



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FISIOTERAPIA**

THAÍS DE SOUSA ANDRADE

**ANÁLISE DO EFEITO NEUROMODULADOR DE PROTOCOLOS DE
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PORTADORES DE MIGRÂNEA CRÔNICA**

**CAMPINA GRANDE
2018**

THAÍS DE SOUSA ANDRADE

ANÁLISE DO EFEITO NEUROMODULADOR DE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PORTADORES DE MIGRÂNEA CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia Neurofuncional.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carlúcia Ithamar Fernandes Franco.

**CAMPINA GRANDE
2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A553a Andrade, Thais de Sousa.

Análise do efeito neuromodulador de protocolos de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva sobre a ansiedade e depressão em portadores de migrânea crônica [manuscrito] : / Thais de Sousa Andrade. - 2018.

38 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.

Orientação : Profa. Dra. Carlúcia Ithamar Fernandes Franco, Departamento de Fisioterapia - CCBS.

1. Enxaqueca. 2. Ansiedade. 3. Depressão. 4. Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva.

21. ed. CDD 615.82

THAÍS DE SOUSA ANDRADE

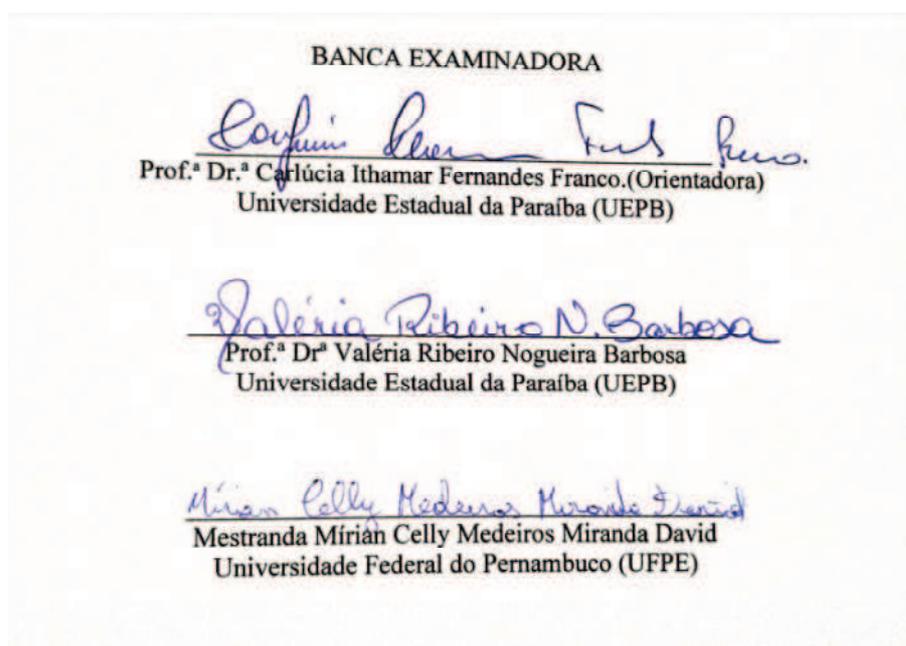
ANÁLISE DO EFEITO NEUROMODULADOR DE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PORTADORES DE MIGRÂNEA CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia Neurofuncional.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Carlúcia Ithamar Fernandes Franco.

Aprovada em: 05/06/2018



Para a minha família, com amor.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Mãre Teresa de Calcutá)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	07
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	08
3	REFERENCIAL METODOLÓGICO.....	12
3.1	Tipo de pesquisa.....	12
3.2	Local da pesquisa.....	12
3.3	Amostra.....	12
3.4	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	12
3.5	Instrumentos e Procedimentos para a coleta de dados.....	12
3.6	Processamento e Análise de dados.....	14
3.7	Aspectos Éticos.....	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
5	CONCLUSÃO.....	21
6	PERSPECTIVAS.....	24
	REFERÊNCIAS	21
	APÊNDICES.....	25
	ANEXO.....	27

ANÁLISE DO EFEITO NEUROMODULADOR DE PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PORTADORES DE MIGRÂNEA CRÔNICA

Thaís de Sousa Andrade*
Prof.^a Dr.^a Carlúcia Ithamar Fernandes Franco¹

RESUMO

Introdução: A Migrânea é um tipo de cefaleia primária que possui caráter pulsátil de intensidade moderada a forte. Sua forma crônica (≥ 15 crises/mês) é fator desencadeante e/ou agravante de comorbidades, incluindo diversos transtornos psiquiátricos, principalmente a ansiedade e a depressão que são as mais prevalentes. A Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) é um tipo de intervenção não invasiva que possui tanto potencial analgésico quanto ação nos distúrbios emocionais. **Objetivo:** Sendo assim, este estudo objetivou investigar o efeito neuromodulador de protocolos da EMTr quanto aos mecanismos neuromodulatórios na depressão e ansiedade em portadores de Migrânea Crônica. **Metodologia:** Estudo clínico randomizado, duplo-cego, com indivíduos diagnosticados com MC alocados nos grupos: Experimental (Área Motora Primária: M1; Córtex Pré-Frontal Dorsolateral: CPFDL) e Placebo. Realizou-se 10 sessões (3 sessões/semana) com 5Hz em 6,5 minutos, optando-se pelo hemicrânio esquerdo. Foram utilizados os instrumentos: Ficha de Avaliação Sociodemográfico e Hábitos de Vida; Escala Visual Analógica da Dor (EVA); Diário de Cefaleia; Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). Os dados foram analisados por intenção de tratar, através dos testes de Friedman, Kruskal-Wallis seguido do post hoc de Mann-Whitney quando necessário, sendo $p < 0,05$ considerado significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal da Paraíba (CAAE: 60939816.4.0000.5188). **Resultados:** Selecionou-se 12 indivíduos (M1:4; CPFDL:4; Placebo:4), com $41,8 \pm 9,5$ anos, predominância do sexo feminino (83,3%), 50% solteiros, 58,3% empregados e 50% com nível superior completo. Observou-se quanto à intensidade da dor ($7,7 \pm 1,3$) sua redução no Grupo M1, entretanto, sem alterações significativas. Por outro lado, observou-se diminuição significativa ($p = 0,017$) da intensidade da dor em indivíduos do Grupo CPFDL na pós-intervenção em relação à pré-intervenção. Os sintomas de ansiedade apresentaram média inicial de $13,5 \pm 11,75$, indicando ansiedade leve, com redução após intervenção com EMTr (M1: $p = 0,9957$, CPFDL: $p = 0,1082$, Placebo: $p = 0,3142$) e quanto a depressão mesmo os escores apresentando indícios da doença, a estimulação no CPFDL foi capaz de reduzir os sintomas depressivos presentes que se mantiveram até o *follow up* (M1: $p = 0,8785$; CPFDL: $p = 0,0069$; Placebo: $p = 0,1250$) **Considerações Finais:** É possível sugerir que os protocolos de EMTr de alta frequência são capazes de modular a percepção da intensidade da dor e reduzir os sintomas de ansiedade e depressão dos indivíduos acometidos, principalmente a estimulação sobre o CPFDL.

Palavras-Chave: Transtornos de Enxaqueca, Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva, Ansiedade, Depressão.

*Aluna de Graduação em Fisioterapia na Universidade Estadual da Paraíba - Campus I.
Email: thaidesousaandrade@hotmail.com

¹ Professora Doutora do Curso de Fisioterapia na Universidade Estadual da Paraíba- Campus I.
Email: cithamar@yahoo.com

1 INTRODUÇÃO

A migrânea é um dos subtipos de cefaléias primárias (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013), uma doença de origem neurológica caracterizada por falha na modulação central com componente genético, que leva a uma hiperexcitabilidade neuronal (SPECIALI et al., 2012). A predominância da migrânea é responsável por consequentes e consideráveis impactos, que refletem nos âmbitos sociais, econômicos e pessoais.

No *Global Burden of Disease Survey 2010*, ocupou o lugar de terceira doença que mais prevaleceu, sendo responsável pela sétima causa direta de incapacidade no mundo (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013). Está associada a várias doenças que podem aumentar a gravidade percebida dos sintomas e representam desafios adicionais para o gerenciamento eficaz do paciente (GIANNINI et al 2012). Pacientes com migrânea apresentam elevada incidência de transtornos psiquiátricos. Entre esses transtornos, o de maior prevalência, estão os transtornos ansioso e o transtorno depressivo. (TEIXEIRA et al, 2012).

Acima da metade dos pacientes com migrânea atenderão aos critérios por pelo menos um transtorno de ansiedade em sua vida. Distúrbios de ansiedade são de duas a cinco vezes mais prevalentes em migranosos do que na população geral e até duas vezes mais comum em doentes com migrânea do que em pacientes com depressão, e mais frequente na migrânea crônica (MC) do que em pacientes com outro tipo de cefaleia (MINEN, 2016). O controle da ansiedade dos pacientes com MC está associado à melhora da qualidade de vida, adesão ao plano de tratamento e a eficácia do tratamento (BASKIN et al., 2006).

Ainda sobre os transtornos psiquiátricos, a MC e a depressão estão entre as doenças mais incapacitantes e apresentam aumento da comorbidade bidirecional. Essa associação bidirecional sugere uma etiologia compartilhada, explicada, pelo menos em parte, por fatores genéticos. A depressão comórbida parece ser particularmente comum em pacientes com MC. Portanto, é provável que a depressão comórbida aumente o risco de cronificação da migrânea e complique o tratamento. Além disso, a comorbidade da MC está associada ao aumento de queixas somáticas em pacientes deprimidos. (LOUTER, 2014).

Quanto as estratégias terapêuticas para migrânea são baseadas principalmente em terapia medicamentosa, a qual pode causar efeitos colaterais (ARAÚJO, 2011). Portanto, a procura pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas é alta (OMS, 2011). Neste cenário, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) tem emergido como

uma modalidade eficaz e promissora na investigação de novas abordagens para o alívio da dor, assim como no tratamento de transtornos psiquiátricos.

A EMT proporciona neuromodulação através da formação de um campo elétrico no cérebro por meio de indução eletromagnética gerada em sua bobina, a qual é posicionada sobre a região a ser estimulada. Quando a EMT é administrada através de repetições regulares de pulsos únicos, a mesma denomina-se Estimulação Transcraniana Magnética Repetitiva (EMTr) (ROSSI et al, 2009).

Na neuromodulação, o córtex motor é região foco de estimulação, por apresentar efeitos analgésicos significativos em quadros algícos crônicos (LEFAUCHEUR et al., 2014). A EMTr de alta frequência do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CDLDPF) é eficaz no tratamento da depressão, presente em até 80% das pessoas com MC , assim como estudos preliminares têm sustentado o papel benéfico da EMTr-CDLDPF nos distúrbios de ansiedade (CONFORTO et al, 2014).

Baseado na literatura e considerando que a EMTr é uma técnica terapêutica em potencial na MC, observa-se a importância e a necessidade da realização desse estudo visando investigar o efeito neuromodulador de protocolos da EMTr quanto aos mecanismos neuromodulatórios dos sintomas de depressão e ansiedade em portadores de MC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A cefaleia é um tipo de dor referida na superfície da cabeça a partir de suas estruturas profundas, podendo resultar de estímulos dolorosos intra ou extracranianos (GUYTON & HALL, 2011). A *International Headache Society* (2018) classifica as cefaleias como sendo primárias ou secundárias. As cefaleias primárias são aquelas em que as desordens advindas da mesma constituem a própria doença, tratando-se de condições cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos; já as cefaleias secundárias são aquelas causadas por patologias associadas (HAUSER, 2015)

A migrânea é um dos subtipos de cefaleias primárias (ARNOLD, 2018), considerada uma doença de origem neurológica, caracterizada por falha na modulação central que leva à hiperexcitabilidade neuronal (CAROD-ARTAL, 2014). Ela pode ser classificada em dois subtipos principais: migrânea sem aura e migrânea com aura (anteriormente denominada migrânea comum e clássica) (ARNOLD, 2018).

A migrânea sem aura se manifesta em ataques com duração de 4 a 72 horas, são caracterizadas por sua localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou

grave, agravamento pela atividade física. Migrânea com aura é caracterizada principalmente pelos sintomas neurológicos focais que geralmente precedem a dor de cabeça. A aura geralmente se desenvolve gradualmente por 5 a 20 minutos e dura menos de 60 minutos (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013). Trata-se de uma doença neurológica recorrente, às vezes progressiva e seu quadro está frequentemente associado a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Indivíduos afetados devem ter exames físicos e neurológicos normais (GIACOMOZZI, 2013).

Cerca de 2% da população apresenta uma complicação da MC (MANACKA et al., 2011), a qual se define pela presença de dor em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, sendo que, pelo menos em 8 dias, a cefaleia possui características de enxaqueca (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013). De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde – OMS (2016), 50 a 75% dos indivíduos entre 18 e 65 anos no mundo apresentaram pelo menos uma crise de cefaleia em um ano, sendo 30% destes com relato de crises de migrânea. Em relação à cronicidade, 1,7 a 4% dos adultos da população mundial apresentam cefaleia crônica (≥ 15 dias/mês).

Em relação a fisiopatologia, a teoria que melhor explica todos os fenômenos que ocorrem durante uma crise migranosa, é a hipótese da hiperexcitabilidade neuronal. De acordo com esta, o cérebro do migranoso é geneticamente hiperexcitável, e quando exposto a condições predisponentes ou desencadeantes sofre alterações neuroquímicas resultando no aparecimento da crise migranosa (SHAH; KALRA, 2009).

A crise migranosa é constituída pelas seguintes fases: 1. Pródromos (fadiga, bocejo, dificuldade de concentração, irritabilidade, depressão, avidez por doce) ; 2. Depois surge a aura (escotomas, cintilações e espectros de fortificação) que surgem em uma parte do campo visual e pouco a pouco vão se espelhando e crescendo; 3. Em seguida a dor e os sintomas autonômicos (náusea, vômito, foto e fonofobia); 4. Pós-dromo (fadiga, sonolência, dificuldade de concentração ou até uma dor em toda a cabeça leve e residual) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA, 2017). Nem todas as fases estão presentes em todas as crises podendo faltar até o quadro algico (SHAH; KALRA, 2009).

A dor na crise migranosa é a fase mais elucidada. É consequência da cascata de eventos desencadeada pelas alterações neuroquímicas que levam a ativação do sistema trigeminovascular com a liberação de peptídeos vasoativos e inflamação neurogênica na periferia (principalmente meninges) da primeira divisão do trigêmeo. O impulso nociceptivo gerado pela inflamação neurogênica é transmitido por neurônios aferentes trigeminais até o

subnúcleo caudal trigeminal e deste ao córtex cerebral, onde o estímulo é interpretado como dor (SHAH; KALRA, 2009).

É considerada uma patologia benigna, porém interfere de forma significativa na qualidade de vida de quem a apresenta, devendo ser tratada da melhor forma possível, afim de se evitar a evolução para MC. Esta evolução ocorre com aumento na frequência e intensidade das crises, chegando a ser diárias ou quase diárias, podendo dar-se de forma natural ou ser influenciada por outros fatores, tais como o emocional. (SPECIALI et al., 2012). A migrânea está associada a muitas doenças que podem aumentar a gravidade percebida dos sintomas e representam desafios adicionais para o gerenciamento eficaz do paciente. Destacar esta ligação é importante para melhorar estratégias de tratamento, melhorar a qualidade de vida prejudicada e ampliar o conhecimento da fisiopatologia. (GIANNINI et al., 2012).

Pacientes com MC apresentam elevada incidência de transtornos psiquiátricos. Entre os transtornos psiquiátricos com maior prevalência, estão os transtornos ansiosos (57%), o transtorno depressivo (31%) e a distímia (21%) (TEIXEIRA et al, 2012). Parece haver associação bidirecional entre migrânea e transtornos ansiosos e depressivos mediada por mecanismos diversos, como alterações em monoaminas, disfunção imune e fatores genéticos compartilhados (RAMOS, 2014) .

As comorbidades psiquiátricas prevalece mais em pacientes com MC do que na população geral, e ainda parecem aumentar o risco de desenvolvimento de cronicidade da migrânea, diminuir a qualidade de vida e prejudicar o tratamento, por isso é essencial rastrear pacientes com MC para tratamento psiquiátrico e psicológico dessas comorbidades (MINEN et al., 2016).

Atualmente, as estratégias terapêuticas para MC são baseadas principalmente em terapia medicamentosa, que visa o tratamento durante a crise de MC e a sua prevenção. Sendo assim, os analgésicos geralmente provêm algum alívio, mas intervenções farmacológicas para dor central são inespecíficas e podem causar efeitos colaterais (como sonolência, comprometimento de memória, fraqueza), os quais resultam em administração de doses geralmente insuficientes (ARAÚJO et al., 2011). Portanto, a procura pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas é alta (OMS, 2011).

Neste cenário, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) tem emergido como uma modalidade eficaz e promissora na investigação de novas abordagens para o alívio da dor assim como no tratamento de transtornos psiquiátricos. A EMT é um recurso que vem sendo utilizado desde o início da década de 90 e tem destacando-se como um método seguro e com

potencial terapêutico em diversas patologias como: Acidente Vascular Cerebral, Dor, Doença de Parkinson e Depressão (ARAÚJO et al., 2011).

A EMT é um método não invasivo de estimulação do sistema nervoso, cujo funcionamento baseia-se na lei de Faraday. Este recurso proporciona a neuromodulação através da formação de um campo elétrico no cérebro por meio de indução eletromagnética gerada em sua bobina, a qual é posicionada sobre a região a ser estimulada (WAGNER et al, 2009). Quando a EMT é administrada através de repetições regulares de pulsos únicos, a mesma denomina-se Estimulação Transcraniana Magnética Repetitiva (EMTr), podendo proporcionar efeitos neuronais facilitatórios através de estímulos de alta frequência (>1Hz) ou efeitos inibitórios a partir de estímulos de baixa frequência (≤ 1 Hz) (ROSSI et al., 2009).

Segundo a literatura, na neuromodulação o córtex motor (M1) é região foco de estimulação, por apresentar efeitos analgésicos significativos em quadros algícos crônicos (LEFAUCHEUR, 2014). Entretanto, estudo que aplicaram a EMT no córtex pré frontal dorso lateral esquerdo (CDLPF) encontraram resultados positivos na modulação e no controle da dor, por seu potencial de influencia “*top-down*” (modo de inibição de acoplamento neuronal), mecanismo este que alguns estudos buscam elucidar (BRIGHINA, 2011).

Ressalta-se que o CDLPF, além de ser indicado em primeiro lugar como uma área de estimulação válida para o tratamento da depressão, também tem sido considerado um alvo potencial para o controle nociceptivo (ARAÚJO et al., 2011). A EMTr de alta frequência do CDLPF é eficaz no tratamento da depressão, presente em até 80% das pessoas com MC. Estudos preliminares têm sustentado o papel benéfico da EMTr-CDLPF nos distúrbios de ansiedade (CONFORTO et al., 2014).

Em relação à estimulação do CPFDL, esta agiria no direcionamento das vias mediais da dor, pois atenua a associação entre o mesencéfalo-tálamo na percepção de estímulos nocivos e controla a emoção e o comportamento através do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, influenciando no componente afetivo da dor crônica ao reduzir o seu desconforto emocional. (PLOW et al., 2012; BOGGIO et al., 2008).

Quanto à terapêutica essa técnica pode constituir um complemento à farmacoterapia ao reduzir a quantidade de medicamentos utilizados, particularmente porque seu perfil de efeitos colaterais é benigno e transitório. Outra vantagem é a ausência de interação com fármacos. É importante lembrar que no tratamento dos distúrbios emocionais frequentemente há a necessidade de associação de medicamentos. (MARCOLIN, 2016).

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Tipo de Pesquisa

Estudo clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, descritivo e analítico, com abordagem qualitativa e quantitativa.

3.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na Clínica Escola de Fisioterapia (CEF) e no Laboratório de Neurociências e Comportamento Aplicadas (LANEc) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) localizados na cidade de Campina Grande/PB.

3.3 Amostra

A amostra foi composta por indivíduos com diagnóstico clínico de MC (mínimo de 15 crises migranosas/mês durante período igual ou superior a três meses segundo a Classificação Internacional de Cefaleia da Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD-3 beta). A amostra do estudo foi randomizada através do site *randomizer.org* na razão de 1:1:1 e alocados nos grupos experimentais (EMTr_{M1} e EMTr_{CPFDL}) e grupo controle (EMTr_{placebo}). Os participantes dos grupos experimentais e do controle foram encaminhados e diagnosticados pela Colaboradora Cefaliatra Prof^a. Ms. Gilma Galdino.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos com idade entre 18 a 65 anos; que apresentarem diagnóstico clínico de MC de acordo com a ICHD-3 beta; submetidos a avaliação eletroencefalográfica cujo laudo apresentasse atividade neuronal normal. Foram excluídos do estudo indivíduos que apresentassem histórico de convulsão; lesões na região do crânio e/ou coluna cervical, bem como, em processo de cicatrização de tecidos moles ou focos de inflamação; presença de outras doenças neurológicas; uso de próteses metálicas (excluindo cavidade bucal); portadores de marcapasso cardíaco; e grávidas.

3.5 Instrumentos e Procedimentos para coleta de dados

3.5.1 Primeira Fase - Fase pré-intervenção

Os grupos experimentais corresponderam: Grupo M1, os indivíduos receberam estimulação na área M1 esquerda, representativa do córtex motor primário; e Grupo CDLPF

com estimulação do CDLPF esquerdo. O Grupo Controle foi composto por indivíduos portadores de MC que receberam EMTr placebo.

Foram utilizados os seguintes instrumentos: Ficha de Avaliação Sóciodemográfica e Hábitos de Vida (APÊNDICE A) - para caracterização da amostra; Escala Visual Analógica da Dor (EVA) (ANEXO I) - a qual foi desenvolvida há 70 anos e tem por objetivo quantificar a intensidade algica. A aplicação da EVA consiste em questionar o indivíduo quanto ao seu grau de dor, sendo 0 (zero) a ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente (RUBBO, 2010); Diário de Cefaleia (ANEXO II) - baseado em diário produzido pela *American Headache Society* (2010) para verificar a frequência de crises; Para o rastreamento de sintomas depressivos foi aplicado o Inventário de *Beck* para Depressão (*Beck Depression Inventory* – BDI) (ANEXO III) - desenvolvido por Beck e colaboradores em 1961; Inventário de Ansiedade de *Beck* (*Beck Anxiety Inventory* – BAI) (ANEXO IV) - desenvolvido por Beck e Epstein (1988), aplicado para avaliar a existência de sintomas de ansiedade nos indivíduos.

3.5.2 Segunda Fase - Fase de Intervenção

Após serem selecionados de forma aleatória para participar da pesquisa, os pesquisadores responsáveis pela alocação dos indivíduos foram aqueles encarregados apenas pela aplicação da EMTr, mantendo “cegos” os pesquisadores que aplicaram os instrumentos de coleta de dados durante a pesquisa.

No Grupo M1 e no Grupo CDLPF, os indivíduos foram submetidos a um protocolo de EMTr adaptado baseado nos estudos realizados por Brighina et al. (2004) e Misra (2013), o qual consiste em: 10 sessões de EMTr, subdivididas em três sessões por semana em dias alternados (excluindo final de semana). Nos grupos experimentais, a bobina “em forma de 8” de EMT, foi posicionada na tangente do crânio, sobre M1 e CDLPF.

A fase de intervenção compreendeu as seguintes etapas: Primeira etapa – Corresponde ao mapeamento cortical o qual foi realizado através do sistema internacional 10/20 (JASPER, 1958) que possui como referência a circunferência da cabeça e os lóbulos das orelhas (bi-auricular) para identificação de M1 e CDLPF esquerdos; Segunda etapa – Diz respeito à identificação do limiar motor (LM) que corresponde ao ponto M1 esquerdo que quando estimulado através da EMT de pulso único é capaz de provocar contração do primeiro interosseo dorsal direito; Terceira etapa – Refere-se à realização das sessões da EMTr utilizando-se o aparelho de EMT da Neurosoft MS e MSD (Rússia). No Grupo M1, a bobina foi localizada no ponto M1 sobre C3, enquanto que no Grupo CDLPF, a bobina foi posicionada à 5 cm anteriores ao ponto M1 sobre F3. Cada sessão de EMTr em ambos os

grupos consistiu 5 Hz de frequência, 500 pulsos, 90% de intensidade do LM com duração de 6,5 minutos. O grupo controle seguiu as etapas supracitadas, entretanto, para garantir a ausência dos estímulos da EMTr, utilizou-se uma bobina desligada sobre o escalpo dos indivíduos enquanto o aparelho continuava com os estímulos sonoros característicos do protocolo de aplicação da EMTr.

3.5.3 Terceira Fase – Fase de Acompanhamento Terapêutico

Realizou-se em dois momentos: ao final da 5ª e da 10ª sessão. Os indivíduos dos os grupos experimentais e controle foram submetidos à aplicação das escalas citadas anteriormente (exceto ficha de avaliação sociodemográfica).

3.5.4 Quarta Fase – Fase *Follow-up*

Os possíveis efeitos de neuroplasticidade foram avaliados 30 dias após o término da intervenção. Os indivíduos foram avaliados novamente através dos instrumentos da pesquisa (exceto ficha de avaliação sociodemográfica).

3.6 Processamento e Análise de Dados

Os dados obtidos foram expressos em média, desvio padrão da média e porcentagem. Os resultados foram analisados através do Programa Estatístico *Graph Pad Prism 6.00*. Em todas as análises foi adotado nível de significância correspondente a $p < 0,05$. Foi realizado análise por intenção de tratar e simples observação para o registro dos *dropouts*. Para verificar os desfechos primários e secundários, realizou-se análises intergrupos através do teste de Kruskal-Wallis seguido do *post hoc* de Mann-Whitney quando necessário. Da mesma forma, os grupos foram analisados com testes intragrupos através do teste de Friedman seguido do *post hoc* de Dunn, quando necessário. Resultados com $p < 0,05$ foram considerados significantes, adotando-se intervalo de confiança de 95%.

3.7 Aspectos Éticos

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sendo aprovado sob nº 60939816.4.0000.5188. Os portadores de MC receberam explicações a respeito do estudo e, ao concordarem com a participação, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos. O Termo de Compromisso do Pesquisador

Responsável também foi assinado, onde o pesquisador assumiu cumprir fielmente as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, ao(s) sujeito(s) da pesquisa e do Estado. Quanto à autorização dos locais para realização da pesquisa, foram assinados: o Termo de Autorização Institucional pela Universidade Estadual da Paraíba, o Termo de Autorização para realização da pesquisa pelos coordenadores do Laboratório de Neurociências e Comportamento Aplicadas e Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa teve início com o recrutamento de 14 indivíduos, incluindo-se 12 com base nos critérios de elegibilidade. Um dos participantes incluídos no grupo que recebeu a EMTr no modo ativo em M1 abandonou a pesquisa no *follow-up* devido à ausência de melhora percebida e outro participante do grupo placebo foi excluído durante a etapa de intervenção por impossibilidade de comparecer às sessões.

Relacionado às características sociodemográficas, o estudo foi composto por 12 indivíduos, destes, 8 do grupo experimental: Grupo M1 (n=4), Grupo CPFDL (n=4); e Grupo Placebo (n=4), com $41,8 \pm 9,5$ anos, predominância do sexo feminino (83,3%), 50% solteiros, 58,3% empregados ou estudantes e 50% com superior completo (Tabela 1).

Tabela 1. Características Sociodemográficas dos portadores de MC

Características Sociodemográficas	Grupos		
	M1	CPF DL	Placebo
Feminino/Masculino (n)	3/1	4/0	3/1
Idade (anos), média (DP)	42,0 (11,6)	41,7 (12,7)	41,7 (5,7)
Estado Civil (n)			
Solteiro	1	4	1
Casado(a)	2	0	3
Divorciado(a)	1	0	0
Escolaridade (n)			
Nível Superior Completo	2	3	1
Nível Superior Incompleto	0	1	1

Ensino Médio Completo	1	0	1
5-8 anos de escolaridade	1	0	1
Situação Empregatória (n)			
Assalariado	2	1	3
Estudante	0	1	1
Do Lar	1	1	1
Desempregado	1	0	0
Aposentado	0	1	0

Fonte: Dados da Pesquisa

Dados similares foram encontrados por Giacomozzi et al. (2013), dada a prevalência do sexo feminino em seus estudos, atribuindo esse fator a hormônios como o estrogênio que desempenham um papel importante em transtornos depressivos e migrânea (RUSSO; NESTLER, 2013; VILLANUEVA, 2013). Quanto a idade e situação empregatória os dados corroboraram com Ramos et al. (2015), que verificaram idade média de $41,52 \pm 13,74$ anos e predominância de indivíduos empregados (78%).

O desenvolvimento da MC depende da interação de múltiplos fatores, sendo estes classificados como não-modificáveis e modificáveis. Em meio aos fatores não modificáveis, encontram-se: idade, gênero feminino, etnia branca, fatores genéticos, baixos níveis educacionais e socioeconômicos (GIACOMOZZI et al., 2013). De acordo com os achados de Buse et al. (2009), o nível educacional de indivíduos com MC tende a ser inferior quando comparado ao de indivíduos com migrânea episódica (<15 crises/mês), assim como os salários são menores quando comparados aos rendimentos dos indivíduos com migrânea episódica; não obstante, indivíduos com MC são menos propensos a emprego em período integral.

No que diz respeito à modulação da dor através da EMTr de alta frequência (Tabela 2), observou-se redução da intensidade da dor nos grupos experimentais com manutenção durante o *follow-up*, com redução significativa ($p < 0,05$) do Grupo CPFDL pós-intervenção quando comparado ao pré-intervenção. A modulação da intensidade da dor na migrânea corrobora com os achados de Misra et al. (2013) quanto ao uso da área M1, e com estudos de Brighina et al. (2011) que utilizaram a EMTr sobre o CPFDL.

Tabela 2. Efeito Modulador da EMTr de alta frequência sobre a intensidade da dor em portadores de MC.

Grupos	Fases				
	Pré	Inter	Pós	Follow up	p
M1	8,0±1,4	5,0±1,8	4,7±0,9	4,5±3,7	0,0570
CPF DL	8,0±0,8	6,5±1,3	3,0±2,9	6,2±2,7	0,0171
Placebo	7,5±1,7	5,2±2,5	4,5±2,4	4,7±2,9	0,5000

Fonte: Dados da Pesquisa.

Por outro lado, neste estudo, observou-se redução da dor até mesmo no grupo placebo, provavelmente pelo caráter subjetivo da dor. Misra (2013) atribuiu a resposta placebo à complexidade e expectativa dos pacientes quanto a novidade do tratamento, já que a EMTr é uma nova modalidade de tratamento, pode ter despertado esperança de melhora.

A estimulação do córtex motor, portanto, pode aumentar a liberação de opioides a partir de várias estruturas cerebrais que processam a dor. A EMTr pode aliviar a migrânea por mudanças sustentadas na excitabilidade neuronal ou pela modulação de vários neurotransmissores (MISRA, 2013). Brighina et al. (2011) revelaram que estimulação do córtex motor aumenta o fluxo sanguíneo cerebral no tálamo ventrolateral, tálamo medial, córtex insular, giro cingulado anterior e tronco cerebral.

Misra et al. (2013), que estimulação no CPF DL esquerdo pode exercer controle bilateral da dor, sugerindo importante papel na nocicepção. Desta forma a estimulação do CPF DL agiria no direcionamento das vias mediais da dor, atenuando a associação entre o mesencéfalo-tálamo na percepção de estímulos nocivos e controlando a emoção e comportamento através do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, influenciando no componente afetivo da dor crônica ao reduzir o seu desconforto emocional. (PLOW et al., 2012)

Relacionado aos sintomas de ansiedade, os indivíduos apresentaram média inicial de $13,5 \pm 11,75$, indicando ansiedade leve, com tênue redução após intervenção com EMTr de alta frequência (Tabela 3). Estudo meta-analítico, duplo-cego, randomizado de 14 artigos mostrou que a EMTr não é eficaz clinicamente ou estatisticamente no tratamento dos sintomas de ansiedade (TREVIZOL et al., 2016).

Tabela 3. Resposta Moduladora da EMTr de alta frequência sobre a ansiedade em portadores de MC.

Grupos	Fases				p
	Pré	Inter	Pós	Follow up	
M1	17,2±13,2	16,7±16,11	17,0±18,3	15,2±11,2	0,9957
CPF DL	14,5±16,2	11,5±17,1	13,5±19,5	16,5±21,2	0,1082
Placebo	8,7±4,6	9,2±7,4	4,7±3,2	6,7±5,0	0,3142

Fonte: Dados da Pesquisa 13), na prática clínica, há um grande número de pacientes com cefaleias que apresentam sintomas leves de ansiedade por não preencherem todos os critérios de diagnóstico. Esses pacientes geralmente têm seus sintomas de ansiedade desconsiderados e não são tratados para esta condição. No entanto, mesmo aqueles que não cumprirem todos os critérios para um transtorno psiquiátrico também podem ter essa comorbidade (LUCCHETTI et al., 2013), fatores que mostram a importância dos dados obtidos mesmo tendo sido detectada uma ansiedade leve (Gráfico 3), que após a EMTr teve seus sintomas discretamente diminuídos.

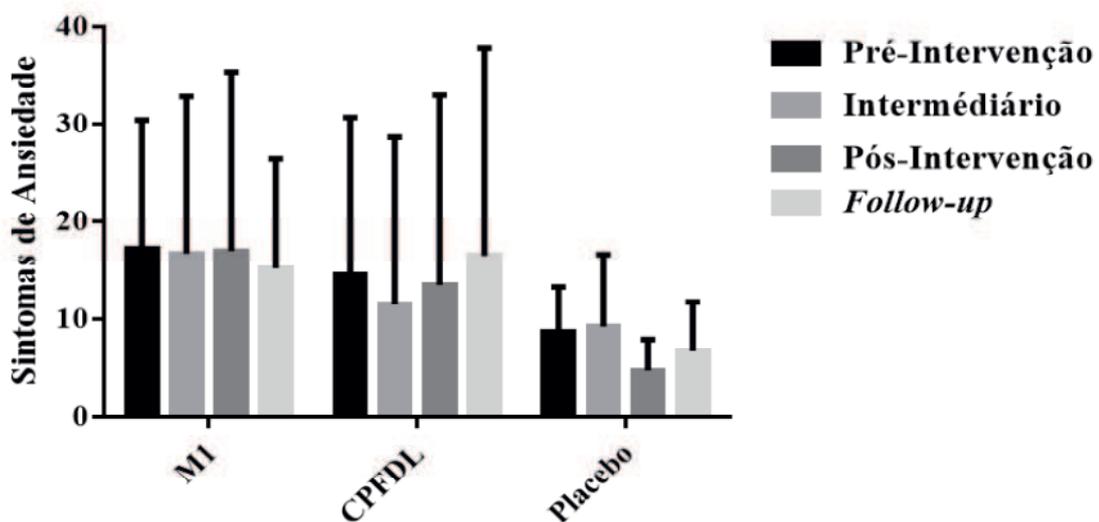


Gráfico 1: Efeitos da EMTr de alta frequência sobre sinais de ansiedade em indivíduos com MC.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os transtornos de ansiedade e migrânea parecem estar relacionados (SMITHERMAN et al., 2013). Tanto a ansiedade quanto a MC têm sido associadas a uma maior frequência ao polimorfismo do gene transportador de serotonina, implicando em uma predisposição genética comum (GONDA et al., 2007). Hipóteses atuais sobre o mecanismo neurobiológico subjacente à associação entre ansiedade e migrânea incluem disfunção serotoninérgica,

desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), influências hormonais e fatores psicológicos, como o condicionamento interoceptivo, a cognição relacionada à dor, a aprendizagem de esquiva e ansiedade antecipatória (SMITHERMAN et al., 2013).

Por outro lado, quanto aos sintomas depressivos, verificou-se escores com média de $7,5 \pm 7,05$ o que sugere indícios de depressão entre os indivíduos. Contrariamente ao estudo de Domingues et al. (2008), no qual utilizaram o Inventário de Depressão de Beck (IDB), onde as médias encontradas para indivíduos com migrânea foram maiores do que as observadas em indivíduos assintomáticos. Enquanto, em uma metanálise de 12 estudos sobre enxaqueca e depressão mostrou que a incidência de depressão em migranosos é altamente variável (8,6% a 47,9%) (ANTONACI et al., 2011).

Considerando que os escores indicaram sinais de depressão, a EMTr foi capaz de reduzir os sintomas depressivos presentes (Tabela 3), principalmente a EMTr sobre o CPFDL esquerdo (M1: $p=0,8785$; CPFDL: $p=0,0069$; Placebo: $p=0,1250$). Corroborando com Aleman (2013), a EMTr de alta frequência sobre CPFDL esquerdo vem se tornando uma opção de tratamento comprovada para depressão.

Tabela 3. Atividade Neuromodulatória da EMTr de alta frequência sobre a depressão em portadores de MC.

Grupos	Fases				
	Pré	Inter	Pós	Follow up	p
M1	9,5±9,4	8,2±9,9	8,2±10,8	8,5±11,8	0,8785
CPFDL	10,5±6,4	8,0±7,2	6,0±5,9	7,5±7,3	0,0069
Placebo	2,5±1,3	0,5±0,6	0,2±0,5	1,7±2,4	0,1250

Fonte: Dados da Pesquisa.

Li et al., (2010), relataram a eficácia da EMTr sobre o CPFDL esquerdo mostrando a reversão de hipometabolismo e hipoatividade juntamente com a diminuição de anormalidades metabólicas em outras áreas cerebrais após o tratamento bem sucedido da EMTr confirmando

seu efeito antidepressivo, corroborando com a pesquisa que observou o efeito neuromodulador durante o *follow up* (Gráfico 2).

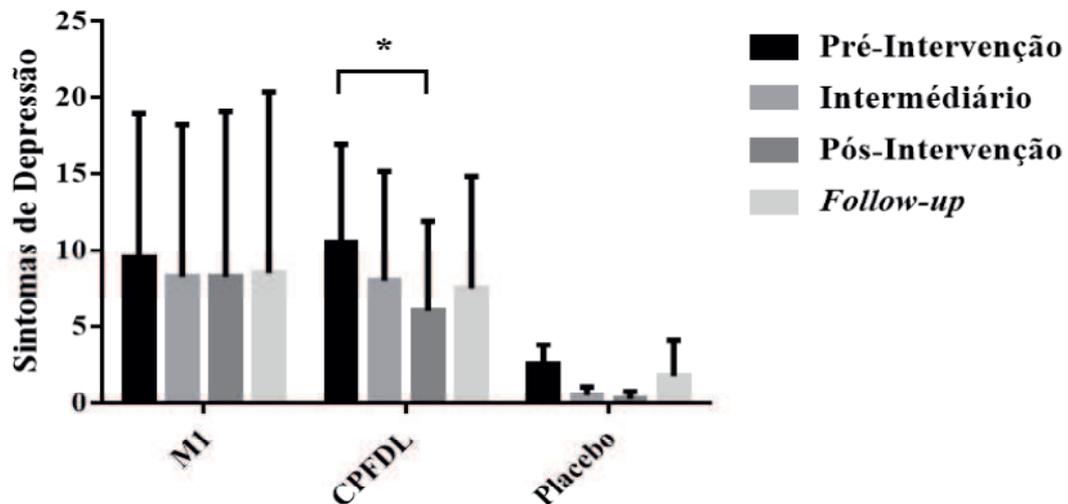


Gráfico 2: Efeitos da EMTr de alta frequência sobre sinais de depressão em indivíduos com MC.

Fonte: Dados da pesquisa.

O mecanismo biológico exato pelo qual a EMTr de alta frequência exerce sobre o CPFDL esquerdo e seus efeitos benéficos na MC não está claramente estabelecido. A estimulação de CPFDL esquerdo pode exercer um efeito inibitório na percepção da dor pela ativação de vias supra-espinais ou pela reposição ou redução da disfunção fronto-límbica observada em condições dolorosas crônicas, particularmente a MC (KUMAR, 2018).

Gudmundsson et al., (2013) sugeriram três possíveis relações entre migrânea e sintomas depressivos e ansiosos: (i) sintomas depressivos/ansiosos podem ser fator causal para o desenvolvimento de migrânea, principalmente para migrânea crônica; (ii) migrânea pode ser o fator causal para o desenvolvimento de sintomas depressivos/ansiosos, em particular a presença de dor crônica pode facilitar o desenvolvimento desses sintomas; (iii) podem existir fatores etiológicos comuns subjacentes à ocorrência das condições, como alterações de sistemas de neurotransmissores e de circuitos cerebrais.

Em relação aos sintomas de depressão e ansiedade evidenciou-se uma forte correlação positiva ($R=0,8919$ e $R^2=0,7955$) e $p<0,0001$ (Gráfico 3), corroborando com Manfro (2009), uma vez que, considerou a depressão e ansiedade como aspectos de uma mesma doença, em que ambas dividem fatores de risco e vulnerabilidade, sendo a ansiedade prodrômica em

relação à depressão, ou, na perspectiva categorial, ambas são doenças com fatores de risco e vulnerabilidade diferentes, mas a ansiedade é fator de risco para a depressão.

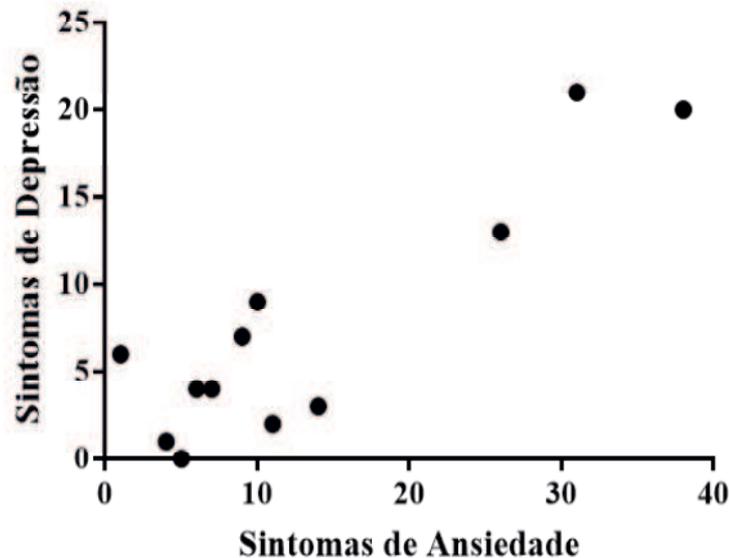


Gráfico 3: Correlação entre sintomas de depressão e ansiedade em portadores com MC.

Fonte: Dados da pesquisa.

5 CONCLUSÃO

Após análise dos dados, o presente estudo sugere que:

- A neuromodulação cerebral através da EMTr de alta frequência foi possível em ambos os protocolos de aplicação, mostrando a capacidade da técnica não invasiva em modular os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com MC.
- Ao se comparar os protocolos destaca-se que a EMTr de alta frequência aplicada ao CDLPF esquerdo possui destaque em seus resultados, uma vez que apresentou melhor efeito modulador sobre os sinais detectados de ansiedade e depressão nos portadores de MC.

6 PERSPECTIVAS

O estudo sugere a realização de ensaios em grande escala, duplo-cegos, controlados com placebo para melhor caracterizar os protocolos de estimulação e observar a replicabilidade dos resultados e real efeito modulador da EMTr de alta frequência sobre ambos os córtex no tratamento da MC e suas principais patologias comórbidas.

ANALYSIS OF THE NEUROMODULATOR EFFECT OF REPETITIVE
TRANSCRANIAN MAGNETIC STIMULATION PROTOCOLS ON ANXIETY AND
DEPRESSION IN CHRONIC MIGRAINE CARRIERS

Thaís de Sousa Andrade*
Prof^a Dr^a Carlúcia Ithamar Fernandes Franco¹

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a type of primary headache that has a pulsatile nature of moderate to severe intensity. Chronic migraine – CM (≥ 15 crises / month) is a triggering and / or aggravating factor of comorbidities, including several psychiatric disorders, mainly anxiety and depression, which are the most incidental, resulting in a decline in quality of life. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a type of noninvasive intervention that has both analgesic potential and action on emotional disturbances. **Objective:** This study aims to investigate the neuromodulatory effect of rTMS protocols on the neuromodulatory mechanisms of depression and anxiety in CM patients. **Methodology:** Randomized, double-blind clinical study with individuals diagnosed with CM allocated to groups: Experimental (Primary Motor Area: M1; Dorsolateral Pre-Frontal Cortex: DLPFC) and Placebo. There were 10 sessions (3 sessions / week) with 5Hz in 6.5 minutes, opting for the left hemicranium. The following instruments were used: Socio-demographic Record and Life Habits; Visual Analogic Pain Scale (VAS); Diary of Headache; Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI). Data were analyzed by intention-to-treat using the Friedman, Kruskal-Wallis and Dunn post-hoc tests, with $p < 0.05$ being considered significant. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Paraíba (CAAE: 60939816.4.0000.5188). **Results:** Twelve individuals (M1: 4, DLPFC: 4, Placebo: 4) were selected, with 41.8 ± 9.5 years, female predominance (83.3%), 50% employees or students and 50% with undergraduate degree. Pain intensity of 7.7 ± 1.3 and reduction in pain intensity in M1 Group were observed when compared to the DLPFC group, however, without significant alterations. On the other hand, there was a significant decrease ($p = 0.017$) in pain intensity in individuals in the DLPFC group in the post-intervention compared to pre-intervention. The anxiety symptoms presented an initial mean of 13.5 ± 11.75 , indicating mild anxiety, with a slight reduction after intervention with rTMS (M1: $p=0,9957$, DLPFC: $p=0,1082$, Placebo: $p=0,3142$) and for depression even the scores that did not indicate the existence of this, the stimulation in the DLPFC was able to reduce the present depressive symptoms, that remained until the follow up (M1: $p=0,8785$; DLPFC: $p=0,0069$; Placebo: $p=0,1250$). **Conclusion:** It is possible to suggest that high frequency rTMS is able to modulate the perception of pain intensity in individuals with CM, with a slight reduction in the emotional symptoms of the affected individuals.

Keywords: Chronic Migraine, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Anxiety, Depression.

*Physical therapy Undergraduate student at Paraíba State University- Campus I.
Email: thaidesousaandrade@hotmail.com

¹ Professor of Physical therapy at Paraíba State University- Campus I.
Email: cithamar@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS

- ALEMAN A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. **Clin Psychopharmacol Neurosci.** 2013;11:53–59.
- ANTONACI F, NAPPI G, GALLI F, et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. **J Headache Pain.** 2011;12: 115–25.
- ARAÚJO, H.A. et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica. **Rev Med.,** São Paulo, v. 90, n. 1, p. 3-14, jan.-mar. 2011.
- ARNOLD, Marcel. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders. **Cephalalgia,** v. 38, n. 1, p. 1-211, 2018.
- BASKIN SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. **Headache.** 2006;46, S76–87.
- BOGGIO, P.S. et al. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. **Eur J Neurol.,** v. 15, p. 1124–1130, 2008.
- BRIGHINA, F. et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. **Journal of the Neurological Sciences,** v. 227, p. 67–71, 2004.
- BRIGHINA, Filippo et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. **The journal of headache and pain,** v. 12, n. 2, p. 185-191, 2011.
- BUSE, D.C. et al. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migrainerelated functional impairment, common comorbidities, and quality of life. **Mayo Clinic Proceedings,** v. 84, n. 5, p. 422–435, 2009.
- CAROD-ARTAL, FJ. Tackling chronic migraine: current perspectives. **Journal of pain research,** v. 7, p. 185, 2014.
- CONFORTO, Adriana B. et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. **Cephalalgia,** v. 34, n. 6, p. 464-472, 2014.

DOMINGUES, R.B. et al. Correlation between migraine subtypes and depression. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 3A, p. 485-487, 2008.

GIACOMOZZI, Alex Rodrigo Espinoza et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 71, n. 7, p. 478-486, 2013.

GIANNINI, G. et al. Migraine: risk factor and comorbidity. **Neurological Sciences**, v. 33, n. 1, p. 37-41, 2012.

GONDA, Xenia et al. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. **Psychiatry research**, v. 149, n. 1, p. 261-266, 2007.

GUDMUNDSSON, Larus S. et al. Migraine, depression, and brain volume The AGES-Reykjavik Study. **Neurology**, v. 80, n. 23, p. 2138-2144, 2013.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a ed. 6^a tiragem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAUSER, Stephen; JOSEPHSON, Scott. **Neurologia Clínica de Harrison-3**. AMGH Editora, 2015.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, et al. The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.

JASPER, H.H., The ten-twenty electrode system of the International Federation, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1958, 10: 371- 375.

KUMAR, Saurabh et al. 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**, v. 16, n. 1, p. 62, 2018.

LEFAUCHEUR, Jean-Pascal et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150-2206, 2014.

LI, Cheng-Ta et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. **Journal of affective disorders**, v. 127, n. 1, p. 219-229, 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**, v. 55, n. S2, p. 103-122, 2015.

LOUTER, M. A. et al. Allodynia is associated with a higher prevalence of depression in migraine patients. **Cephalalgia**, v. 34, n. 14, p. 1187-1192, 2014.

LUCCHETTI, Giancarlo et al. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 67, n. 1, p. 41-49, 2013.

MANACK A; et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. **Neurology**. 2011;76(8):711-8.

MANFRO, G. G.; SALUM JÚNIOR, G. A. Co-morbidades na depressão maior com ênfase nos transtornos de ansiedade. Depressão: do neurônio ao funcionamento social. **Artmed**, p. 121-143, 2009.

MARCOLIN, Marco Antonio; BELLINI, Bianca Boura. Estimulação Magnética Transcraniana–EMT. **Self-Revista do Instituto Junguiano de São Paulo**, v. 1, 2016.

MINEN, Mia Tova et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. jnnp-2015-312233, 2016.

MISRA, U. K. et al. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 11, p. 2793-2801, Nov. 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Atlas of headache disorders and resources in the world**, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Headache Disorders. **Fact sheet N° 277**, April, 2016.

PLOW, E.B.; PASCUAL-LEONE, A.; MACHADO, A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 5, p. 411-424, 2012.

RAMOS, Paula de Siqueira et al. Association of depressive and anxiety symptoms with migraine severity. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 64, n. 2, p. 93-99, 2015.

ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, v. 120, n. 12, p. 2008-39, 2009.

RUBBO, A.B. Avaliação de dor pós-operatória em cirurgia bariátrica. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, 2010.
SILVA JÚNIOR, Ariovaldo Alberto da et al. Frequency of primary headaches in the community and in specialized care centers. **Revista Dor**, v. 14, n. 2, p. 84-87, 2013.

RUSSO, S.J., & Nestler, E.J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, 14, 609–625.

SANTOS, F. S. P. ENXAQUECA COM AURA. Sociedade Brasileira de Cefaleia, 2017. Disponível em < <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=351>>. Acesso em: 3/05/2018.

SHAH, U. H., & Kalra, V. (2009). Pediatric Migraine. **International Journal of Pediatrics**, 2009, 1-7

SMITHERMAN TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. **Headache** 2013;53:23–45.

SPECIALI, José Geraldo. Migrânea: mudanças de paradigmas. **Rev. dor**, v. 13, n. 2, p. 102-103, 2012.

TEIXEIRA, Antonio Lucio et al. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. **The journal of headache and pain**, v. 13, n. 7, p. 551-555, 2012.

TREVIZOL, A. P. et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Anxiety Symptoms: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Abnorm Behav Psychol**, v. 2, n. 108, p. 2, 2016.

VILLANUEVA, Rosa. Neurobiology of major depressive disorder. **Neural plasticity**, v. 2013.

WAGNER, Tim et al. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. **cortex**, v. 45, n. 9, p. 1025-1034, 2009.

APÉNDICE

APÊNDICE A

FICHA DE AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E HÁBITOS DE VIDA

DADOS DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

_____ Gênero: _____

Data _____ de

Nascimento: ____/____/____ Id

ade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ email: _____

Naturalidade: _____

Cor: Branco () Pardo () Preto (

)

Estado Civil: Solteiro () Casado ou

morando com companheiro () Separado ()

Viúvo ()

Grau de Escolaridade: Analfabeto (

) 1-4 anos () 5-8 anos ()

2º Grau Incompleto () 2º Completo () Nível

Superior Incompleto () Nível Superior

Completo ()

Altura: _____ cm

Peso: _____ Kg

IMC: _____ Kg/m²

Diagnóstico

Clínico: _____

Data _____ do diagnóstico:

_____/_____/_____

Medicamentos: _____

Situação de moradia

Própria ()

Alugada ()

Cedida ()

Financiada (

)

Outro: _____

O paciente mora só?

Sim ()

Não (

)

Número _____ de residentes _____ por

domicílio: _____

Situação empregatícia:

() Empregado assalariado () Dona de

casa () Autônomo () Aposentado

() Trabalho não remunerado/Voluntário ()

Pensionista () Desempregado ou

afastado (por outros motivos)

() Estudante Especificar

profissão/ocupação: _____

Jornada de trabalho: horas por

dia: _____; dias por

semana: _____

Renda (salários mínimos):

≤0,5 () >0,5 e ≤1,0 () >1,0 e

≤1,5 () >1,5 e ≤2,0 () >2,0 ()

SITUAÇÃO DE SAÚDE GERAL

Paciente é portador de alguma doença crônica?

Sim ()

Não ()

Qual?

Hipertensão arterial () Artrite/artrose

() Cardiopatia (insuficiência cardíaca

ou infarto do miocárdio) () Diabetes

()Osteoporose ()Doença crônica pulmonar ()Neoplasia maligna()Outras _____

Ciclo Menstrual Regular () Irregular ()
Menopausa () ()

Outros: _____

HÁBITOS DE VIDA

Tabagismo

Fumante atual () Ex-fumante ()
() Nunca fumou ()

Consumo de álcool

Nunca () 1 vez
por mês () 1-4 vezes por semana ()
()

Até 3 vezes por semana () De 4 vezes por semana a diariamente ()

Atividade Física

Sentado na maior parte do dia() Não anda muito durante o dia ()

Caminha mas não carrega peso () Faz exercícios regulares ()

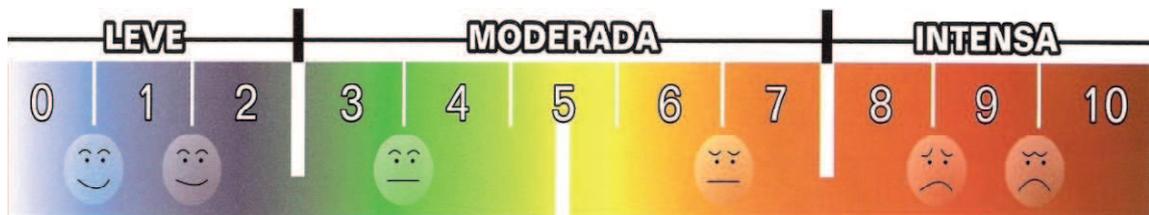
Faz trabalho pesado ou exercícios pesados regularmente ()

Especificar os exercícios regulares: _____

Sono

Dorme bem? Sim () Não ()

ANEXOS

ANEXO I**ESCALA VISUAL ANALÓGICA- EVA****ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA**

Intensidade _____

ANEXO III

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

1. 0 = não me sinto triste
1 = sinto-me triste
2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
3 = estou tão triste e infeliz que não posso aguentar
2. 0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro
1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro
2 = sinto que não tenho nada por que esperar
3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar
3. 0 = não me sinto fracassado(a)
1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio
2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos
3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa
4. 0 = não obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo
5. 0 = não me sinto particularmente culpado(a)
1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo
2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo
3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo
6. 0 = não sinto que esteja sendo punido(a)
1 = sinto que posso ser punido(a)
2 = espero ser punido(a)
3 = sinto que estou sendo punido(a)
7. 0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a) 1 = sinto-me
desapontado(a) comigo mesmo(a)
2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a)
3 = eu me odeio
8. 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa
1 = critico minhas fraquezas ou erros
2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
9. 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante
2 = gostaria de me matar
3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade
10. 0 = não costumo chorar mais do que o habitual
1 = choro mais agora do que costumava chorar antes

- 2 = atualmente choro o tempo todo
 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo mesmo que queira
11. 0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época
 1 = fico molesto(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
 2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo
 3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
12. 0 = não perdi o interesse nas outras pessoas
 1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
 2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
 3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
13. 0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época
 1 = adio minhas decisões mais do que costumava
 2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
 3 = não consigo mais tomar decisões
14. 0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
 1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
 2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
 3 = considero-me feio(a)
15. 0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
 1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
 2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
 3 = não consigo fazer trabalho nenhum
16. 0 = durmo tão bem quanto de hábito
 1 = não durmo tão bem quanto costumava
 2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir
 3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir
17. 0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito
 1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
 2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa
 3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
18. 0 = o meu apetite não está pior do que de hábito
 1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser
 2 = meu apetite está muito pior agora
 3 = não tenho mais nenhum apetite
19. 0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
 1 = perdi mais de 2,5 kg estou deliberadamente
 2 = perdi mais de 5,0 kg tentando perder peso,
 3 = perdi mais de 7,0 kg comendo menos: () sim () não
20. 0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde
 1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisões de ventre
 2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso
 3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa

21. 0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual
1 = estou menos interessado(a) por sexo do que costumava
2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente
3 = perdi completamente o interesse por sexo

ANEXO IV

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

Abaixo temos uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Favor preencher cada item da lista cuidadosamente. Indique agora os sintomas que você apresentou durante A ÚLTIMA SEMANA INCLUINDO HOJE. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma.

	0	1	2	4
	<u>Ausente</u>	Suave, não me incomoda muito	<u>Moderado</u> , é desagradável mas consigo suportar	<u>Severo</u> , quase não consigo suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto abdominal				
19. Desmaios				
20. Rubor facial				
21. Sudorese (não devido ao calor)				