Eficácia da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão sistemática

Effectiveness of neuromodulation in the treatment of chronic migraine: a systematic review

***Ana Beatriz Vieira Sousa*[1]**
***Raynne Maia Cunha*[2]**
***Carolina Pedrosa Batista*[3]**
***Rayanne Maia Cunha*[4]**
***Ana Júlia de Almeida Fernandes*[5]**
***Milena Nunes Alves de Sousa*[6]**

RESUMO: Introdução: As técnicas de neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica estão sendo bastante discutidas, visto que os tratamentos convencionais apresentam baixos índices de efetividade. Apesar de existirem inúmeras terapêuticas para a enxaqueca, sendo baseados em prevenção e sintomáticos, como anti-inflamatórios e triptanos, essas alternativas apresentam efeitos colaterais indesejados, são mal toleradas e não são responsivas. Nesse contexto, a neuromodulação está sendo relatada na literatura como eficaz para dores de cabeça. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica. **Método**: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que teve como pergunta norteadora "Em pacientes com enxaqueca crônica, a neuromodulação em comparação com o placebo colabora para o alívio dos sintomas?". Os artigos selecionados foram extraídos das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect e Cochrane Library. Como critérios de elegibilidade, foram escolhidos ensaios clínicos randomizados com idioma inglês, português e espanhol, dos últimos 10 anos e cm texto complete disponível, sendo a amostra final de 11 artigos. **Resultados**: Quanto aos resultados alcançados, observa-se redução significativa da dor na enxaqueca crônica com o uso do dispositivo de neuromodulção, como a estimulação nervosa periférica dos nervos occipitais, a qual revelou eficácia de 12 meses na redução dos sintomas. Ademais, a incidência de eventos adversos relacionados ao dispositivo foi baixa. **Conclusão**: A neuromodulação tem se mostrado como uma alternativa para o tratamento da enxaqueca crônica, provocando resultados indubitavelmente positivos entre os pacientes, em especial àqueles que não respondem de forma eficiente aos fármacos e tratamentos convencionais.
Palavras-chave: Terapia de Neuromodulação Percutânea; Síndromes de Enxaqueca; Eficácia Clínica.

ABSTRACT: Introduction: Neuromodulation techniques in the treatment of chronic migraine are being widely discussed, since conventional treatments have low rates of effectiveness. Although there are numerous treatments for migraine, being based on prevention and symptomatic, such as anti-inflammatories and triptans, these therapeutic alternatives have unwanted side effects, are poorly tolerated and are unresponsive. In this context, neuromodulation is being reported in the literature as effective in the treatment of headaches. **Objective**: To evaluate the effectiveness of neuromodulation in the treatment of chronic migraine. **Method**: This is a systematic review of the literature, which had as its guiding question "In patients with chronic migraine, does neuromodulation, compared to placebo, contribute to symptom relief?". The selected articles were extracted from the following databases: Virtual Health Library (BVS), National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect and Cochrane Library. As eligibility criteria, randomized clinical trials were chosen in English, Portuguese and Spanish, from the last 10 years and with full text available, with a final sample of 11 articles. **Results:** Regarding the results achieved, there is a significant reduction in pain in chronic migraines with the use of a neuromodulation device, such as peripheral nerve stimulation of the occipital nerves, which was effective for 12 months in reducing symptoms. Furthermore, the incidence of device-related adverse events was low. **Conclusion:** Neuromodulation has been shown to be an alternative for the treatment of chronic migraine, causing undoubtedly positive results among patients, especially those who do not respond efficiently to drugs and conventional treatments.
Keywords: Percutaneous Neuromodulation Therapy; Migraine Syndromes; Clinical Efficacy.

[1] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: anasousa1@med.fiponline.edu.br
[2] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: raynnecunha@med.fiponline.edu.br
[3] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: carol.cpbr@med.fiponline.edu.br
[4] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: rayannecunha@med.fiponline.edu.br
[5] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: anafernandes@med.fiponline.edu.br
[6] Doutora em Promoção de Saúde. Docente no Curso de Medicina do Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Patos Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0001-8327-9147

INTRODUÇÃO

Muito se tem discutido, recentemente, acerca do uso da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica, visto que os tratamentos convencionais têm baixos índices de efetividade. Sabe-se que a enxaqueca é um tipo de cefaleia primitiva, a qual apresenta crises recorrentes de dores de cabeça pulsátil, unilateral ou severa associada a náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, sendo esta considerada crônica quando apresenta 15 ou mais dias de dor por mês, por um período maior que três meses – com pelo menos oito desses dias atendendo aos critérios diagnósticos (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS, 2018).

Na atualidade, já existem inúmeros tratamentos para a enxaqueca, baseados em prevenção e sintomáticos, como anti-inflamatórios e triptanos. Entretanto, tais alternativas terapêuticas apresentam efeitos colaterais indesejados, são mal toleradas, não são responsivas às terapias preventivas conhecidas (IRIMIA *et al*., 2011; FERREIRA *et al*., 2023).

), como também os índices de efetividade dos melhores tratamentos são abaixo de 50% e para as formas crônicas são valores ainda menores (LOZANO *et al*., 2012). Além disso, o uso excessivo de medicamentos visando amenizar a dor pode ocasionar cefaleia por tal uso e cronificação da enxaqueca (GOADSBY; SPRENGER, 2010).

Dessa maneira, a enxaqueca é considerada a sétima doença extenuante mais comum e a 3º mais corriqueira mundialmente, apresentando alta incidência de suicídio em relação à população geral (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIA, 2013; COLAK *et al*., 2015). Além disso, a baixa qualidade de vida associada a essa enfermidade possui relação direta com a frequência de crises e a resistência aos tratamentos existentes (ASHINA *et al*., 2021). Por este motivo, tais entraves propiciaram a busca e o desenvolvimento de um tratamento mais eficaz para a enxaqueca, como as técnicas de neuromodulação (STILLING *et al*., 2019; MOISSET *et al.*, 2020; DEMARQUAY *et al*., 2021; EVERS, 2021).

A neuromodulação pode ser descrita como a modificação da atividade nervosa por meio de incitações direcionadas a regiões neurológicas específicas, sendo capaz de aliviar sintomas e reparar funções. Expondo uma óptica histórica, Platão e Aristóteles, filósofos gregos, acreditavam que a capacidade da descarga elétrica do peixe torpedo vivo no couro cabeludo poderia provocar ações terapêuticas, sendo um desses efeitos a cura das dores de cabeça. Essa técnica foi usada por mais de 10 séculos (FRIDRIKSSON *et al.,* 2012; SARMIENTO *et al*., 2016).

Em vista disso, as técnicas de neuromodulação podem ser invasivas e não invasivas, por exemplo, estimulação do nervo occipital (ONS), a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), a

estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), neuromodulação elétrica remota(REN), estimulação elétrica nervosa transcutânea(TES), estimulação extracraniana (eTNS), estimulação elétrica percutânea (PENS), entre outras (VECCHIO *et al.,* 2017; STILLING *et al.,* 2019; YARNITSKY *et al.,* 2019; MOISSET *et al.,* 2020; DEMARQUAY *et al.,* 2021; EVERS, 2021; HOKENEK *et al.,* 2021).

Tais procedimentos estão sendo relatados na literatura como eficazes no tratamento das dores de cabeça, visto que fornecem correntes elétricas, ocasionando a ativação dos nervos e, consequentemente, um efeito analgésico. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática de intervenção/tratamento de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), a qual utiliza o próprio padrão hipotético-dedutivo (SATURNI *et al.,* 2014), sendo considerado o padrão-ouro para uma ilustração que abrange variáveis independentes e dependentes, possibilitando analisar a relação de causa e efeito entre elas. Tal ensaio proporciona uma síntese dos resultados referentes à estratégia de intervenção desenvolvida, por meio de mecanismos sistematizados de pesquisa, tendo base em uma avaliação crítica e o uso de informações selecionadas (SHARMA; SRIVASTAV; SAMUEL, 2020).

Dessa forma, no processo de elaboração inicial foi feito a formulação da questão do acrômio PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*/desfechos), que é uma estratégia proposta pela Prática Baseada em Evidência. Sendo esta: "Em pacientes com enxaqueca crônica, a neuromodulação em comparação com o placebo colabora para o alívio dos sintomas?". Dessa maneira, o P= Pacientes com enxaqueca crônica, I= Neuromodulação, C= Placebos, O= Colabora para o alívio dos sintomas.

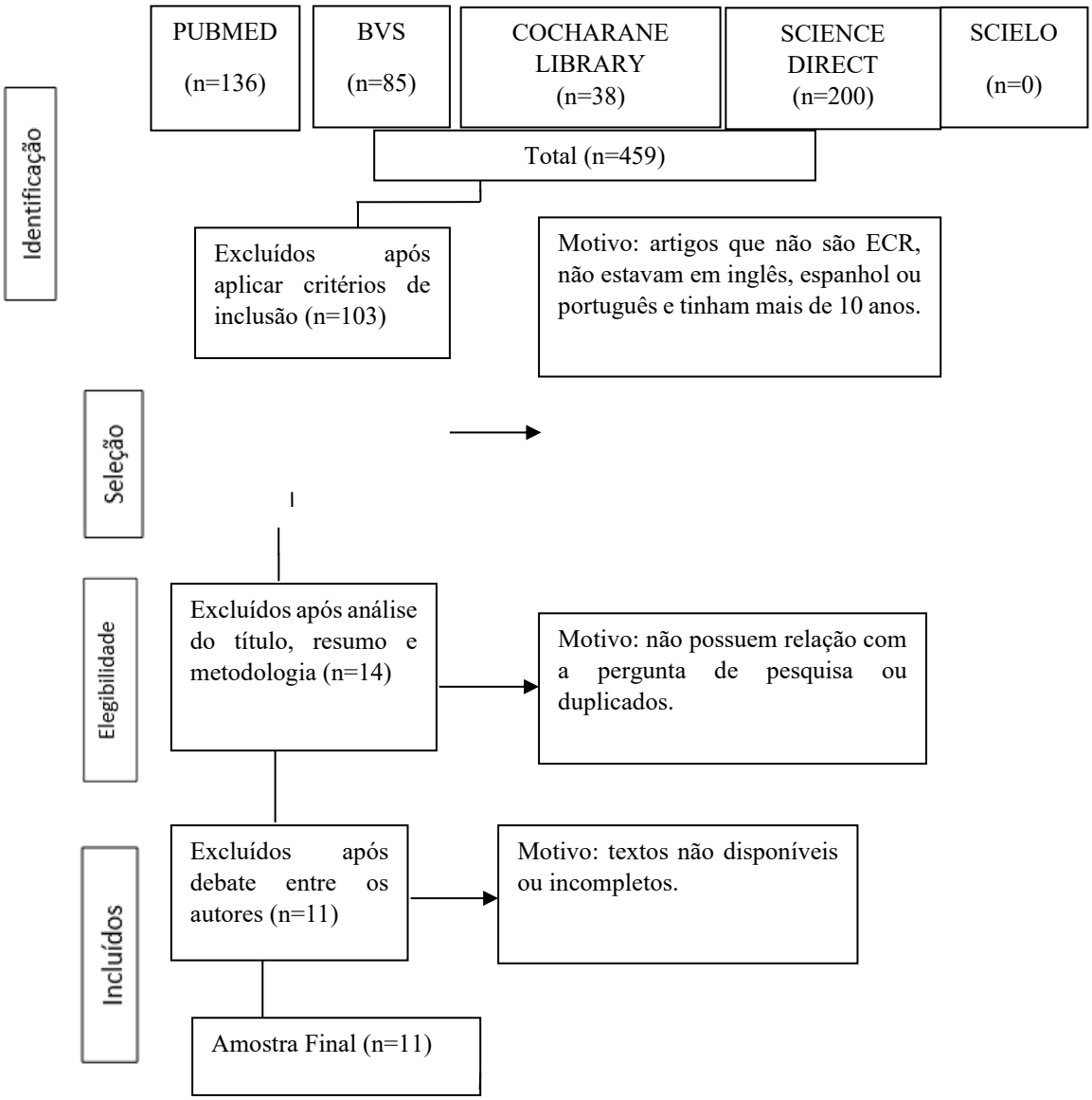
Além disso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (ScIELO), *ScienceDirect* e *Cochrane Library*. O estudo incluiu as combinações dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês associados ao operador booleano "AND": "*Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"* OR *"Electric Stimulation, Transcutaneous"* e "*Migraine Disorders*" OR *Migraine*.

Prosseguindo-se, ainda, outras etapas para realização da pesquisa. Assim, foi executada a triagem dos artigos, avaliando-se títulos e resumos, realizados por dois pesquisadores independentes, por meio do aplicativo de revisão *Rayyan*, a qual realiza a triagem de resumos e títulos, proporcionando um alto nível

de utilização, permitindo uma rápida visão geral da pesquisa, obtendo uma alta economia média de tempo (OUZZANI *et al*., 2016). A partir da pesquisa realizada nas bases de dados foram selecionados 459 documentos no total, em que 136 artigos estavam disponíveis no PUBMED, 85 na BVS, 38 na Cochrane Library e 200 no Science Direct.

Dessa forma, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: publicação nos últimos 10 anos, ser Ensaio Clínico Randomizado (ECR), considerando-se, ainda, estudos com idiomas em inglês, português e espanhol. Tendo como critérios de exclusão para a amostra documentos duplicados e que não possuem relação com a pergunta de pesquisa. Portanto, finalizou-se o estudo com 11 artigos selecionados (Figura 1). A partir de tais pesquisas, elaborou-se o fluxograma e o percurso de filtragem adotou a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ou a Recomendação PRISMA.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

A classificação dos artigos foi realizada por três participantes do estudo de forma independente e a qualidade dos estudos encontrados foi avaliada por meio da esquematização referido por Jadad *et al*. (1996). Tal ferramenta é de extrema relevância na pesquisa, visto que possui relação direta com a redução de vieses que objetivem a validação interna e confiabilidade. A escala se baseia em 5 perguntas com opções de sim/não, buscando analisar se o estudo há descrição de perdas, é descrito como randomizado, como duplo-cego, verificando se tais características são adequadas. Cada reposta afirmativa pontua 1, com escore máximo de 5. Artigos que pontuam três ou mais são classificados de boa qualidade.

RESULTADOS

O quadro 1 está dando ênfase aos dados relacionados às características dos estudos. Nele, todos os estudos selecionados são classificados como ensaios clínicos randomizados e do tipo duplo-cego. A maioria dos estudos foram publicados na China, no Brasil e na Itália, sendo as publicações no ano de 2017 (27,27%; n=3), 2015 (27,27%; n=3), 2021(18,18%; n=2), 2019 (18,18%; n=2) e 2022 (9,09%; n=1). Além disso, foram descritos os títulos das pesquisas.

Quadro 1:Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores(Ano)	Título	País
Bono *et al.* (2015)	The influence of ictal cutaneous allodynia on the response to occipital transcutaneous electrical stimulation in chronic migraine and chronic tension-type headache: a randomized, sham-controlled study	Itália
Dodick *et al.* (2015)	Segurança e eficácia da estimulação nervosa periférica dos nervos occipitais para o tratamento da enxaqueca crônica: resultados a longo prazo de um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado.	EUA
Domingues *et al.* (2019)	O efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea Convencional (TENS) no tratamento da Crise de Migrânea: um ensaio clínico randomizado	Brasil
Domingues *et al*. (2021)	Eficácia analgésica de um dispositivo de estimulação elétrica nervosa transcutânea portátil, descartável e autoaplicável durante crises de enxaqueca: um estudo randomizado da vida real.	Brasil
Hodaj *et al. (2022)*	Eficácia profilática a longo prazo da estimulação transcraniana por corrente contínua na enxaqueca crônica. Um estudo randomizado, cego do avaliador do paciente, controlado por simulação.	França
Hokenek *et al.* (2021)	Tratamento de ataques de enxaqueca por estimulação elétrica nervosa transcutânea no departamento de emergência: um estudo randomizado controlado.	Turquia
Li *et al.* (2017)	Efeito da estimulação elétrica nervosa percutânea no tratamento da enxaqueca.	China
Liu *et al*. (2017)	Prevenção da enxaqueca usando diferentes frequências de estimulação transcutânea do nervo occipital: um estudo randomizado.	China
Straube *et al.* (2015)	Tratamento da enxaqueca crônica com estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular): ensaio clínico monocêntrico randomizado.	Alemanha
Vecchio *et al.* (2017)	Effects of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) on laser evoked cortical potentials (LEP): A pilot study in migraine patients and controls	Itália
Yarnitsky *et al*. (2019)	Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial.	Israel

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

Demonstra-se, no quadro 2, os dados direcionados aos autores, grupos analisados, intervenção utilizada, número de participantes e método avaliativo. O estudo com maior número de participantes possuiu um n=252. Além disso, os grupos mais analisados são os pacientes portadores de enxaqueca com ou sem aura e os com enxaqueca crônica, apresentando como principal intervenção a estimulação elétrica nervosa transcutânea, sendo analisados por softwares e questionários, como Likert, Escala Visual Analógica, Qui-quadrado bicaudal, o Teste exato de Fisher bicaudal ou o Teste Breslow-Day.

Quadro 2:Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores (Ano)	Grupo Analisado	Intervenção utilizada e comparador	Número da amostra	Método avaliativo
Bono *et al.* (2015)	Pacientes com enxaqueca crônica ou cefaleia do tipo tensional crônica.	Estimulação elétrica transcutânea occipital comparado com um grupo simulado (placebo)	160	A dor e a incapacidade foram avaliadas com uma escala visual analógica (VAS) de 0 a 10 e um questionário de Avaliação de Incapacidade de Enxaqueca (MIDAS) no início e durante o acompanhamento.
Dodick *et al.* (2015)	Pacientes que receberam implante de um sistema de neuroestimulação.	Estimulação nervosa periférica dos nervos occipitais comparado com um grupo simulado (placebo).	157	Os pacientes receberam implante de um sistema de neuroestimulação.
Domingues *et al.* (2019)	Pacientes de ambos os sexos diagnosticados com enxaqueca	Dispositivo portátil de eletroneuromodulação transcutânea comparado com um grupo simulado (placebo).	40	Questionários que foram utilizados somente durante as crises de enxaqueca.
Domingues *et al*. (2021)	Pacientes portadores de enxaqueca diagnosticados por um especialista, analisados de forma ambulatorial.	O uso de dispositivo de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) portátil, descartável e autoaplicado em casa, durante as crises, comparado com um grupo simulado (placebo).	74	Pacientes divididos em grupos de intervenção e de simulação na proporção de 1:1. Sendo medidos antes e depois da intervenção com TENS os níveis de intensidade da dor e incapacidade funcional.
Hodaj *et al. (2022)*	Pacientes que tiveram falha terapêutica nos últimos 3 meses de outras classes de medicamentos preventivos e de enxaqueca de 26 anos.	Uso de ETCC anódica e ETCC simulada comparada entre grupos ativos e simulados.	36	Comparação da melhora dos quadros de enxaqueca entre ETCC anodica e ETCC simulada.
Hokenek *et al.* (2021)	Pacientes portadores de enxaqueca admitidos no pronto-socorro.	Terapia de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) comparada com um grupo simulado (placebo).	83	Avaliado por meio de uma escala verbal do tipo Likert.
Li *et al.* (2017)	Pacientes com pelo menos 2 ataques de migração por mês.	Estimulação elétrica nervosa percutânea (PENS) comparado com um grupo simulado (placebo).	62	Foram divididos os pacientes aleatoriamente em um grupo PENS verum e um grupo PENS simulado.
Liu *et al*. (2017)	Pacientes portadores de enxaqueca	Tolerabilidade da estimulação transcutânea do	110	Dividiram os participantes em 5 grupos, os quais foram

		nervo occipital (tONS) comparados com um grupo simulado e outro em uso de topiramato.		submetidos a tONS em diferentes frequências, intervenção simulada e topiramato por via oral.
Straube *et al.* (2015)	Pacientes com enxaqueca crônica	Estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular) comparado com um grupo simulado (placebo).	46	Pacientes com enxaqueca crônica randomizados para receber estimulação de 25 Hz ou 1 Hz da área sensorial vagal na orelha esquerda por um estimulador manual a bateria. (tá dizendo o método utilizado, e não o que avaliou os sintomas).
Vecchio *et al.* (2017)	Pacientes com enxaqueca sem aura	Estimulação extracraniana (eTNS) comparado com um grupo simulado (placebo).	22	Respostas corticais evocadas por laser foram registradas a partir de 21 eletrodos do couro cabeludo e analisadas pelo software LORETA.
Yarnitsky *et al*. (2019)	Pacientes com enxaqueca com ou sem aura, entre 18 e 75 anos de idade, que atendem aos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias para enxaqueca com 2 a 8 episódios por mês.	Dispositivo com estimulação ativa de neuromodulação elétrica remota (REN) comparado com a estimulação simulada da REN.	252	Os escores de dor (nenhuma, leve, moderada ou grave) foram registrados no início, 2 e 48 horas após o tratamento. Os resultados de eficácia e segurança foram avaliados usando o teste qui-quadrado bicaudal, o teste exato de Fisher bicaudal ou o teste Breslow-Day.

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

Aborda-se, no quadro 3, a quantidade de sessões de neuromodulação que foram realizadas, obtendo variações de 1 sessão a 2520 sessões. Outrossim, quando analisados em relação ao tempo de terapia de 20 minutos há um período de 3 meses. Ademais, os tipos de neuromodulação usados foram estimulação transcutânea do nervo occipital (tONS), estimulação elétrica nervosa percutânea (PENS), estimulação do nervo trigêmeo, uso de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e simulada, além da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), sendo este auto aplicado ou não.

Ainda, foram destacados os principais resultados em que todos mostram reduções significativas de dor, como por exemplo, pode-se citar o uso de terapia tONS 100Hz, sendo a taxa de resposta de 50% significativamente maior nos grupos submetidos a tONS ativa e topiramato, em comparação com o grupo de tratamento simulado, e terapia TENS que é bastante eficiente e de ação rápida para o tratamento da enxaqueca aguda.

Outrossim, a Neuromodulação com 1Hz apresentou uma redução significativamente maior nos dias de dor de cabeça por 28 dias, mostrando diminuição ≥50% nos dias de dor de cabeça. Na estimulação nervosa periférica dos nervos occipitais, os resultados suportam a eficácia de 12 meses deste. Nos nervos occipitais para dor de cabeça e incapacidade associada à enxaqueca crônica, o dispositivo de eletro

modulação, que foi usado durante as crises de migração, revelou melhora de pelo menos 3 pontos na escala analógica da dor, escala de atividade e questionário de atividade de vida.

Além dessas, a estimulação elétrica transcutânea occipital com frequência 40 Hz proporcionou o aumento do número de dias sem cefaleia, e o sinal elétrico com frequência modulada de 100-120 Hz, largura de pulso de 400μs e corrente de saída de até 40 mA ofereceu alívio clinicamente significativo da dor da enxaqueca, sendo uma alternativa não farmacológica segura e eficaz para o tratamento.

Quadro 3:Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores (Ano)	Quantidade de sessões	Tempo de terapia	Tipo de neuromodulação	Principais resultados
Bono *et al.* (2015)	42 sessões de 30 minutos	2 semanas	Estimulação elétrica transcutânea occipital com frequência 40 Hz e intensidade de 20 mA.	Houve uma diferença significativa na porcentagem de respondedores no grupo tONS real em comparação com o grupo tONS simulado (p <0,001), e o número de dias sem cefaleia por mês foi expressivamente reduzido no real (86%).
Dodick *et al.* (2015)	1 sessão	mais de 40 semanas	Estimulação nervosa periférica dos nervos occipitais	Resultados suportam a eficácia de 12 meses do PNS dos nervos occipitais para dor de cabeça e incapacidade associada à enxaqueca crônica
Domingues *et al.* (2019)	1 vez por mês	4 meses	Avaliação da taxa de remissão dos sintomas da enxaqueca com a eletromodulação	O dispositivo de eletromodulação usado durante crises de migração tem melhora de pelo menos 3 pontos na escala analógica da dor, escala de atividade e questionário de atividade de vida HIT-6. Não são esperados resultados secundários.
Domingues *et al*. (2021)	3 sessões (1/mês)	3 meses. Sendo autoaplicada por 20 minutos durante os ataques de enxaqueca.	Estimulação elétrica Nervosa Transcutânea autoaplicado	Embora ambos os grupos de indivíduos tenham relatado escores de dor mais baixos, o grupo de intervenção mostrou uma redução estatisticamente significativa nos escores de dor em comparação com o grupo simulado.
Hodaj *et al. (2022)*	2.520 sessões	2 meses, 5 vezes ao dia seguida de 1 fase de manutenção ao dia	Uso de ETCC anódica e ETCC simulada.	Há um efeito profilático marcado pelo tDCS anóxico do córtex motor esquerdo e isso sugere que esta abordagem neuromodulatoria pode fazer parte das alternativas profiláticas disponíveis para CM
Hokenek *et al.* (2021)	1 sessão	20 minutos e observados 20 e 120 minutos após o início do tratamento.	Estimulação elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) nos nervos periféricos.	Para o grupo verum, a mudança VAS de 0 a 120 min foi de −65 ± 25 e para o grupo sham foi de −9 ± 2 (p < 0,001). Os escores verbais aos 120 minutos foram de 1,2 para o grupo sham e 4,5 para o grupo verum (p < 0,001). Trinta pacientes (76,92%) no grupo sham e 1 (2%) no grupo verum tiveram necessidade de analgésico adicional após 120 min.Sendo a terapia TENS eficaz e de ação rápida para o tratamento da enxaqueca aguda no departamento de emergência.
Li *et al.* (2017)	240 sessões	30 minutos diariamente	PENS(estimulação elétrica nervosa percutânea) verum e simulado	Ao final das 12 semanas, o grupo que recebeu PENS verum exibiu diminuição estatisticamente significativa na média de MMD em comparação com o grupo que

				recebeu intervenção PENS simulada (P€Š<€Š.05)
Liu *et al*. (2017)	Uma sessão	1 mês	Estimulação transcutânea do nervo occipital, recebendo tONS em diferentes frequências (2 Hz, 100 Hz e 2/100 Hz)	O grupo tONS com 100 Hz e o grupo topiramato exibiram reduções significativas na duração da dor de cabeça. A taxa de resposta de 50% foi significativamente maior nos grupos submetidos a tONS ativa e topiramato, em comparação com o grupo de tratamento simulado. Tem eventos adversos infrequentes e leves e pode ser eficaz entre os pacientes que preferem o tratamento não farmacológico. Uma redução significativa na intensidade da dor de cabeça foi observada e os grupos submetidos a tONS em diferentes frequências não diferiram significativamente.
Straube *et al.* (2015)	90 sessões	4 h/dia durante 3 meses	Estimulação de 25 Hz ou 1 Hz da área sensorial vagal	Na análise por protocolo, os pacientes do grupo de 1 Hz tiveram uma redução significativamente maior nos dias de dor de cabeça por 28 dias do que os pacientes do grupo de 25 Hz (-7,0 ± 4,6 vs. -3,3 ± 5,4 dias, p = 0,035). 29,4% dos pacientes no grupo de 1 Hz tiveram uma redução ≥50% nos dias de dor de cabeça versus 13,3% no grupo de 25 Hz.
Vecchio *et al.* (2017)	Uma sessão	20 minutos.	Estimulação externa no nervo trigêmeo com frequência de 60Hz e pulso na intensidade de 16 mA.	A estimulação nervosa transcutânea externa real reduziu a amplitude trigeminal N2P2 na enxaqueca nos grupos de controle significativamente em relação ao placebo. A estimulação real foi associada com menor atividade na região do córtex cingulado anterior sob estímulos de laser trigeminal.
Yarnitsky *et al*. (2019)	1 sessão em 1 hora após o início do ataque	30 a 45 minutos	Pulso quadrado bifásico simétrico modulado com frequência de 100-120 Hz, largura de pulso de 400 μs e corrente de saída de até 40 mA	O REN oferece alívio clinicamente significativo da dor da enxaqueca, sendo uma alternativa não farmacológica segura e eficaz para o tratamento da enxaqueca. A estimulação ativa foi mais eficaz do que a estimulação simulada na obtenção de alívio da dor 2 horas após o tratamento, sendo mantidos 48 horas após o tratamento. Além disso, a incidência de eventos adversos relacionados ao dispositivo foi baixa.

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

Para a avaliação da qualidade dos estudos selecionados (Quadro 4) foram concedidos escores de acordo a aplicação dos critérios da escala de Jadad e*t al.* (1996). Deste modo, no quadro 5, observou-se que 90,9% dos artigos escolhidos apresentaram baixo risco de viés (escore >3), sendo 54,5% deles com pontuação máxima (5).

Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nessa pesquisa conforme escala de Jadad

Autores (Ano)	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. A randomização foi descrita e é adequada?	3. Houve comparações e resultados?	4. As comparações e resultados descritos e são adequados?	5. Foram descritas as perdas e exclusões?	Total
Bono *et al.* (2015)	1	1	1	1	0	4
Dodick *et al.* (2015)	1	1	1	1	0	4
Domingues *et al.* (2019)	1	1	1	1	1	5
Domingues *et al*. (2021)	1	1	1	0	0	3
Hodaj *et al. (2022)*	1	1	1	1	1	5
Hokenek *et al.* (2021)	1	1	1	1	1	5
Li *et al.* (2017)	1	1	1	1	1	5
Liu *et al*. (2017)	1	1	1	1	0	4
Straube *et al.* (2015)	1	1	1	1	0	4
Vecchio *et al.* (2017)	1	1	1	1	1	5
Yarnitsky *et al*. (2019)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática contemplaram as repercussões sobre o uso da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica, sendo tal terapêutica demonstrada na literatura como efetiva para tal finalidade (VECCHIO *et al.,* 2017; STILLING *et al.,* 2019; YARNITSKY *et al.,* 2019; MOISSET *et al.,* 2020; DEMARQUAY *et al.,* 2021; EVERS, 2021; HOKENEK *et al.,* 2021).

No presente estudo, foram avaliadas inúmeras técnicas médicas e intervencionistas categorizadas, como neuromoduladoras, a qual sua classificação varia de acordo com a abordagem, como a estrutura nervosa que é visada, se é considerada invasiva ou não, dentre elas, pode-se citar estimulação do nervo occipital (ONS), a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), neuromodulação elétrica remota (REN), estimulação elétrica nervosa transcutânea (TES), estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular) , estimulação elétrica percutânea (PENS) (BONO *et al.,* 2015; DODICK *et al.*, 2015; STRAUBE *et al*., 2015; LI *et al*., 2017; LIU *et al*., 2017; VECCHIO *et al.,* 2017; DOMINGUES *et al.,* 2019; YARNITSKY *et al*., 2019; DOMINGUES *et al*., 2021; HOKENEK *et al*., 2021; HODAJ *et al.,2022*).

Estimulação do nervo occipital (tONS)

Um estudo envolvendo pacientes que sofrem de alodinia cutânea, após o tratamento com tONS, evidenciou diferenças significativas na dor, incapacidade, uso agudo de medicamentos, ansiedade e humor, para respondedores não alodínicos em comparação com a linha de base. Esses resultados comprovaram a eficácia do tratamento nesses pacientes. Tomadas em conjunto, essas observações apoiam a descoberta de que o tratamento preventivo com tONS é eficaz em pacientes com cefaléia não alodínica que apresentam cefaléia do tipo tensional crônica (CTTH) e enxaqueca crônica (BONO *et al.,* 2015).

Todavia, a maioria dos não respondentes ao tratamento com tONS real eram alodínicos com enxaqueca crônica. Dado que os pacientes não respondentes tinham enxaqueca crônica grave, sua característica pode ser a explicação da diminuição da resposta ao tratamento com tONS na série de pacientes com enxaqueca crônica e CTTH avaliados. Neste estudo, os resultados não mostraram um efeito analgésico significativo do tratamento com placebo (BONO *et al.,* 2015).

Em determinado ensaio, ainda foi relatado que os eventos adversos são leves e inabituais, sendo uma opção efetiva para os pacientes que preferem o tratamento não farmacológico (LIU *et al*., 2017). Entretanto, em outros artigos foram relatados que uma das grandes desvantagens da tONS é o perfil de segurança relacionado aos efeitos adversos recorrentes, como migração ou desconexão dos eletrodos e infecções (SAPER *et al.,* 2011; SILBERSTEIN *et al*., 2012).

Quando avaliados na literatura a eficácia da estimulação transcutânea do nervo occipital em pacientes com enxaqueca crônica, analisou-se a tolerabilidade nesse grupo e se diferentes frequências influenciariam na resposta terapêutica. Dessa maneira, foi observado que as diferenças entre as frequências não diferiram significativamente em relação à terapêutica, como também os pacientes submetidos a tONS obtiveram uma taxa de resposta 50% mais significativa que o grupo simulado. Nesse sentido, o grupo submetido ao uso de topiramato via oral teve um resultado também efetivo quando comparados ao grupo simulado, no entanto não sendo relatada a taxa de resposta quando comparada ao uso de tONS ativa. Dessa forma, conclui-se que tanto a neuromodulação com tONS, quanto o uso do topiramato demonstraram reduções significativas na duração da dor de cabeça, sendo a terapia de estimulação transcutânea do nervo occipital uma nova abordagem promissora para prevenção da enxaqueca (LIU *et al*., 2017).

Além disso, em outro ensaio foi avaliado um grupo ativo ou de controle por 12 semanas, os quais receberam tratamento aberto por mais 40 semanas. Os resultados coletados incluíram número de dias de dor de cabeça, intensidade da dor, avaliação de incapacidade de enxaqueca (MIDAS), *Zung Pain and Distress* (PAD), relatos diretos de pacientes sobre alívio da dor de cabeça, qualidade de vida, satisfação e eventos adversos, apresentando uma redução significativa nos dias de dor de cabeça tanto na população tanto ITT (intenção de tratar) quanto para população ICM (enxaqueca crônica intratável), como também

os escores MIDAS e Zung PAD foram significativamente reduzidos para ambas as populações (DODICK *et al*., 2015)

Em contrapartida, estudos mais antigos evidenciaram uma redução significativa nos dias de dores de cabeça, porém não atingindo uma redução de 50% nas classificações médias diárias de dor (SAPER *et al*., 2011; SILBERSTEIN *et al*., 2012)

Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TES)

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TES/TENS) é um procedimento não invasivo e autoadministrado, usado na terapia de dores nociceptivas, neuropáticas e musculoesqueléticas. Tal procedimento é realizado por um dispositivo portátil acoplado à pele por meio de eletrodos, o qual oferece corrente elétrica ao nervo periférico ativando-o e inibindo a transmissão do sistema nervoso central, consequentemente propiciando um efeito analgésico (MOISSET *et al*., 2019; THOMSON *et al*., 2019; DOMINGUES *et al*., 2021; HOKENEK *et al*., 2021).

Em vista disso, foi percebido que em pacientes admitidos na enfermaria de emergência quando divididos em dois grupos "sham" e "verum" houve uma maior redução da dor no grupo "verdadeiro", como também os que participaram do grupo "sham" tiveram uma necessidade maior do uso de analgésico adicional. Além disso, durante esse estudo não ocorreu nenhuma reação cutânea ou efeitos indesejados durante o tratamento (HOKENEK *et al*., 2021). Nesse sentido, também foram testados os pacientes no momento dos ataques da enxaqueca, sendo medidas a intensidade da dor e a incapacidade funcional, em que os pacientes simulados e os de intervenções referiram menores escores de dor, com prevalência da redução da dor estatisticamente no grupo de intervenção (DOMINGUES *et al*., 2021).

Também foi percebido em outro ensaio realizado que apesar das limitações do estudo, como baixa inclusão de homens e número final de selecionados estarem reduzidos, o tratamento com TENS durantes as crises de migrânea também é efetivo no alívio da dor, em que o efeito analgésico desta intervenção foi analisado mensalmente, havendo maiores benefícios no grupo de intervenção, em que nos dois primeiros meses com uma diminuição de 30% na mediana do escore da dor, porém não se repetindo no terceiro mês. Tal fato é explicado pela redução das intercrises e, consequentemente do emprego do dispositivo. Enquanto o grupo placebo recorreu com maior frequência aos serviços de saúde em razão das crises (DOMINGUES *et al*., 2019).

Outro ensaio clínico também demonstrou que, em comparação com a estimulação simulada (placebo), o TENS com dispositivo transcutâneo Cefaly® (Cefaly® Technology sprl, Herstal, Bélgica), induziu uma diminuição significativa, mas transitória, nos potenciais corticais tardios do trigêmeo por dor aguda em pacientes com enxaqueca e indivíduos saudáveis. Mais especificamente, o TENS real reduziu a

representação de estimulação dolorosa por potenciais evocados por laser (LEPs) nas regiões corticais pré-frontais, cingulado anterior e ínsula. Em contrapartida, em pacientes com enxaqueca, a atividade no córtex pré-frontal, principalmente na região medial, também foi reduzida pela estimulação com placebo, embora de forma não significativa. Ademais, em indivíduos saudáveis, o efeito do TENS real foi limitado ao córtex pré-frontal medial, enquanto a estimulação simulada não exerceu efeitos evidentes (VECCHIO *et al.,* 2017).

Além disso, são encontrados na literatura os benefícios da TES no tratamento preventivo das crises de migrânea, sendo realizadas sessões diárias e fora do ambiente domiciliar (MAGIS *et al*., 2013; VIKELIS *et al*., 2019). Dessa forma, a terapêutica com o uso de TENS é relatado nos ensaios como um tratamento econômico, seguro e efetivo no alívio da dor, com poucos efeitos colaterais (MAGIS *et al.,* 2013; DOMINGUES *et al*., 2019; VIKELIS *et al*., 2019; DOMINGUES *et al*., 2021; HOKENEK *et al.,* 2021). Entretanto, não foi relatado sobre os resultados após o uso desse tratamento para uso doméstico durante as crises de enxaqueca (DOMINGUES *et al*., 2021).

Estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular)

Outro tratamento realizado por meio da neuromodulação é a estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular), que é feito por meio de um dispositivo médico desenvolvido recentemente (NEMOS®, cerbomed, Erlangen, Alemanha), o qual permite a estimulação transcutânea não invasiva do ramo auricular do nervo vago (t-VNS auricular) usando um eletrodo auricular especial (STRAUBE *et al.*,2015).

Assim, foram randomizados pacientes com enxaqueca crônica para receber estimulação de 25 Hz ou 1 Hz da área sensorial vagal na orelha esquerda por um estimulador manual a bateria por 4 h/dia durante 3 meses. Desse modo, foi observado que os pacientes do grupo de 1 Hz tiveram uma redução significativamente maior nos dias de cefaleia a cada 28 dias do que os pacientes do grupo de 25 Hz. 29,4% dos pacientes no grupo de 1 Hz tiveram uma redução ≥50% nos dias de dor de cabeça versus 13,3% no grupo de 25 Hz (STRAUBE *et al*., 2015).

Entretanto, vale destacar que este estimulador também é implantado para tratamento de epilepsia associado a enxaqueca comórbida, sugerindo que o método VNS pode ter efeito também preventivo (STRAUBE *et al*., 2015).

Estimulação elétrica nervosa percutânea (PENS)

Entre os inúmeros achados dos estudos relacionados a eficácia da neuromodulação no tratamento da enxaqueca crônica, pode-se citar a estimulação elétrica nervosa percutânea (PENS), que também tem sido usado para a prevenção da enxaqueca, levantando a hipótese de que a terapia verum PENS para tratamento o após 12 semanas seria superior à eficácia da intervenção PENS simulada (LI *et al.*, 2020).

Os resultados do presente estudo confirmaram essa hipótese, retratando a importância desse no tratamento da ocorrência de enxaqueca em pacientes com episódios frequentes (LI *et al.*, 2020).

Neuromodulação elétrica remota (REN)

Em relação à eficácia e à segurança do dispositivo remoto de neuromodulação elétrica (REN) para o tratamento da enxaqueca, o qual estimula os nervos periféricos do braço e promove mecanismo analgésico endógeno, inibindo e modulando a dor, relatou-se que a REN fornece alívio clinicamente significativo da dor da enxaqueca em comparação com o placebo, sendo uma alternativa não farmacológica segura e eficaz para esse tratamento. O dispositivo é aplicado por 45 minutos na parte lateral e superior do braço, no tríceps deltoide lateral, de modo que ele estimule principalmente os pequenos nervos cutâneos. Cerca de 66,7% dos participantes submetidos à estimulação ativa da REN alcançaram alívio da dor 2 horas após o tratamento, em comparação a 38,8% dos pacientes submetidos à estimulação simulada (YARNITSKY *et al*., 2019).

Ademais, o alívio da dor em 2 horas e a superioridade sem dor do tratamento ativo foi mantido 48 horas após o tratamento. O alívio sustentado da dor 48 horas após o tratamento foi alcançado em 39,1% dos participantes do grupo ativo e em 16,9% dos participantes do grupo simulado. Outrossim, a eficácia da REN é superior à relatada para outros dispositivos de neuromodulação, aliviando a dor de 2 horas em 27,9% dos casos em comparação com 5% da estimulação magnética transcraniana única e 13,2% da estimulação não invasiva do nervo vago (nVNS). Os achados sugeriram também que a REN é equivalente aos triptanos, apresentando uma taxa de resposta de alívio da dor de 42 a 76%, e 18 a 50% de resposta sem dor em 2 horas. Já a incidência de eventos adversos foi baixa, como a sensação de calor, vermelhidão e dormência do braço ou da mão. Dessa maneira, o perfil de segurança e de qualidade de vida da REN é favorável em comparação aos triptanos e outros agentes farmacológicos (YARNITSKY *et al*., 2019).

Estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS)

Os estudos avaliaram a eficácia profilática de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) do córtex motor esquerdo em pacientes com enxaqueca crônica resistente e sua manutenção a longo prazo. Os pontos fortes desta análise foram estudo controlado por simulação, avaliadores, pacientes cegos e a homogeneidade da população de pacientes com resistência a, pelo menos, 3 tratamentos profiláticos diferentes, longa duração da doença (≥12 meses) e 25,9 anos em média, causando uma sensibilização central ou mudanças de longo prazo na plasticidade cerebral e podendo alterar os sistemas modulatórios da nocicepção. Essas alterações levaram ao desenvolvimento, para fins profiláticos, de técnicas de neuromodulação invasivas e não invasivas, como a estimulação do nervo occipital (ONS), a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) ou a estimulação transcraniana por corrente contínua.

Um dos procedimentos da estimulação transcraniana por corrente contínua consistiu em uma fase de indução de 5 sessões diárias consecutivas (semana 1), seguida de uma fase de manutenção de 1 sessão semanal durante as próximas 4 semanas, e duas sessões bimestrais no mês seguinte, totalizando 11 sessões durante 2 meses. Com isso, constatou-se que o uso de tDCS é uma estratégia terapêutica interessante para prevenir a evolução da enxaqueca crônica para uma forma refratária (HODAJ *et al*., 2022).

Em suma, vale destacar uma importante limitação identificada neste estudo, a qual corresponde aos poucos ensaios encontrados aplicando o mesmo tipo de neuromodulação, tratando diferentes padrões de enxaqueca crônica, dificultando a comparação dos dados apresentados. No entanto, é indubitável o efeito positivo do tratamento com estímulos elétricos nervosos sobre as queixas dos indivíduos que sofrem de enxaqueca refratária a diversos métodos convencionais, impactando diretamente na sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Sabe-se que a neuromodulação, por meio de estímulos elétricos transcutâneos, tem se mostrado como uma alternativa para o tratamento da enxaqueca crônica. Destarte, por meio desta pesquisa, foi possível destacar que o método provoca resultados indubitavelmente positivos entre os pacientes analisados, em especial àqueles que não respondem de forma eficiente aos fármacos e tratamentos convencionais. Constatou-se, ainda, o aumento do período intercrises após cada sessão, e a atenuação dos sintomas quando aplicados os estímulos na fase aguda das queixas.

Apesar de o estudo indicar a eficácia da intervenção, é imprescindível que novos ensaios comparando os tipos de neuromodulação, a frequência e a intensidade de corrente elétrica, as quantidades de sessões e os tempos de cada terapia sejam realizados, uma vez que se faz necessário para definir os critérios de escolha de acordo com as especificações de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BONO, F. *et al*. The influence of ictal cutaneous allodynia on the response to occipital transcutaneous electrical stimulation in chronic migraine and chronic tension-type headache: a randomized, sham-controlled study. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v.35, n.5, p. 389-98, abr. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078717/. Acesso em: 20 abr. 2023.

COLAK, S. *et al*. Neuropsychiatric side effects due to a transdermal fentanyl patch: hallucinations. **The American Journal of Emergency** Medicine, v.33, n.3, p.477.e1-477e2, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073567571400607X. Acesso em: 20 abr. 2023

DODICK, D. W. *et al.* Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v.35, n.4, p.344-358, abr. 2015. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-25078718. Acesso em: 24 maio 2023.

DOMINGUES, F. S. *et.al.* Analgesic efficacy of a portable, disposable, and self-applied transcutaneous electrical nerve stimulation device during migraine attacks: A real-life randomized controlled Trial**. Pain practice**, v.21, n.8, p.850-858, nov. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013542/. Acesso em: 24 maio 2023.

DOMINGUES, F. S. *et al*. O efeito da eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS) convencional portátil no tratamento durante as crises de migrânea: ensaio clínico randomizado. **Repositório institucional unesp**, [*s. l.*], v. 2019, ed. 3, 27 fev. 2019. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/181148. Acesso em: 24 maio 2023.

FRIDRIKSSON, J.; HUBBARD, H. I.; HUDSPETH, S. G. Transcranial Brain Stimulation to Treat Aphasia: A Clinical Perspective. **Semin Speech Lang**, v.33, n.4, p.188–202, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1055/s-0032-1320039. Acesso em: 20 abr. 2023.

HODAJ, H. *et al.* Hasan Long-term prophylactic efficacy of transcranial direct current stimulation in chronic migraine. A randomised, patient-assessor blinded, sham-controlled trial**. Brain Simulation**, v.15, n.2, p. 441-453, 2 abr. 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X22000407. Acesso em: 20 abr. 2023.

HOKENEK, N. M. et al. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomize controlled Trial. **The American Journal of Emergency Medicine**, v.39, n.2, p.80-85, jan. 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675720300243?via%3Dihub. Acesso em: 20 abr. 2023.

IRIMIA, P. *et al.* Refractory migraine in a headache clinic population. **BMC Neurology**, v.11, n.94, ago. 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163184/. Acesso em: 24 maio 2023.

STILLING, J. M. *et al*. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. **The journal of head and face pain,** v.59, n.3, p.339-357, jan. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671941/. Acesso em: 20 abr. 2023.

LI, H.; XU, Q. *et al*. Effect of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine. **Medicine (Baltimore)**, v.96, n.39, p.8108, set.2017. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28953632. Acesso em: 20 abr. 2023.

LIU, Y. *et al*. Migraine prevetion using different frequencies of transcutaneous occipital nerve stimulation: A randomized controlled Trial. **Journal of Pain**, v.18, n.8, p.1006-1015, August 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428093/. Acesso em: 20 abr. 2023.

MAGIS, D. *et al*. Safety and patients'satisfaction of transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation (tSNS) with the Cefaly device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. **The Journal of Headache and Pain**, v.14, n.95, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289825/. Acesso em: 20 abr. 2023.

MOISSET, X.; LANTERI-MINET, M.; FONTAINE, D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. Journal of Neural Transmission, v.127, p.673–686, abr. 2020. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-019-02092-y. Acesso em: 20 abr. 2023.

MOISSET, X. *et al*. Eficácia profilática a longo prazo da estimulação transcraniana por corrente contínua na enxaqueca crônica. Um estudo randomizado, cego do avaliador do paciente, controlado por simulação. **Brain simulation**, v.15, n.2, p.441-453, abr. 2022. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X22000407#cebib0010**.** Acesso em: 20 abr. 2023.

MOISSET, X. *et al*. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Headache and Pain**, v.21, n.1, p.142, dez. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302882/. Acesso em: 20 abr. 2023

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan— a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016. Disponível em: http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com. Acesso em: 20 jun. 2023.

FERREIRA, M. I. A. *et al*. Uso terapêutico da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca. **Revista COOPEX**, v. 14, n.3, p. 2265–2280, 2023. Disponível em: https://coopex.unifip.edu.br/index.php/coopex/article/view/309/424. Acesso em: 20 jun. 2023.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vk3syHhnSgY7VsB6jG/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 20 abr. 2023.

SAPER, J. *et al.* Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine: ONSTIM feasibility study**. Cephalalgia an international journal of headachane**, v.31, p.271–285, 2011. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102410381142. Acesso em: 20 abr. 2023.

SATURNI, S. *et al*. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: A clinical point of view. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v.27, n.2, p.129-38, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468677/. Acesso em: 20 abr. 2023.

SILBERSTEIN, S. *et al*. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the treatment of chronic migraine: results of a randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. **International journal of headachane**, v.32, p. 1165–1179, 2012. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102412462642. Acesso em: 20 abr. 2023.

SHARMA, N.; SRIVASTAV, A. K.; SAMUEL, A. J. Randomized clinical trial: gold standard of experimental designs - importance, advantages, disadvantages and prejudices. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 512–519, 26 ago. 2020. Disponível em: https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/3039. Acesso em: 20 abr. 2023.

STRAUBE, A. *et al*. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. **The journal of headache and pain**, v.16, n.4, p. 543, 2015, Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-26156114. Acesso em: 20 abr. 2023.

VECCIO, E. *et al*. Effects of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) on laser evoked cortical potentials (LEP): A pilot study in migraine patients and controls. **Cephalalgia an international journal of headachane**, v.38, n.7, p. 1245-1256, jun. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856913/. Acesso em: 20 abr. 2023.

VIKELIS, M. *et al.* Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or migraine and intolerance to topiramate: a prospective exploratory clinical study. **BMC Neurology**, v. 17, n.97, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521762/. Acesso em: 20 abr. 2023.

YARNITSKY, D. *et al*. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. **Headache**, v.59, n.8, p. 1240-1252, 2019. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31074005. Acesso em: 20 abr. 2023.