

**Comparação entre protocolos de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na  
Migrânea Crônica (NEUROMIG)**

**Comparison between Transcranial Direct Current Stimulation protocols in Chronic  
Migraine (NEUROMIG)**

**Comparación entre protocolos de Estimulación Transcranial de Corriente Contínua em  
la Migraña Crónica (NEUROMIG)**

Recebido: 18/06/2020 | Revisado: 29/06/2020 | Aceito: 03/07/2020 | Publicado: 17/07/2020

**Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-4689>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [renataemanuelalb@gmail.com](mailto:renataemanuelalb@gmail.com)

**Nelson Torro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-5762>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [nelsontorro@yahoo.com.br](mailto:nelsontorro@yahoo.com.br)

**Suellen Marinho Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-0462>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [suellenandrade@gmail.com](mailto:suellenandrade@gmail.com)

**Bernardino Fernández-Calvo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-5578>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [bfcalvo@usal.es](mailto:bfcalvo@usal.es)

**Eliane Araújo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-2547>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [elianeao@gmail.com](mailto:elianeao@gmail.com)

**Resumo**

A migrânea crônica (MC) possui um amplo conjunto de sintomas, com consequências debilitantes para os indivíduos refratários aos tratamentos convencionais. Neste contexto, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se mostra como uma técnica

promissora, embora ainda não haja consenso sobre o protocolo mais adequado, que pode variar com relação ao número e intervalo entre as sessões de aplicação. O presente trabalho consiste em um protocolo de avaliação dos efeitos clínicos e cognitivos da ETCC na MC sob a forma de ensaio clínico duplo-cego, randomizado e placebo-controlado. A amostra será composta por mulheres com idade entre 20 e 45 anos com diagnóstico de MC. Serão aplicados um questionário sociodemográfico e instrumentos de avaliação das funções cognitivas, aspectos afetivos, e de avaliação clínica da migrânea. As participantes serão distribuídas aleatoriamente em 3 grupos: Grupo 1: receberá uma sessão diária de ETCC de 15 minutos; Grupo 2: receberá duas sessões diárias de ETCC de 15 minutos, com um intervalo de 20 minutos entre elas; Grupo 3: receberá estimulação do tipo simulada (sham) por 15 minutos. O eletrodo anódico será alocado na região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e o eletrodo de referência na região supra-orbital contralateral. Nos grupos 1 e 2 a corrente terá intensidade de 2mA e será aplicada durante 10 dias consecutivos. Espera-se que a ETCC seja eficaz na redução do quadro sintomático na MC, com diminuição da dor, do estresse e melhora no desempenho cognitivo. Este estudo irá colaborar para a definição de um protocolo de neuromodulação mais adequado, contribuindo para a tomada de decisão clínica na MC.

**Palavras-chave:** Estimulação transcraniana por corrente contínua; Testes neuropsicológicos; Transtornos de enxaqueca; Dor.

### **Abstract**

Chronic migraine (CM) has a wide range of symptoms, with debilitating consequences for those individuals refractory to the conventional treatments. In this context, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a promising technique, although there is still no consensus on the most appropriate protocol, which may vary in relation to the number and interval between the application sessions. The present work consists of a protocol to assess the clinical and cognitive effects of ETCC on CM in the form of a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. The sample will consist of women aged between 20 and 45 years with a diagnosis of CM. A sociodemographic questionnaire and instruments for assessing cognitive functions, affective aspects, and clinical evaluation of migraine will be applied. Participants will be randomly distributed among 3 groups: Group 1: will receive a daily tDCS session for 15 minutes; Group 2: will receive two daily tDCS sessions of 15 minutes, with an interval of 20 minutes between them; Group 3: will receive simulated stimulation (sham) for 15 minutes. The anode electrode will be placed on the left dorsolateral

prefrontal cortex and the reference electrode on the contralateral supraorbital region. In the Groups 1 and 2 the current will have an intensity of 2mA and will be applied for 10 consecutive days. We expect that tDCS will be effective in reducing symptoms in CM, with a decreased in pain and stress, and an improvement in the cognitive performance. This study will help to define a more appropriate neuromodulation protocol, contributing to the clinical decision making in CM.

**Keywords:** Transcranial direct current stimulation; Neuropsychological tests; Migraine disorders; Pain.

### **Resumen**

La migraña crónica (MC) tiene una amplia gama de síntomas, con consecuencias debilitantes para las personas refractarias a los tratamientos convencionales. En este contexto, la estimulación transcraneal de corriente continua (ETCC) se muestra como una técnica prometedora, aunque todavía no hay consenso sobre el protocolo más adecuado, que puede variar con relación al número e intervalo entre las sesiones de aplicación. El presente trabajo consiste en un protocolo para evaluar los efectos clínicos y cognitivos de ETCC en la MC en forma de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La muestra estará compuesta por mujeres de entre 20 y 45 años con diagnóstico de MC. Se aplicará un cuestionario sociodemográfico e instrumentos para evaluar las funciones cognitivas, los aspectos afectivos y la evaluación clínica de la migraña. Los participantes se distribuirán aleatoriamente entre 3 grupos: Grupo 1: recibirá una sesión diaria de ETCC durante 15 minutos; Grupo 2: recibirá dos sesiones diarias de ETCC de 15 minutos, con un intervalo de 20 minutos entre ellas; Grupo 3: recibirá estimulación simulada (sham) durante 15 minutos. El electrodo anódico se colocará en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el electrodo de referencia en la región supraorbital contralateral. En los grupos 1 y 2, la corriente tendrá una intensidad de 2 mA y será aplicada durante 10 días consecutivos. Se espera que la ETCC sea eficaz para reducir el cuadro sintomático en la MC, con disminución del dolor, estrés y un mejor rendimiento cognitivo. Este estudio contribuirá a la definición de un protocolo de neuromodulación más apropiado, contribuyendo a la toma de decisiones clínicas en MC.

**Palabras clave:** Estimulación transcraneal de corriente continua; Pruebas neuropsicológicas; Trastornos de migraña; Dolor.

## 1. Introdução

A migrânea crônica (MC) é considerada uma cefaleia primária não oriunda de patologias associadas, sendo uma condição neurológica em que o indivíduo apresenta ataques de dor de cabeça por pelo menos 15 dias por mês, destes ao menos 8 dias com sintomas associados como hipersensibilidade visual, auditiva olfativa e sensorial, náuseas e/ou vômitos (*The International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*, 2018). É mais incidente na população feminina (Cauás et al., 2010) e frequentemente atinge pessoas na fase produtiva, acarretando muitas vezes em prejuízos na vida socioeconômica (Schwedt, 2014).

Sua fisiopatologia ainda não está totalmente definida e, vários fatores podem estar envolvidos como fatores genéticos (Sazci, Sazci, Sazci, Ergul, & Idrisoglu, 2016) e disfunções anatômicas e sistêmicas cerebrais (Noseda & Burstein, 2013; Rocha, Melo, Boudoux, Foerster, Araújo, & Monte-Silva, 2015; Bohotin, Fumal, Vandenheede, Bohotin, & Schoenen, 2003). Contudo, a alteração na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) é bastante explorada, sendo um local importante de alteração em pessoas com dor crônica (Krummenacher, Candia, Folkers, Schedlowski, & Schönbacher, 2010). Seminowicz et al. (2011) observaram que a espessura desta estrutura se encontra mais fina e com atividade diminuída durante exigência de tarefa cognitiva em pacientes com dor crônica. O CPF DL parece exercer um efeito inibidor sobre percepção da dor, devido à interação com estruturas do mesencéfalo, tálamo estriado e cingulado do sistema límbico (Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003). Corroborando esses achados, outro estudo observou que indivíduos com MC apresentam uma redução na capacidade inibitória da dor pela via descendente modulatória (Aurora, Barrodale, Tipton, & Khodarvidi, 2007).

Além disso, o CPF DL está associado a processos de controle cognitivo como, por exemplo, memória de trabalho, funções executivas e atenção (Miller & Cohen, 2001). Observa-se que indivíduos com dor crônica possuem declínio em alguns aspectos cognitivos quando comparados com indivíduos saudáveis (Rathbone, Parkinson, Rehman, Jiang, Bhandari, & Kumbhare, 2016). Algumas disfunções cognitivas são observadas em indivíduos com MC mesmo que o indivíduo não esteja vivenciando a dor como, por exemplo, a velocidade de processamento, atenção, funções executivas, linguagem e memória operacional, visual e verbal. (Araujo, Barbosa, Lemos, Domingues, & Teixeira, 2012). Durante a crise e após sua resolução, algumas disfunções cognitivas também são documentadas (Gil-Gouveia, Oliveira, & Martins, 2014; Ng-Mak et al., 2011).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica simples, eficaz, não invasiva, segura e de baixo custo (DaSilva et al., 2012; Nitsche et al., 2003; Rocha et al., 2015) bastante promissora para indivíduos com MC. Sabe-se que o tratamento da dor crônica parece gerar mudanças positivas na estrutura e funcionalidade do CPFDL (Seminowicz et al., 2011). Além disso, a ETCC aplicada sob essa região do córtex cerebral pode influenciar diversas funções cognitivas (Tremblay et al., 2014) e também pode aumentar o limiar da dor (Fregni et al., 2008), além de ter se mostrado superior a região do córtex motor primário (Andrade et al., 2017).

Alguns estudos em andamento, registrados no banco de dados de ensaios clínicos em nível mundial - *clinicaltrials.gov*, buscam avaliar o melhor lócus de estimulação e tipo de corrente. Porém ainda não há um consenso sobre o protocolo mais adequado da ETCC na MC em relação ao lócus de estimulação, tipo de corrente e intervalo entre sessões que apresentariam maiores respostas na diminuição da sintomatologia dolorosa, com poucos efeitos adversos e com maior tempo de duração do efeito da corrente, sendo necessários estudos que busquem uma melhor caracterização do protocolo, visando reduzir a grande variabilidade interindividual na eficácia da ETCC (Lefaucheur et al., 2017). Em relação ao intervalo entre as sessões observamos na literatura que a ETCC anódica periódica induz a melhoria de excitabilidade e se a segunda estimulação ocorrer dentro do intervalo do efeito secundário da primeira sessão, ou seja, até os 20 primeiros minutos pós-estimulação, os efeitos da ETCC podem ser prolongados (Monte-Silva et al., 2013).

Diante disso, o NEUROMIG tem como objetivo analisar se os efeitos clínicos e cognitivos da ETCC, observados em pacientes com MC, variam em função do número e intervalo entre sessões, através de um ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, conforme as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (Moher, Schulz, & Altman, 2001). Os achados dessa pesquisa poderão promover um esclarecimento acerca da dor crônica e seu impacto na qualidade de vida, no emocional e em algumas funções cognitivas e, de que forma a elaboração de uma padronização de protocolo de ETCC pode contribuir para a melhora clínica de indivíduos com MC.

## **2. Metodologia**

### **Local do estudo**

A pesquisa será realizada em uma sala específica para estudos com pessoas com distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos, com controle de temperatura, iluminação, ruídos e interferências externas no Laboratório de Ciências Cognitivas e Percepção (LACOP), situado na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), campus I, João Pessoa/Brasil.

### **Aspectos Éticos**

O estudo será conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki 1964 (2013 revision). A participação ocorrerá de forma voluntária após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, respeitando o anonimato, a privacidade e autonomia, onde o participante poderá recusar-se e retirar-se da pesquisa em qualquer momento, sem qualquer tipo de ônus para os mesmos. Este protocolo foi registrado na *clinicaltrials.gov - Protocol Registration and Results System* possuindo a seguinte notificação NCT03414203.

### **Critérios de seleção**

Serão incluídos indivíduos do sexo feminino, com idade entre 20 a 45 anos que possuam diagnóstico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID) 10 G43 (distúrbios de enxaqueca) e com a ICHD-3 beta. Serão excluídas participantes analfabetas, lactantes ou gestantes; que tenham cefaleia atribuída a alguma outra patologia; com doenças neurológicas ou neuropsiquiátricas associadas; que possuam implantes metálicos localizado na cabeça, implantes cocleares e/ou marca-passo cardíaco; apresentem algum traço de depressão e ansiedade moderado ou grave; que realizam algum tipo de tratamento não-medicamentoso para MC.

### **Intervenção**

Os participantes serão alocados aleatoriamente entre três grupos de intervenção independentes: Grupo A (ETCC 15) receberá uma única sessão de ETCC ativa durante 15

minutos; o Grupo B (ETCC 15/20/15) receberá duas sessões de ETCC ativa durante 15 minutos com um intervalo de 20 minutos entre cada estimulação (15min/20min/15min); o Grupo C (sham) receberá uma única sessão de ETCC do tipo sham durante 15 minutos.

Será utilizado o aparelho *TCT Research* desenvolvido pela *Trans Cranial Technologies* para a realização das estimulações, acompanhado por dois eletrodos (anódico e catódico) de 5x7cm, esponjas e faixas de fixação específicas. As esponjas serão umedecidas em soro fisiológico 0,9% para envolver os eletrodos com o intuito de diminuir a impedância da corrente e prevenir o contato direto do eletrodo com a pele do participante.

A ETCC será ofertada durante um período de 10 dias consecutivos, exceto os finais de semana para todos os grupos. Seguiremos os parâmetros do sistema 10/20 do eletroencefalograma (EEG) para realizar o posicionamento dos eletrodos (Da Silva et al., 2015), de modo que o eletrodo anódico será posicionado no ponto F3, correspondente à região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE) e o eletrodo de referência alocado na área Fp2 (região supra-orbital direita). A corrente aplicada será de 2mA por 15 minutos, com densidade equivalente a 0,057mA/cm<sup>2</sup>. A corrente tipo sham apresentará uma rampa de subida de 30 segundos com corrente real e, após esse tempo, a corrente será automaticamente encerrada pelo aparelho.

## **Instrumentos**

Pesquisadores treinados irão aplicar questionários específicos para avaliação da MC e uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de diversas funções cognitivas.

Para avaliação do desfecho primário será aplicado a Escala Visual Analógica (EVA), uma escala considerada válida para medir a dor clínica crônica (Price et al., 1983) e bastante utilizada em estudos com MC (Shirahige et al, 2016).

Para avaliação dos desfechos secundários serão aplicados:

- Um questionário sociodemográfico e clínico para caracterização da amostra, onde serão colhidas as seguintes informações: idade, sexo, estado civil, escolaridade, renda familiar, histórico de doença, uso de medicação, prática de exercícios físicos, uso de álcool, drogas, se sofre de dor de cabeça e acompanhamento psicológico.

- O questionário de Avaliação da Inabilidade pela Enxaqueca (*Migraine Disability Assessment* - MIDAS), um questionário consistente para avaliar a incapacidade de realizar as atividades de vida diária de pessoas com enxaqueca (Setward, Lipton, Kolodner, Liberman, &



Sawyer, 1999). Esse questionário foi validado na língua portuguesa e pode ser aplicado em pessoas com níveis educacionais e origens sociais diferentes, pelo fato de ser considerado fácil de ser respondido (Fragoso, 2002).

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

- A Escala de Classificação de Doença Cumulativa (*Cumulative Disease Rating Scale - CIRS*) que fornece uma impressão de como o indivíduo classifica o estado da sua saúde de diversos sistemas e órgãos. Ela contém 14 perguntas que englobam todos os sistemas orgânicos, a pontuação atribuída a cada pergunta é: 0: Sem problema; 1: Problema de média intensidade ou problema passado significativo; 2: Morbidade ou incapacidade aguda ou que necessite de terapia de primeira linha; 3: Incapacidade severa ou constante ou doença crônica incontrolada; 4: Necessidade de tratamento severo imediato ou extremo ou falência final de órgão ou grave comprometimento funcional. O escore total varia de 0 a 56 pontos. Sendo uma ferramenta útil e preditora (Nagaratnam & Gayagay, 2007).

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

- O Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) é um questionário auto-aplicável composto por 40 afirmações que descrevem sentimentos, das quais 20 afirmações avaliam o traço de ansiedade e as outras 20 avaliam o estado de ansiedade. As respostas são dadas em escala do tipo *Likert* de quatro pontos (1 – absolutamente não a 4 – muitíssimo) e a pontuação pode variar entre 20-80. A classificação do nível de ansiedade pode ser: baixa (20-33 pontos), média (33-49 pontos) e alta (49-80 pontos). O nível de ansiedade é avaliado somente no



momento da aplicação do teste e o traço de ansiedade investiga o grau de disposição do indivíduo, em termos de personalidade, para reagir às situações de tensão (Biaggio, Natalício, & Spielberger, 1977).

- A Avaliação Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment – MoCA*) um instrumento sensível que detecta precocemente o declínio cognitivo, está devidamente adaptado e validado para a língua portuguesa (Freitas, Simões, Martins, Vilar, & Santana, 2010). Possui uma pontuação máxima de 30 pontos, que mede 8 domínios cognitivos por meio de várias tarefas: memória de curto prazo (5 pontos); Habilidades visuoespaciais (4 pontos); Funções executivas (4 pontos); Atenção, concentração e memória de trabalho (6 pontos); Linguagem (5 pontos); E orientação para o tempo (3 pontos) e espaço (3 pontos). É incluído 1 ponto para indivíduos com menos de 12 anos de estudo (Duro, Simoes, Ponciano, & Santana, 2010). Será considerado o ponto de corte de 26, pois esse foi o escore utilizado no estudo original que constatou a sensibilidade e especificidade do instrumento (Nasreddine et al., 2005), sendo adotado também em outros estudos indicando comprometimento cognitivo leve quando se tem uma pontuação menor que 26 pontos (Bergeron et al., 2017).

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

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

- Os testes de Comparação de Letras e Padrões Visuais de Salthouse (*Letter Comparison and Pattern Comparison*) foram aplicados com o intuito de avaliar a velocidade de processamento visual. Estes testes oferecem duas medidas de velocidade perceptiva. Os

testes são aplicados em folhas de ofício as quais contêm sequências de pares de letras (Comparação de Letras) ou pares de padrões de segmentos de linha (Comparação de Padrões Visuais), onde o participante deve classificar como "igual" ou "diferente", anotando na linha entre os padrões um "S" para padrões iguais e um "N" para padrões diferentes. O indivíduo deve responder o mais rápido possível durante 30 segundos (Salthouse, 1996).

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

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

- O teste de Matrizes Atencionais será utilizado para avaliação da atenção seletiva visual, em que será medida por uma tarefa simples de cancelamento de dígitos (Spinnler, 1987). Será apresentado três páginas aos participantes, cada uma com um quadro com sequências de números aleatórios, onde o participante deve eliminar somente os números pré-determinados.

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

## Procedimentos

Todos os participantes responderão a todos os questionários, os quais serão aplicados uma semana antes de iniciarem a primeira sessão (T0), até uma semana após a última sessão ETCC (T1), e após um mês da última sessão (T2). As fases desse estudo estão delineadas no Quadro 1.

**Quadro 1.** Delineamento das etapas de cada procedimento.

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

Legenda:

-t<sub>1</sub>: fase de recrutamento, elegibilidade e avaliações.

0: fase onde haverá a randomização dos participantes.

t<sub>0</sub>: início das sessões com ETCC.

t<sub>1</sub>: após as 10 sessões com ETCC.

t<sub>2</sub>: um mês após a última sessão de ETCC.

t<sub>x</sub>: avaliação final das variáveis colhidas durante todo o ensaio.

Fonte: Autores

## **Cálculo Amostral**

O tamanho da amostra foi calculado através do software G Power com base nos dados do estudo de Auvichayapat et al. (2012). De acordo com as médias obtidas na avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica (EVA) do grupo SHAM ( $n = 17; 3,59 \pm 1,12$ ) e grupo ativo 24 ( $n = 20; 2,95 \pm 0,76$ ), com base no tamanho de efeito médio de 0,34 e utilizando o teste da ANOVA one-way para calcular o tamanho da amostra com valor de  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,7$ , obteve-se um tamanho amostral de 72 participantes. Diante da possibilidade de perda amostral, serão recrutados ao todo 81 participantes, sendo 27 participantes alocados em cada grupo.

## **Recrutamento**

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

## **Randomização e Cegamento**

As participantes incluídas serão alocadas aleatoriamente em blocos na proporção de 1:1:1 através do programa de randomização online ([www.random.org](http://www.random.org)) para definição de três grupos com número de participantes equivalentes.

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

## **Atrito e adesão**

A participante que faltar duas sessões seguidas ou três alternadas ao longo do tratamento não poderá mais receber as sessões para evitar viés devido à dispersão dos efeitos cumulativos da plasticidade neuronal provocados pela ETCC (Monte-Silva, Kuo, Liebetanz, Paulus, & Nitsche, 2010). Caso o participante relate aumento da dor de cabeça ou desenvolva algo incluído nos critérios de exclusão o tratamento será descontinuado. Para essas três situações o participante será reavaliado normalmente em todos os períodos da pesquisa.

Como estratégias de adesão disponibilizaremos horários flexíveis. Também será mantido o contato periódico acerca da satisfação com o tratamento ofertado, com o intuito de solucionar possíveis dificuldades de adesão e continuidade do tratamento.

## **Segurança**

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

## **Métodos estatísticos**

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

Os dados perdidos (*missing*) serão devidamente corrigidos em cada variável. De acordo com Hollis & Campbell (1999), vários métodos de imputação podem ser usados para estimar as respostas ausentes. Para ensaios clínicos uma opção viável é replicar a última resposta observada (*carry forward*), assumindo que todas as respostas ausentes subsequentes foram constantes. Os valores atípicos (*outliers*) serão corrigidos somente quando estes se apresentaram com um valor três vezes acima do maior escore ou da média dos escores obtidos pela amostra. Dessa forma, será adicionado uma unidade acima do valor mais alto obtido pela amostra (Dancey & Reidy, 2013).

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

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

Para análise dos dados sociodemográficos e clínicos será realizada análise descritiva, ANOVA de um fator (dados de distribuição normal) ou teste de Kruskal-Wallis (dados de distribuição não-normal).

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

Para variáveis com distribuição não-normal, será realizado o teste de Friedman para análise entre os grupos e, no caso de significância, será aplicado o teste de Wilcoxon para análise intra grupo. Para análise par a par entre os níveis de tempo será utilizado o teste de Kruskal-Wallis e, no caso de significância, será aplicado o teste de Mann-Whitney para análise par a par entre os níveis de tempo.

Será considerado, para todos os testes estatísticos utilizados, um nível de significância quando  $p < 0,05$ .

### **3. Resultados e Discussão**

Esperamos ampliar o conhecimento dos efeitos cognitivos e clínicos da ETCC sob a região do CPFLE em pacientes com MC, buscando gerar resultados importantes para a prática clínica através da comparação de diferentes protocolos.

Na avaliação do humor, esperamos que nossa amostra apresente um nível moderado a alto de ansiedade e depressão, pois estudos apontam uma correlação entre a MC e altos níveis de ansiedade e depressão (Buse et al., 2012; Buse, Silberstein, Manack, Papapetropoulos, & Lipton, 2013; Ayele & Yifru, 2018). A ETCC é bastante explorada nos distúrbios de

ansiedade e depressão, sendo uma técnica bem tolerada e eficaz (Hampstead et al., 2016; Meron et al., 2015; Nishida et al., 2019; Singh et al., 2019).

Em relação aos aspectos da dor observa-se que a ETCC parece diminuir a intensidade da dor em pacientes com MC, de acordo com uma revisão sistemática (Shirahige et al., 2016). Observa-se também que essa população apresenta uma inabilidade severa nos afazeres diários proveniente da enxaqueca (Ayele & Yifru, 2018; Zandifar et al., 2014) e a estimulação transcraniana sob a região do CPFDL parece ser um tratamento eficaz sob esse aspecto (Kumar, Singh, Kumar, & Verma, 2018). A literatura também mostra que pacientes com MC apresentam um alto impacto da dor de cabeça na qualidade de vida geral (Buse et al., 2012) e a ETCC parece ser bastante promissora sob esse aspecto (Andrade et al., 2017; Bholá et al. 2015).

Indivíduos que sofrem de dor crônica possuem declínio em alguns aspectos cognitivos (Rathbone, Parkinson, Rehman, Jiang, Bhandari, & Kumbhare, 2016) assim como pessoas com MC (Araujo et al., 2012; Gil-Gouveia, Oliveira, & Martins, 2014). A ETCC é bastante explorada nessa população para verificar os efeitos sobre os aspectos da dor (Rocha et al., 2015; Puleda et al., 2017). O sítio de alocação do eletrodo sobre a região do CPFDL parece ser um local bastante promissor para pacientes com MC (Andrade et al., 2017; Vecchio, Ricci, Montemurno, Delussi, Invitto, & de Tommaso, 2016) e também é a região preferível em estudos que tem como objetivo avaliar a cognição (Tremblay, Lepage, Latulipe-Loiselle, Fregni, Pascual-Leone, & Théoret, 2014), sendo a corrente anódica superior em relação aos seus efeitos cognitivos quando comparada aos outros tipos de corrente (catódica e tipo sham) (Leite, Carvalho, Fregni, & Gonçalves, 2011). De fato, estudos realizados em outras populações clínicas mostram que a ETCC aumentou o desempenho cognitivo em pessoas com comprometimento cognitivo leve (Cruz Gonzalez, Fong, & Brown, 2018; Doruk, Gray, Bravo, Pascual-Leone, & Fregni, 2014).

Monte-Silva e colaboradores (2013) observaram que a ETCC anódica periódica induz a melhoria de excitabilidade e se a segunda estimulação ocorrer dentro do intervalo do efeito secundário da primeira estimulação (entre 3 e 20 min) os efeitos da ETCC podem se prolongar por mais de 24 horas. Em contrapartida, um intervalo igual ou maior que 3 horas após os efeitos secundários da ETCC provoca a abolição dos efeitos secundários no primeiro momento. Em contrapartida, outro estudo mostrou que o estado neuronal basal influencia na resposta sináptica podendo gerar efeito contrário ao esperado se duas estimulações são administradas consecutivamente dentro do intervalo dos efeitos secundários da primeira estimulação (Fricke et al., 2010). Tais estudos realizaram experimentos em sujeitos saudáveis



e apresentaram uma amostra pequena e, diante disso, percebemos a escassez de estudos que avaliem os efeitos de diferentes intervalos entre as sessões de ETCC em uma população clínica.

#### **4. Limitações**

Este estudo pode apresentar algumas limitações, uma delas é a adesão. Os participantes deverão comparecer ao laboratório diariamente e isso pode resultar em ausências devido a problemas de transporte ou dificuldades pessoais. Contudo, estabeleceremos estratégias de adesão para minimizar esses problemas. Outra limitação a ser considerada é sobre a validade externa, como os participantes serão selecionados em um único serviço, os resultados poderão não representar a população geral com MC, contudo este estudo preliminar irá contribuir para a tomada de decisão de estudos posteriores.

#### **5. Considerações Finais**

Com base nesses aspectos supracitados, acreditamos que o NEUROMIG irá fornecer evidências sobre a eficácia da ETCC sobre os aspectos clínicos e cognitivos de pessoas com MC, diante da comparação de diferentes protocolos. E, dessa forma, fornecer informações cruciais para a tomada de decisão de futuras pesquisas e manejo clínico desses pacientes.

#### **Referências**

Andrade, S. M., de Brito Aranha, R. E. L., de Oliveira, E. A., de Mendonça, C. T. P. L., Martins, W. K. N., Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 225-232.

Araujo, C. M., Barbosa, I., Lemos, S., Domingues, R., & Teixeira, A. (2012). Cognitive impairment in migraine. *Dementia e Neuropsychologia*, 6, 74-79.

Auvichayapat, P., Janyachoen, T., Rotenberg, A., Tiamkao, S., Krisanaprakornkit, T., Sinawat, S., & Auvichayapat, N. (2012). Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct

current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 95(8), 1003-12.

Aurora, S. K., Barrodale, P. M., Tipton, R. L., & Khodavirdi, A. (2007). Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(7), 996-1003.

Ayele, B. A., & Yifru, Y. M. (2018). Migraine-related disability and co-morbid depression among migraineurs in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 18(1), 95.

Bates, M. E., & Lemay, E. P. (2004). The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 392-400.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.

Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R. W., Bocti, C., & Laforce, R. J. (2017). Multicenter validation of an MMSE-MoCA conversion table. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), 1067-1072.

Bhola, R., Kinsella, E., Giffin, N., Lipscombe, S., Ahmed, F., Weatherall, M., & Goadsby, P. J. (2015). Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *The Journal of Headache and Pain*, 16(1), 51.

Biaggio, A. M. B., Natalício, L., & Spielberger, C. D. (1977). Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arquivos Brasileiros de Psicologia Aplicada*, 29(3), 31-44.

Bielak, A. A., Mansueti, L., Strauss, E., & Dixon, R. A. (2006). Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: Norms and correlates. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(2), 141-149.

Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, M., Bohotin, C., & Schoenen, J. (2003). Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*, 23(4), 264-270.

Brickenkamp, R. (2007). D2, Teste de atenção. *Lisboa: CEGOC-TEA*.

Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention* (p.86). Seattle, Washington: Hogrefe & Huber Publishers.

Brunoni, A. R. (2012). *Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial*. Dissertação de doutorado, Universidade de São Paulo.

Buse, D., Manack, A., Serrano, D., Reed, M., Varon, S., Turkel, C., & Lipton, R. (2012). Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(1), 3-17.

Buse, D. C., Silberstein, S. D., Manack, A. N., Papapetropoulos, S., & Lipton, R. B. (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal of Neurology*, 260(8), 1960-1969.

Cauás, M., Lima, M., Lago, C., Ponzi, E. A. C., Oliveira, D., & Valença, M. M. (2010). Migrânea e cefaleia do tipo tensional: alguns aspectos históricos. *Headache Medicine*, 1, 29-33.

Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N., & Brown, T. (2018). The effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive functions in older adults with mild cognitive impairment: a pilot study. *Behavioural Neurology*, 2018.

DaSilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., DosSantos, M. F., Spierings, E. L., Bajwa, Z., Datta, A., Bikson, M., & Fregni, F. (2012). tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(8), 1283-1295.

- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A., & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 89.
- Dancey, C. P., & Reidy, J. (2013). Estatística sem matemática para psicologia. *Porto Alegre: Penso Editora*.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27-31.
- Duro, D., Simoes, M. R., Ponciano, E., & Santana, I. (2010). Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *Journal of Neurology*, 257(5), 728-734.
- Fragoso, Y. D. (2002). MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 120(4), 118-121.
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A., Nitsche, M. A., & Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, 51(1), 34-41.
- Freitas, S., Simões, M. R., Martins, C., Vilar, M., & Santana, I. (2010). Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, 9(3), 345-357.
- Fricke, K., Seeber, A. A., Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Rothwell, J. C. (2010). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 105(3), 1141-1149.

Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2014). Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura. *Cephalalgia*, 35(8), 662-674.

Gindri, G., Zibetti, M. R., & Fonseca, R. P. (2008). Funções executivas pós-lesão de hemisfério direito: estudo comparativo e frequência de déficits. *Psico*, 39(3), 282-291.

Gorenstein, C., & Andrade, L. H. S. G. (1998). Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 25(5), 245-50.

Grice, K. O., Vogel, K. A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., & Vollmer, M. A. (2003). Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, 57(5), 570-573.

Hampstead, B. M., Briceño, E. M., Mascaro, N., Mourdoukoutas, A., & Bikson, M. (2016). Current status of transcranial direct current stimulation in posttraumatic stress and other anxiety disorders. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 3(2), 95-101.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia*, 38(1):1-211.

Hollis, S., & Campbell, F. (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Bmj*, 319(7211), 670-674.

IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbachler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *PAIN®*, 148(3), 368-374.

Kumar, S., Singh, S., Kumar, N., & Verma, R. (2018). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of migraine comorbid with depression: a retrospective open study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 16(1), 62.

Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., & Marangolo, P. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.

Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, O. F. (2011). Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PLoS One*, 6(9), e24140.

Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079-1091.

Meron, D., Hedger, N., Garner, M., & Baldwin, D. S. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 46-62.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167-202.

Moher, D., Schulz, K. F., & Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology*, 1(1), 2.

Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 1735-1740.

Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432.

Nagaratnam, N., & Gayagay, G. (2007). Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44(1), 29-36.

Nascimento, E. D. (1998). Adaptação da terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. *Temas em Psicologia*, 6(3), 263-270.

Nascimento, E. (2005). WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. *São Paulo: Casa do Psicólogo*.

Nascimento, E. D., & Figueiredo, V. D. (2002). WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 15(3), 603-612.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

Nishida, K., Koshikawa, Y., Morishima, Y., Yoshimura, M., Katsura, K., Ueda, S., & Kinoshita, T. (2019). Pre-stimulus brain activity is associated with state-anxiety changes during single-session transcranial direct current stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 266.

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56(3), 255-276.

Ng-Mak, D. S., Fitzgerald, K. A., Norquist, J. M., Banderas, B. F., Nelsen, L. M., Evans, C. J., Healy, C. G., Ho, T. W., & Bigal, M. (2011). Key concepts of migraine prodrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(1), 105-117.

Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *PAIN*, 154, S44-S53.



Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4), 208-214.

Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1), 45-56.

Puledda, F., & Goadsby, P. J. (2017). An update on non-pharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(4), 685-691.

Rathbone, M., Parkinson, W., Rehman, Y., Jiang, S., Bhandari, M., & Kumbhare, D. (2016). Magnitude and variability of effect sizes for the associations between chronic pain and cognitive test performances: a meta-analysis. *British Journal of Pain*, 10(3), 141-155.

Rocha, S., Melo, L., Boudoux, C., Foerster, Á., Araújo, D., & Monte-Silva, K. (2015). Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 349(1), 33-39.

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403.

Salthouse, T. A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19(4), 532.

Sazci, A., Sazci, G., Sazci, B., Ergul, E., & Idrisoglu, H. A. (2016). Nicotinamide-N-Methyltransferase gene rs694539 variant and migraine risk. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 93.

Schwedt, T. J. (2014). Chronic migraine. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 348.

Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., Jarzem, P., Bushnell, M. C., Shir, Y., Ouellet, J. A., & Stone, L. S. (2011). Effective

treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *The Journal of Neuroscience*, 31(20), 7540-7550.

Shirahige, L., Melo, L., Nogueira, F., Rocha, S., & Monte-Silva, K. (2016). Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(10), 1565–1596.

Singh, A., Erwin-Grabner, T., Goya-Maldonado, R., & Antal, A. (2019). Transcranial magnetic and direct current stimulation in the treatment of depression: basic mechanisms and challenges of two commonly used brain stimulation methods in interventional psychiatry. *Neuropsychobiology*, 1-11

Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 6, 21-120.

Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K., Liberman, J., & Sawyer, J. (1999). Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*, 19(2), 107-114.

Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7(6), 773-783.

Vecchio, E., Ricci, K., Montemurno, A., Delussi, M., Invitto, S., & de Tommaso, M. (2016). Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neuroscience Letters*, 626, 149-157.

Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, 31(3), 357-367.

Zandifar, A., Asgari, F., Haghdoost, F., Masjedi, S. S., Manouchehri, N., Banihashemi, M., & Lipton, R. B. (2014). Reliability and validity of the migraine disability assessment scale among migraine and tension type headache in Iranian patients. *BioMed Research International*, 2014.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha – 25%

Nelson Torro – 25%

Suellen Marinho Andrade – 16,66%

Bernardino Fernández-Calvo – 16,66%

Eliane Araújo de Oliveira – 16,66%