neurophysiological measures of visual cortex. Thus, it appears not suitable to state that have paradoxical effects of tDCS over primary visual cortex.

Some limitations of this study should be considering. Firstly, we did not make a control experiment with healthy volunteers. Secondly, clinical measures did not considering for this crossover trial. Moreover, 48 hours of washout period could be short. A clinical trial with anodal tDCS over V1 (Oz-Cz) with clinical measures and a greater sample size should be considering for future perspectives

Conclusion

In summary, our study showed that anodal tDCS on V1 (Oz-Cz) was effective in normalizing the habituation in migraineurs, hyperexcitability and might be used in studies that investigate clinically its effects as prophylactic treatment of migraine.

Acknowledgment

Sérgio Rocha was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE: IBPG-1649-4.08/13), Brazil.

Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- [1] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013;380(9859):2163-96.
- [2] Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351(9108):1043-51.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache* 2013;33(9):629-808.
- [4] Iburg KM. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1260-344.
- [5] Smitherman TA, Walters AB, Maizels M, Penzien DB. The use of antidepressants for headache prophylaxis. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(5):462-9.
- [6] Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache* 2016;56(10):1565-96.
- [7] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation* 2008;1(3):206-23.

- [8] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-9.
- [9] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57(10):1899-901.
- [10] Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2011;31(7):820-8.
- [11] Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012;95(8):1003-12.
- [12] Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences* 2015;349(1-2):33-9.
- [13] Vigano A, D'Elia TS, Sava SL, Auve M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The journal of headache and pain* 2013;14(1):23.
- [14] Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timaus C, Chaieb L, et al. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *Journal of the neurological sciences* 2015;354(1-2):103-9.

- [15] De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology* 2014;10(3):144.
- [16] Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27(12):1427-39.
- [17] Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiology of learning and memory* 2009;92(2):249-59.
- [18] Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychological review* 1970;77(5):419-50.
- [19] Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The journal of headache and pain* 2009;10(2):77-84.
- [20] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2009;120(12):2008-39.
- [21] Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 2004;134(1):9-21.
- [22] Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience* 2011;2011:8.

- [23] Awiszus F, Borckardt JJ. TMS motor threshold assessment Tool (MTAT 2.0). Brain Stimulation Laboratory, Medical University of South Carolina, USA 2011.
- [24] Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3988-98.
- [25] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain* 2005;9(4):463-84.
- [26] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2017;128(1):56-92.
- [27] DaSilva AF, Truong DQ, DosSantos MF, Toback RL, Datta A, Bikson M. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in neuroanatomy* 2015;9:89.
- [28] Antal A, Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain research bulletin* 2006;68(6):459-63.
- [29] Collins CE, Airey DC, Young NA, Leitch DB, Kaas JH. Neuron densities vary across and within cortical areas in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107(36):15927-32.
- [30] Young NA, Collins CE, Kaas JH. Cell and neuron densities in the primary motor cortex of primates. *Frontiers in neural circuits* 2013;7:30.

- [31] Douglas RJ, Martin KA. Neuronal circuits of the neocortex. Annual review of neuroscience 2004;27:419-51.
- [32] Skangiel-Kramska J. Neurotransmitter systems in the visual cortex of the cat: possible involvement in plastic phenomena. Acta neurobiologiae experimentalis 1988;48(6).
- [33] Bullier J, Henry GH. Laminar distribution of first-order neurons and afferent terminals in cat striate cortex. Journal of Neurophysiology 1979;42(5):1271-81.
- [34] Ringach DL, Shapley RM, Hawken MJ. Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence. Journal of Neuroscience 2002;22(13):5639-51.
- [35] Sadowski B. Plasticity of the Cortical Motor System. Journal of Human Kinetics 2008;20(1):5-22.
- [36] Usrey WM, Alitto HJ. Visual Functions of the Thalamus. Annual review of vision science 2015;1:351-71.
- [37] Morgenstern NA, Bourg J, Petreanu L. Multilaminar networks of cortical neurons integrate common inputs from sensory thalamus. Nature neuroscience 2016.

Tables and Figures

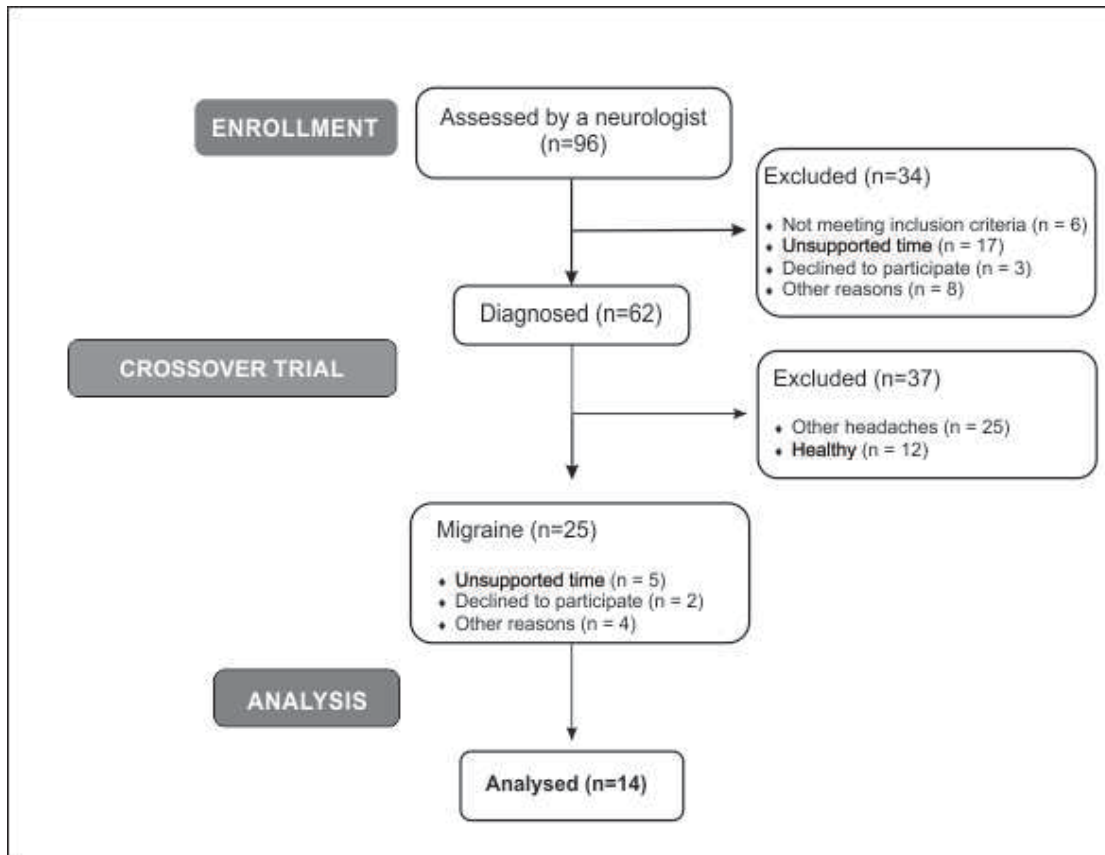


Figure 1. Flow diagram of the trial

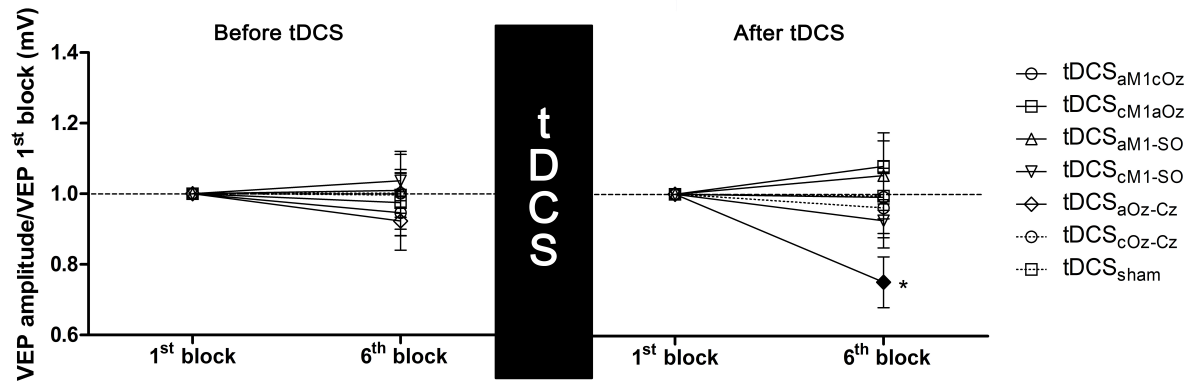


Figure 2. The figure shows the normalized VEP amplitude (mean and standard mean error) in migraineurs before and immediately after tDCS. Filled symbols indicate significant differences between 6th and 1st block of visual stimuli and baseline; tDCS - transcranial direct current stimulation; aM1cOz- anodal on primary motor cortex and cathodal on visual cortex; cM1aOz - cathodal on primary motor cortex and anodal visual cortex; aM1-SO - anodal on primary motor cortex and cathodal on contralateral supra-orbital region; cM1-SO - cathodal on primary motor cortex and anodal on contralateral supra-orbital region; aOz-Cz - anodal on visual cortex and cathodal on vertex; cOz-Cz - cathodal on visual cortex and anodal on vertex.

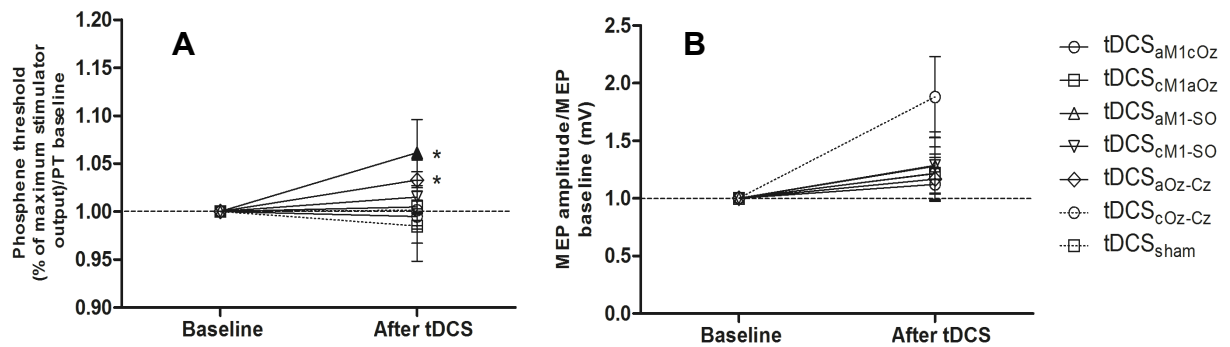


Figure 3. The figure shows average values (mean and standard mean error) of cortical excitability in experimental sessions. **A** – Measure of normalized phosphene threshold (% of maximum stimulator output after/before tDCS); **B** – Measure of normalized motor evoked potential (MEP amplitude after/before tDCS); Filled symbols indicate significant differences between after tDCS and baseline; # Indicates significant differences between experimental montage and sham tDCS; tDCS - transcranial direct current stimulation; aM1cOz- anodal on primary motor cortex and cathodal on visual cortex; cM1aOz - cathodal on primary motor cortex and anodal visual cortex; aM1-SO - anodal on primary motor cortex and cathodal on contralateral supra-orbital region; cM1-SO - cathodal on primary motor cortex and anodal on contralateral supra-orbital region; aOz-Cz - anodal on visual cortex and cathodal on vertex; cOz-Cz - cathodal on visual cortex and anodal on vertex.

Table 1. Baseline values of habituation, cortical excitability and sleeping hours on seven experimental sessions.

	tDCS _{aM1cOz}	tDCS _{cM1aOz}	tDCS _{aM1-SO}	tDCS _{cM1-SO}	tDCS _{aOz-Cz}	tDCS _{cOz-Cz}	shamtDCS	p
Sleeping hours (SD)	6.18 (1.31)	6.00 (0.87)	6.32 (0.93)	6.21 (1.54)	6.04 (1.18)	6.64 (1.03)	6.43 (1.07)	0.366
1 st block of VEP (mV)	12.23 (4.14)	12.39(4.50)	11.98 (4.81)	11.94(4.40)	11.44 (4.2)	11.42 (4.63)	11.62 (4.69)	0.861
6 th block of VEP (mV)	11.45 (4.69)	11.37 (3.84)	11.58 (5.24)	11.80 (4.19)	10.05(5.23)	11.52 (5.39)	11.44 (4.66)	0.675
Phosphene threshold (%)	55.07 (19.9)	54.21 (20.4)	53.86 (21.09)	55.71 (20.1)	54.29 (20.47)	54.43 (20.69)	56.79 (19.12)	0.715
Motor evoked potential (mV)	0.99 (0.66)	1.08 (1.02)	0.81 (0.62)	1.04 (0.75)	1.02 (0.79)	1.03 (1.0)	0.88 (0.55)	0.626

VEP - visual evoked potential; SD - standard deviation; tDCS - transcranial direct current stimulation; aM1cOz- anodal on primary motor cortex and cathodal on visual cortex; cM1aOz - cathodal on primary motor cortex and anodal visual cortex; aM1-SO - anodal on primary motor cortex and cathodal on contralateral supra-orbital region; cM1-SO - cathodal on primary motor cortex and anodal on contralateral supra-orbital region; aOz-Cz - anodal on visual cortex and cathodal on vertex; cOz-Cz - cathodal on visual cortex and anodal on vertex.