

UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM MEDICINA
REGENERATIVA E QUÍMICA MEDICINAL

Ana Heloisa Gomes

**EFEITOS ANALGÉSICOS DA FOTOBIMODULAÇÃO (LASER DE 660 nm) POR
IRRADIAÇÃO SISTÊMICA NÃO INVASIVA NA ARTÉRIA RADIAL NO
TRATAMENTO DA MIGRÂNEA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-
CEGO E CRUZADO**

Araraquara, SP

2021

Ana Heloisa Gomes

**EFEITOS ANALGÉSICOS DA FOTOBIMODULAÇÃO (LASER DE 660 nm) POR
IRRADIAÇÃO SISTÊMICA NÃO INVASIVA NA ARTÉRIA RADIAL NO
TRATAMENTO DA MIGRÂNEA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-
CEGO E CRUZADO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara – UNIARA – como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Orientador Prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto

Coorientadora: Profa. Dra. Debora Bevilacqua Grossi

Araraquara, SP

2021

G612e Gomes, Ana Heloisa

Efeitos analgésicos da fotobiomodulação (Laser de 660nm) por irradiação sistêmica não invasiva na artéria radial no tratamento da migrânea: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado/Ana Heloisa Gomes. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2021.

121f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal- Universidade de Araraquara-UNIARA

Orientador: Prof. Dr. Nivaldo A. Parizotto

Coorientador: Profa. Dra. Débora B. Grossi

1. Migrânea. 2. Dor crônica. 3. Fotobiomodulação. 4. ILIB. I. Título.

CDU 57.089

ANA HELOISA GOMES

Tese apresentada a Universidade de Araraquara - UNIARA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Araraquara, 19 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. NIVALDO ANTONIO PARIZOTTO (Orientador)
Universidade de Araraquara – UNIARA



Prof.ª Dr.ª MÔNICA ROSAS DA COSTA IEMMA
Universidade de Araraquara – UNIARA



Prof. Dr. RODRIGO LABAT MARCOS
Universidade Nove de Julho – UNINOVE



Prof. Dr. RICHARD ELOIN LIEBANO
Universidade Federal de São Carlos – UFSCar



Prof. Dr. CLEBER FERRARESI
Universidade Federal de São Carlos – UFSCar

DEDICATÓRIA

À Deus, por permitir que eu concluísse essa nova formação que tanto sonhei.

Aos meus pais, Augusto e Maria Zilda e à minha irmã, Ana Cláudia.

Ao meu marido, Eduardo.

E ao meu filho Felipe, que em breve estará em meus braços!

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos especiais a todos aqueles que permitiram que eu chegasse até a defesa de doutorado.

À Deus, por nunca me desamparar nos momentos difíceis que passei durante todo esse período de curso.

Ao meu marido, Eduardo, amor da minha vida! Sem você eu não teria conseguido!

Aos meus pais, Maria Zilda e Augusto, por serem minha base, fortaleza e exemplo de fé.

À minha irmã, Ana Cláudia, que me inspira profissionalmente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nivaldo A. Parizotto, agradeço a orientação incansável e a confiança que tornaram possível a realização deste sonho. Admiração, respeito e carinho por você professor! Muito feliz em te-lo como orientador na minha primeira especialização e agora no doutorado.

À profa. Dra. Débora B. Grossi, da USP de Ribeirão Preto, muito obrigada por todo o auxílio durante a execução deste trabalho!

Aos neurologistas Dr. Dario e Dr. Lee, serei imensamente grata por me ajudarem a concluir parte prática desse trabalho. Admiração e respeito por vocês!

Ao Programa de Pós-Graduação da UNIARA, em nome do coordenador do curso, prof. Dr. André C. Amaral, agradeço à Instituição e a todo o corpo docente pelos ensinamentos proporcionados no decorrer desse curso.

À CAPES, por me proporcionar a Taxa, dando a oportunidade de possuir uma qualificação superior e a expansão de meus horizontes.

À empresa DMC, por acreditar no nosso trabalho e por ceder um equipamento para que a parte experimental fosse realizada.

À minha amiga Glauce Pigatto, que foi muito importante para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Muito obrigada por sua dedicação, por estudar comigo e me ajudar em todos os momentos que precisei. Você é maravilhosa!!!

Às secretárias do Programa, em especial à Sandra e à responsável pelo laboratório, Renata. Muito obrigada por tudo! Pela ajuda, por responder e me ajudar a resolver meus “probleminhas” e dúvidas, e por aquele abraço e palavra amiga.

Aos funcionários da Unidade Casarão da UNIARA (porteiros, seguranças, profissionais da limpeza, profissionais do laboratório), muito obrigada pela ajuda e por sempre me receberem com um sorriso!

À minha querida coordenadora e amiga Lílian, sem sua ajuda eu não teria conseguido cumprir as atividades do Programa. Obrigada por ser meu anjo em tantas situações!

À Unip e Unifunec, obrigada por permitirem a minha ausência para que eu pudesse concluir algumas atividades do Programa de Pós-Graduação.

Ao Ademilson, que foi um anjo comigo durante a parte prática desse trabalho. Serei eternamente grata por você ter me ajudado a realizar todas as coletas sanguíneas. Muito obrigada!

Ao Emílson, que dispôs várias vezes do seu tempo para me ajudar na parte estatística. Muito obrigada!

À banca de qualificação, Prof. Dr. Cleber Ferraresi e Profa. Dra. Lívia Assis Garcia, obrigada por aceitarem o convite para contribuir valiosamente para a avaliação inicial desse trabalho. Lívia, gratidão eterna por tudo o que você fez por mim após o período de qualificação. Você é uma inspiração de profissional! Quero te-la sempre por perto!

À banca de defesa, composta pelos renomados professores doutores Rodrigo Labat Marcos, Richard Eloin Liebano, Cleber Ferraresi e Mônica Rosas da Costa lemma. Agradeço a disponibilidade em contribuir e melhorar este trabalho.

A todos os amigos, que de alguma forma fizeram parte dessa jornada, eu agradeço com um forte abraço, em especial à Nayara e Gabriela.

E, finalmente, aos 41 participantes dessa pesquisa, que foram maravilhosos! Obrigada por confiarem no meu trabalho, por cederem fielmente o seu tempo para estarem comigo em todas as sessões de tratamento, pela amizade, respeito e carinho. Alguns se tornaram meus amigos! Gratidão imensa a todos vocês!

RESUMO

A migrânea é uma condição clínica neurovascular, caracterizada por períodos repetidos de dor de cabeça, que pode manifestar-se desde poucas crises durante a vida até inúmeros episódios por mês, gerando considerável incapacidade aos portadores. A irradiação intravascular do sangue com laser de baixa intensidade (ILIB), do inglês *Intravascular Laser Irradiation of Blood*, tem sido clinicamente utilizada como uma das técnicas de terapia com fotobiomodulação no tratamento de diversas condições clínicas, bem como no alívio da dor. Assim, esse estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, objetivou avaliar os efeitos da irradiação com o ILIB modificado no tratamento da dor de portadores de migrânea. Foi usado o laser vermelho *Therapy* ILIB, 660 nm, 100 mW, 20 a 41 min, 40×10^3 à 82×10^3 J/cm² e 33,4 mW/cm². Quarenta e três indivíduos elegíveis, de ambos os sexos, foram previamente avaliados pela equipe do estudo, sendo randomizados (1:1) e separados em grupos A e B. O estudo foi dividido em 5 momentos de análise, chamados de T0, T1, T2, T3 e T4 (30 dias de duração cada). Em T0 os participantes preencheram o *Migraine Disability Assessment Program* (MIDAS), 12- *ITEM ALLODYNIA SYMPTOM CHECKLIST* (ASC-12) – Versão Brasileira e o Diário de Dor. Em T1, os participantes do grupo A receberam o tratamento placebo e os do grupo B, o ILIB. Em T3 ocorreu o cruzamento dos grupos. T2 foi o período de *washout* e T4 o de *follow up*. Durante todos os cinco tempos do estudo os participantes foram orientados a preencherem 5 Diários de Dor e após o final de T4 foi utilizada a Escala de Impressão Global da Mudança para Pacientes (PGIC). A caracterização demográfica e clínica dos participantes indicou que a maioria era do sexo feminino, sem apresentar diferença significativa para idade, peso e altura; com tempo de ocorrência média da migrânea entre 14 à 17 anos, estando presente, em média, de 11 à 12 dias por mês. A análise do MIDAS mostrou a presença de incapacidade moderada causada pela migrânea, e os ASC-12 indicou presença de alodínia cutânea (AC) severa para o grupo A e moderada pelo B. O percentual de ocorrência dos fatores predisponentes da migrânea foi similar em relação à fotofobia, fonofobia e osmofobia em ambos os grupos, já a náusea e tontura estiveram mais frequentes no grupo A, e a dor cervical mais no B. A análise dos dados obtidos indicou redução da frequência de dor e do consumo de analgésicos à curto prazo nos grupos A e B, no entanto, esses efeitos não se mantiveram à longo prazo. Em relação à intensidade de dor, em ambos os grupos, à curto prazo, ocorreu prevalência da fraca e moderada, contudo, a longo prazo, houve uma redução significativa da fraca em relação à moderada e também foi relatada a ausência de dor. Os resultados obtidos com a PGIC, mostraram que os participantes do grupo A apresentaram-se moderadamente melhor e melhor; já no grupo B, houve melhora e grande melhora. Dessa forma, conclui-se que mesmo havendo efeito do placebo no grupo estudado, sugere-se que o ILIB promoveu redução do quadro de frequência e intensidade de dor, e no consumo de analgésicos, especialmente no grupo B, e que alguns desses efeitos foram mantidos à longo prazo. No entanto, é importante o aprofundamento em estudos complementares que investiguem a utilização de marcadores específicos para avaliar os efeitos do ILIB.

Palavras-chave: Migrânea. Dor crônica. Analgesia. Fotobiomodulação. ILIB.

ABSTRACT

Migraine is a neurovascular clinical condition, characterized by repeated periods of headache, which can manifest itself from few crises during life to countless episodes per month, generating considerable disability for patients. Intravascular blood irradiation with low intensity laser (ILIB), from the English Intravascular Laser Irradiation of Blood, has been clinically used as one of the photobiomodulation therapy techniques in the treatment of several clinical conditions, as well as in pain relief. Thus, this randomized, double-blind, crossover study aimed to evaluate the effects of irradiation with modified ILIB in the treatment of pain in migraine patients. Therapy ILIB red laser, 660 nm, 100 mW, 20 to 41 min, 40x10³ to 82x10³ J / cm² and 33.4 mW / cm² were used. Forty-three eligible individuals, of both genders, were previously evaluated by the study team, being randomized (1: 1) and separated into groups A and B. The study was divided into 5 moments of analysis, called T0, T1, T2, T3 and T4 (30 days duration each). In T0, participants completed the Migraine Disability Assessment Program (MIDAS), 12- ITEM ALLODYNIA SYMPTOM CHECKLIST (ASC-12) - Brazilian version and the Pain Diary. At T1, participants in group A received placebo treatment and those in group B, ILIB. In T3, the groups crossed. T2 was the washout period and T4 was the follow up period. During all five times of the study, participants were instructed to fill in 5 Pain Diaries and after the end of T4, the Global Change Scale for Patients (PGIC) was used. The demographic and clinical characterization of the participants indicated that the majority were female, with no significant difference for age, weight and height; with average time of occurrence of migraine between 14 to 17 years, being present, on average, from 11 to 12 days per month. The MIDAS analysis showed the presence of moderate disability caused by migraine, and the ASC-12 indicated the presence of severe cutaneous allodynia (CA) for group A and moderate for group B. The percentage of occurrence of the predisposing factors of migraine was similar in relation to photophobia, phonophobia and osmophobia in both groups, whereas nausea and dizziness were more frequent in group A, and cervical pain more in B. The analysis of the data obtained indicated reduction in the frequency of pain and the consumption of analgesics in the short term in groups A and B, however, these effects were not maintained in the long term. In relation to the intensity of pain, in both groups, in the short term, there was a prevalence of weak and moderate, however, in the long term, there was a significant reduction in the weak in relation to the moderate and the absence of pain was also reported. The results obtained with the PGIC showed that the participants in group A were moderately better and better; in group B, there was an improvement and a great improvement. Thus, it is concluded that even with the placebo effect in the studied group, it is suggested that ILIB promoted a reduction in the frequency and intensity of pain, and in the consumption of analgesics, especially in group B, and that some of these effects were maintained over the long term. However, it is important to deepen further studies that investigate the use of specific markers to assess the effects of ILIB.

Keywords: Migraine. Chronic pain. Analgesia. Photobiomodulation. ILIB.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hipótese do mecanismo de inflamação neurogênica na vasculatura dural.....	25
Figura 2: Diagrama referente à execução do estudo.....	37
Figura 3: Pulseira do equipamento sem oclusão (A); Pulseira do equipamento com oclusão (B).....	47
Figura 4: Técnica de aplicação convencional (A); Técnica de aplicação utilizada no estudo (B).....	47
Figura 5: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4).....	55
Figura 6: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4).....	55
Figura 7: Efeitos do tratamento proposto na evolução da frequência de dor dos grupos A e B durante os 5 tempos de tratamento.....	56
Figura 8: Efeitos do tratamento com ILIB em T1 do grupo B e T3 do grupo A e do tratamento placebo de T3 do grupo B e T1 do grupo A.....	57
Figura 9: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à variação percentual das intensidades de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B).....	58
Figura 10: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à variação percentual da intensidade de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B).....	60
Figura 11: Percentual de intensidade de dor de partes inteiras da fração total dos resultados presente durante os tempos de tratamento para os grupos.....	62
Figura 12: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação ao consumo de analgésicos no tratamento à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4).....	63
Figura 13: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação ao consumo de analgésicos à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4).....	64
Figura 14: Efeitos do tratamento proposto na evolução do consumo de medicamentos em relação a todos os tempos de tratamento para os grupos A e B.....	65

Figura 15: Efeitos do tratamento com ILIB em T1 do grupo B e T3 do grupo A e do tratamento placebo de T3 do grupo B e T1 do grupo A.....	66
Figura 16: Fração total do percentual de melhora dos grupos ao final de T4.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros de tratamento com o ILIB.....	46
Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos...	52
Tabela 3: Fatores predisponentes da migrânea nos participantes dos grupos.....	53
Tabela 4: Percentual do grau de satisfação dos participantes ao final de T4.....	68
Tabela 5: Resultados gerais obtidos com o tratamento com o ILIB e com o placebo.....	69

ABREVIATURAS

AC: Alodínia Cutânea

ASC: *Item Allodynia Symptom Checklist* (Item Lista de verificação de sintomas de alodínia)

ATP: Adenosina Trifosfato

BBB: *Blood Brain Barrier* (barreira hematoencefálica)

CGRP: *Calcitonin Gene Related Peptide* (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina)

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Padrões Consolidados de Relatórios de Ensaio)

CSD: depressão alastrante cortical

DNA: ácido desoxirribonucleico

EROs: Espécies Reativas de Oxigênio

FDA: *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos)

IL – 1 β : *Interleukin 1 β* (Interleucina 1 β)

IL – 6: *Interleukin 6* (Interleucina 6)

ILIB: *Intravascular Laser Irradiation of Blood* (Irradiação Intravascular do Sangue com Laser)

IMC: Índice de Massa Corporal

ITLB: Irradiação Transcutânea da Laserterapia de Baixa Intensidade

Kg: Kilogramas

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada por Radiação)

LBI: Laser de Baixa Intensidade

LED: *Light Emitting Diode* (Diodo Emissor de Luz)

LLLT: *Low Level Laser Therapy* (Laserterapia de Baixa Intensidade)

mW: miliwatts

NFkB: *Factor Nuclear kappa B* (Fator Nuclear kappa B)

nm: nanômetros

NO: Óxido Nítrico

PBM: fotobiomodulação

SC: superfície corporal

SGC: *glial cells trigeminal satellites* (satélites trigeminais das células gliais)

SNC: Sistema Nervoso Central

SNCROS: espécies reativas de oxigênio

SOD: superóxido dismutase

SP: Substância P

TCC: *Trigemincervical Complex* (Complexo Trigemincervical)

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNC: *Trigeminal Nucleus Caudalis* (Núcleo Caudal Trigeminal)

TNF α : *Tumor Necrosis Fator α* (Fator de Necrose Tumoral α)

VOL: volemia

WALT: *World Association for Laser Therapy* (Associação Mundial de Terapia Laser)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	199
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1.1 Fisiopatologia.....	22
2.1.2 Tratamento medicamentoso.....	27
2.1.3 Educação em saúde	288
2.1.4 Tratamentos não farmacológicos.....	29
2.2 Fotobiomodulação (PBM).....	30
2.2.1 <i>Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB)</i>	31
3 JUSTIFICATIVA	355
4 OBJETIVOS	366
3.1 Desfechos Primários	366
3.2 Desfechos Secundários	366
5 MATERIAIS E MÉTODOS	367
5.1 Delineamento do Estudo	377
5.2 Procedimentos	377
5.2.1 Recrutamento.....	388
5.2.1.1 Critérios de inclusão.....	38
5.2.1.2 Critérios de exclusão.....	39
5.2.2 Primeiro encontro: reunião sobre o tratamento e avaliação física ...	399
5.2.3 Segundo encontro: avaliação com o neurologista	40
5.2.4 Terceiro encontro: MIDAS, ASC – 12 e 1º Diário de Dor (T0).....	41
5.2.5 Randomização e alocação secreta.....	433
5.2.6 Quarto encontro: primeira sessão do tratamento e 2º Diário (T1) ...	433
5.2.7 Quinto ao décimo primeiro encontro: 7 sessões de tratamento	488
5.2.8 <i>Washout</i> e 3º Diário (T2).....	488

5.2.9 Décimo segundo ao décimo nono encontro: início do tratamento com cruzamento dos grupos e 4° Diário (T3)	499
5.2.10 <i>Follow up</i> e 5° Diário (T4)	499
5.2.11 Vigésimo encontro: PGIC.....	499
5.2.12 Análise dos prontuários	50
5.3 Aspectos Éticos	50
5.4 Registro do Ensaio Clínico.....	51
6 RESULTADOS.....	52
6.1 Características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos ...	52
6.2 Fatores predisponentes da migrânea nos participantes dos grupos	53
6.3 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4)	544
6.4 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4)	555
6.5 Efeitos do tratamento proposto na evolução da frequência de dor dos grupos A e B durante os 5 tempos de tratamento.....	56
6.6 Efeitos do tratamento proposto para avaliar a frequência de dor, comparando os tempos em que os grupos receberam tratamento com o ILIB e com o placebo.....	57
6.7 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à variação percentual das intensidades de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B) ..	588
6.8 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à variação percentual da intensidade de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B)	60
6.9 Percentual de intensidade de dor de partes inteiras da fração total dos resultados presente durante os tempos de tratamento para os grupos.....	62
6.10 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação ao consumo de analgésicos no tratamento à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4)	63
6.11 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação ao consumo de analgésicos à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4)	64

6.12 Efeitos do tratamento proposto na evolução do consumo de medicamentos em relação a todos os tempos de tratamento para os grupos A e B	655
6.13 Efeitos do tratamento proposto para avaliar o consumo de medicamentos, comparando os tempos em que os grupos receberam tratamento com o ILIB e com o placebo.....	66
6.14 Fração total do percentual de melhora dos grupos ao final de T4	677
6.15 Percentual do grau de satisfação dos participantes dos grupos ao final de T4.....	688
6.16 Resultados gerais obtidos com o tratamento proposto.....	69
7 DISCUSSÃO	70
7.1 Homogeneidade da amostra e T0.....	70
7.2 Efeitos à curto prazo nos grupos.....	73
7.3 Efeitos à longo prazo nos grupos.....	75
7.4 Avaliação do tratamento pelos participantes (ao final de T4).....	76
8 CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXO A	97
QUESTIONÁRIO DE PRÉ-AVALIAÇÃO (TRIAGEM).....	97
ANEXO B.....	99
PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DA MIGRÂNEA.....	99
ANEXO C.....	102
DIÁRIO DE DOR.....	102
ANEXO D	106
MIDAS - <i>MIGRAINE DISABILITY ASSESSMENT PROGRAM</i>	106
ANEXO E	107
12- <i>ITEM ALLODYNIA SYMPTOM CHECKLIST (ASC-12) – VERSÃO BRASILEIRA</i>	107
ANEXO F	108
ESCALA DE IMPRESSÃO GLOBAL DA MUDANÇA PARA PACIENTES (PGIC)	108
APÊNDICE A	109
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	109

APÊNDICE B	115
AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DA CLÍNICA-ESCOLA DE FISIOTERAPIA DA UNIARA.....	115
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	117

1 INTRODUÇÃO

A ideia deste estudo emergiu devido à nossa inquietação como fisioterapeutas em buscar novos tratamentos que auxiliassem o profissional a tratar uma queixa de saúde bastante comum, como é o caso da migrânea, sem recorrer apenas a recursos médicos e farmacológicos, visando amenizar ou interromper as crises.

Devido ao fato de existir mais de 150 tipos de dores de cabeça, optou-se em propor um tratamento para as crises de migrânea, já que esta é uma das cefaleias primárias mais comuns dentre as milhares de classificações existentes (TABATAI; SWADRON, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018).

Estudar a migrânea é importante, pois este tipo de cefaleia apresenta um alto índice de prevalência, estando presente em cerca de 15% da população (ROSSI et al., 2009; GBD, 2017), apresentando-se muitas vezes de forma incapacitante, comprometendo a qualidade de vida dos seus portadores (STEINER et al., 2018). Contudo, embora existam bastante trabalhos que abordem a terapêutica da migrânea, ainda se tem muito a estudá-la para poder oferecer tratamentos mais eficazes (SACKS, 1996; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Assim, para atingir o objetivo principal deste trabalho, foi escolhida uma modalidade da terapia por fotobiomodulação através da aplicação da técnica ILIB modificada para tratar as crises de migrânea dos participantes selecionados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Migrânea

Antes de começar a discorrer sobre a migrânea é importante mencionar que ela é também conhecida por enxaqueca e faz parte de um dos milhares de tipos de quadros de cefaleia, que é o nome técnico da dor de cabeça. Para entender melhor, é importante dizer que a cefaleia pode ser dividida em dois grandes grupos, que são as formas primárias e secundárias. Nas primárias, a cefaleia é o sintoma principal, embora não exclusivo, dos episódios de dor de cabeça (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018), no qual estão incluídas a migrânea e a cefaleia tensional (TABATAI; SWADRON, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). As secundárias são aquelas decorrentes de alguma patologia subjacente, como uma hemorragia subaracnóidea, neuroinfecção, neoplasia, dentre outras, sendo a cefaleia cervicogênica um exemplo deste tipo (TABATAI; SWADRON, 2016; HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018).

Assim, a migrânea, que é o tema principal deste estudo, trata-se de um tipo de cefaleia primária, caracterizada por crises que ocorrem em menos de 15 dias por mês (IASP, 2011), com duração de 4 à 72 horas (IHS, 2004), vindo acompanhada, geralmente, por dor de intensidade moderada ou forte, localizada unilateralmente e de característica pulsátil (IHS, 2004; SOCIEDADE INTERNACIONAL DAS CEFALIAS, 2004), com náusea, tontura, vômito, fotofobia e/ou fonofobia, piorando com o esforço (IHS, 2004; IASP, 2011; ICHD, 2018).

A migrânea costuma ocorrer em indivíduos predispostos, muitas vezes sendo herdada (RUSSELL; OLESEN, 1995), especialmente em parentescos de primeiro grau, de pais para filhos, que a apresentam (GOADSBY, 2012), os quais manifestam esse quadro doloroso descrito quando expostos ao estresse, à períodos de alterações do sono (dormir pouco ou dormir muito), jejum, ingestão de certos alimentos (chocolate, comidas gordurosas e lácteas, vinhos), privação da cafeína, exposição à ruídos altos, odores fortes ou alterações climáticas, prática de exercícios físicos, uso de medicamentos vasodilatadores (IASP, 2011; SBCE, 2000), menstruação, desidratação (IASP, 2011).

De maneira geral, a migrânea é considerada uma das queixas mais comuns de pacientes que procuram a Atenção Básica (SBMFC et al., 2009), sendo considerada como a segunda desordem neurológica mais frequente (GBD, 2017) e a primeira causa de incapacidade (STEINER et al., 2018).

Além disso, a migrânea chama a atenção, pois ela costuma ocorrer na fase mais produtiva dos indivíduos, entre as idades de 25 à 55 anos, interferindo consideravelmente na qualidade de vida dos seus portadores, já que cerca de 53% das pessoas relatam perder atividades importantes e acabam necessitando de repouso; 30% relatam a perda de pelo menos um dia de trabalho ou escola e 50% afirmam sofrer redução do seu rendimento na escola ou trabalho durante a ocorrência da crise, o que representa um ônus significativo para os indivíduos, famílias e sociedade (LIPTON; BIGAL, 2007). Assim, os distúrbios da cefaleia representam mais anos de vida ajustados por incapacidade do que todos os outros distúrbios neurológicos combinados, incluindo as demências, apesar de não ter relação com a mortalidade (GBD, 2017).

Para compreender melhor a migrânea, pode-se dividi-la em dois tipos mais comuns, que são a migrânea episódica e migrânea com ou sem aura (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALIAS, 2014).

A migrânea episódica é o tipo clássico de migrânea. Neste caso é comum a presença de sintomas premonitórios, ou seja, o portador consegue identificar que sua crise está prestes a iniciar quando ele começa a ter sensações como bocejos, irritabilidade, cansaço, avidez e dificuldade para concentrar-se antes da ocorrência da dor (IASP, 2011). Esses sintomas são considerados como preditivos da dor de cabeça (GIFFIN et al., 2003; KARSAN; GOADSBY, 2018) e auxiliam o médico a realizar o diagnóstico etiológico da migrânea (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018).

Quando a migrânea episódica se torna crônica há um aumento da frequência das crises, as quais podem tornar-se diárias ou quase diárias (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018), podendo estar presentes por mais de 15 dias por mês (IHS, 2018), por um período de mais de três meses, sendo que em, pelo menos, oito dias, possui as características comuns do quadro tradicional de migrânea (ICHD, 2018). Aproximadamente 2,5% dos indivíduos portadores de migrânea a apresentam de forma crônica (MANACK; BUSE; LIPTON, 2011). Esta condição é considerada grave,

incapacitante e exerce uma influência prejudicial à vida do portador, afetando consideravelmente sua qualidade de vida e gerando um ônus socioeconômico significativo (BIGAL et al., 2008; BUSE et al., 2012). Essa cronificação da migrânea pode ser decorrente de fatores emocionais, estresse, patologias psiquiátricas e pelo uso excessivo de analgésicos (MAY; SCHULTE, 2016).

Além da migrânea episódica, o quadro tradicional de migrânea pode apresentar-se com ou sem aura. A migrânea sem aura, também conhecida por enxaqueca comum ou hemicrania simples (ICHD, 2018), é aquela que apresenta os sintomas clássicos da migrânea, sendo considerada a mais comum, pois está presente em cerca de 75% dos casos (QUEIROZ; SILVA JÚNIOR, 2015).

Antes de falar à respeito da migrânea com aura, é importante dizer que a aura refere-se à qualquer sintoma neurológico que ocorre um pouco antes da migrânea (IASP, 2011; ICHD, 2018), ou seja, na aura a dor de cabeça vem acompanhada de sintomas neurológicos transitórios, como distúrbios sensoriais (parestesias que podem afetar uma parte do corpo, da face e/ou da língua), visuais (luzes piscando ou desenhos em zigue-zague) e/ou linguísticos (problemas na fala, como afasia) (ICHD, 2018), e sintomatologia motora (CUTRER, 2010; IASP, 2011). Dessa forma, quando uma pessoa é portadora do quadro de migrânea com aura, significa que além da presença dos sintomas tradicionais da migrânea, vem associados sintomas como náusea e alterações sensoriais multimodais, com aversão ao toque (alodínia cutânea, AC), fotofobia, fonofobia e osmofobia (GOADSBY; HOLLAND, 2019). Dependendo do tipo de sintoma presente neste quadro de migrânea com aura, a migrânea pode ser chamada de oftálmica/visual, hemiparestésica, hemiplégica ou afásica, acompanhada ou complicada (ICHD, 2018). Felizmente, a literatura mostra que a migrânea com aura costuma ocorrer em 20 a 30% dos casos (QUEIROZ; SILVA JÚNIOR, 2015; VIANA et al., 2019).

2.1.1 Fisiopatologia

A migrânea é considerada um distúrbio neurovascular complexo e sua etiologia da dor envolve aferências meníngeas sensibilizadas que inervam densamente a vasculatura dural (DODICK, 2018; GOADSBY; HOLLAND, 2019). Esses aferentes, com seus corpos celulares localizados no gânglio trigêmeo, projetam-se para o núcleo caudal, que por sua vez transmite sinais envolvendo vias de dor trigeminal que variam

de nociceptores periféricos, nervos/gânglios/núcleos trigêmeos, a outros núcleos do tronco encefálico (por exemplo, cinza periaquedutal, área postrema, núcleos parabraquiais, núcleos vagais, núcleos da rafe e locus coeruleus), núcleos subcorticais (por exemplo, hipotálamo, gânglio basal e tálamo) e corticais (por exemplo, sensorial, cingulado, e cerebelar) (NOSEDA; BURSTEIN, 2013; GOADSBY et al., 2017; GOADSBY; HOLLAND, 2019). Envolve vários neurotransmissores (por exemplo, dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e peptidérgicos) e redes de diferentes sistemas (por exemplo, autônomo, gástrico, límbico e visual). As interações recíprocas entre os neurônios e as células imunes circundantes modulam ainda mais a resposta à dor (EDVINSSON; HAANES; WARFVINGE, 2019; GOADSBY; HOLLAND, 2019). Dessa forma, a inflamação neurogênica das meninges tem um papel fundamental na fisiopatologia da migrânea, resultando na sensibilização da dor periférica e central.

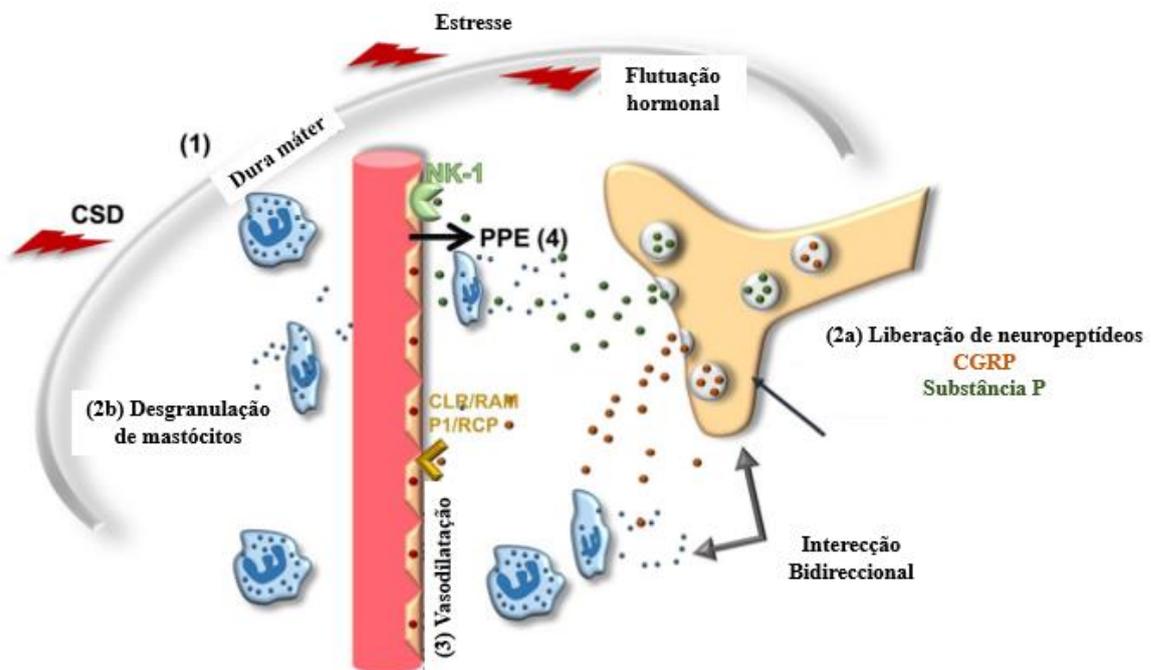
A importância da inflamação neurogênica dural, como iniciadora e impulsionadora das crises de migrânea, tem sido defendida por décadas (CUTRER, 2006; GOADSBY; HOLLAND, 2019). A inflamação neurogênica clássica em tecidos periféricos é desencadeada pela liberação dependente do potencial de ação de substâncias dos terminais periféricos de fibras nervosas sensoriais contendo peptídeos e envolve vasodilatação, extravasamento de plasma, recrutamento de leucócitos e degranulação de mastócitos (RAMACHANDRAN, 2018; EDVINSSON; HAANES; WARFVINGE, 2019).

Várias citocinas importantes, incluindo fator de necrose tumoral (do inglês, tumor necrosis factor- α , TNF α), (interleukin 1 beta, IL-1 β e interleukin-6, IL-6), foram associadas à fisiopatologia da migrânea, pois seus níveis estão alterados em indivíduos com essa condição (PERINI et al., 2005; YÜCEL et al., 2016). Estudos demonstraram alterações nos níveis plasmáticos, séricos e/ou urinários de TNF α em pacientes com migrânea durante as crises e em intervalos sem crises, sugerindo a presença de inflamação nesses pacientes (YÜCEL et al., 2016). Estruturas sensíveis à dor do trigêmeo (artérias, meninges e seios venosos) contem nociceptores polimodais reativos a estímulos mecânicos (por exemplo, pressão e estiramento) e químicos (por exemplo, aminas, peptídeos, hormônios, citocinas e íons). Esses aferentes são principalmente as fibras A δ e fibras C, os quais contem vesículas secretoras peptidérgicas em seus corpos celulares, varicosidades sinápticas e não

sinápticas ao longo de seus axônios (GOADSBY et al., 2017; YUAN; SILBERSTEIN, 2017).

Os nervos trigêmeos nociceptivos ativados não apenas transmitem o sinal de dor aos neurônios secundários, mas também liberam grandes vesículas secretoras contendo neuropeptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, calcitonin gene related peptide, CGRP), substância P (do inglês, substance P, SP), polipeptídeo ativador de adenilato ciclase hipofisário, somatostatina e neuropeptídeo Y (EDVINSSON, 2019). Esses peptídeos interagem com os vasos sanguíneos circundantes, neurônios e imunócitos, induzindo inflamação neurogênica, resultando em vasodilatação, extravasamento de plasma, ativação de células gliais satélites trigeminal, (do inglês, glial cells trigeminal satélites, SGC) e desgranulação de mastócitos (EDVINSSON, 2019). A ativação do SGC e a desgranulação dos mastócitos podem sensibilizar e prolongar a ativação dos neurônios trigêmeos e núcleo caudal trigeminal (do inglês, trigeminal nucleus caudalis, TNC), liberando mais neuropeptídios (NOSEDA; BURSTEIN, 2013; RAMACHANDRAN, 2018). Camadas de células plasmáticas e macrófagos costumam se formar ao redor desses vasos sanguíneos. Além disso, feixes de fibras nervosas que inervam a dura-máter formam uma rede densa ao redor desses vasos sanguíneos (RAMACHANDRAN, 2018; GOADSBY; HOLLAND, 2019) (Figura 1).

Figura 1: Hipótese do mecanismo de inflamação neurogênica na vasculatura dural: (1) Eventos como depressão alastrante cortical ou fatores como estresse e/ou flutuações hormonais podem conduzir a duas cascatas independentes. (2a) Pode ativar o sistema trigeminal para desencadear a liberação de neuropeptídeos dos aferentes trigêmeos periféricos ou (2b) pode desgranular os mastócitos para liberar mediadores pró-inflamatórios que podem ativar e sensibilizar os nociceptores, causando um reflexo do axônio para liberar o sensor peptídeos dos nociceptores meníngeos. Em ambos os casos, (3) os peptídeos liberados, como o CGRP, se ligam ao receptor do CGRP (CLR/RAMP1/RCP) nas células musculares lisas, causando uma resposta vasodilatadora com aumento do fluxo sanguíneo meníngeo na vasculatura dural. (4) A liberação da substância P, por outro lado, tem como alvo os receptores NK-1 no endotélio, rompendo assim a membrana e causando vazamento de proteínas plasmáticas. (2b) Ambos os neuropeptídeos também podem atuar em seus receptores específicos nos mastócitos para desgranular seu conteúdo na vasculatura dural, o que pode sensibilizar ainda mais os nociceptores meníngeos. CSD: depressão alastrante cortical, CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, NK-1: neurocinina 1, CLR: receptor semelhante à calcitonina, RAMP1: proteína moduladora da atividade do receptor 1, RCP: proteína componente do receptor. Adaptado de RAMACHANDRAN, 2018.



Durante a neuroinflamação, a microglia e os astrócitos também são ativados, e produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que podem interromper a integridade da barreira hematoencefálica (do inglês, *blood-brain barrier*, BBB), alterando a função das junções estreitas e aumentando a atividade vesicular

micropinocitótica nas células endoteliais cerebrovasculares, permitindo assim a migração de leucócitos para o cérebro (FRIED; ELLIOTT; OSHINSKY, 2017; HOUGAARD et al., 2018).

Sabe-se que as fibras do nervo dural, são de origem trigeminal na dura-máter craniana (LV; WU; LI, 2014; MECHERI; PARIS; LÜBBERT, 2018). Os três ramos do gânglio trigeminal (oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3)) inervam a face e a região da cabeça; o ramo oftálmico, em maior extensão (com menos entrada dos nervos maxilar e mandibular) inerva a dura-máter da fossa craniana anterior e o tentório do cerebelo, formando um plexo denso juntamente com as artérias que formam as estruturas vasculares intracranianas sensíveis à dor, mencionadas acima, as quais são amplamente estudados em relação às dores de cabeça (BOYER et al., 2014; OSHINSKY, 2014).

A ativação com algumas estruturas supraespinais leva à ativação do TNC ou do complexo trigeminocervical (do inglês, *trigeminocervical complex*, TCC), demonstrando conectividade entre essas regiões do sistema nervoso central (SNC) no início da migrânea (MAY, BURSTEIN, 2019). É importante ressaltar que o TNC pode ser sensibilizado por estimulação neuronal contínua e é o transdutor central dos sinais periféricos de dor (BOYER et al., 2014; GOADSBY et al., 2017). Em modelos animais de migrânea, a inflamação neurogênica das meninges pode ser induzida por uma inflamação na dura-máter e pela depressão alastrante cortical (do inglês, *cortical spreading depression* (CSD), a qual, subsequentemente, ativa o sistema trigeminovascular (BOLAY et al., 2002; ZHANG et al., 2011). Foi demonstrado que CSD envolve a liberação local de adenosina trifosfato (ATP), glutamato, potássio e íons de hidrogênio por neurônios, células gliais ou vasculares, CGRP e óxido nítrico por nervos perivasculares ativados (CHARLES; BRENNAN, 2009; NOSEDA; BURSTEIN, 2013). Acredita-se que essas moléculas se difundam em direção à superfície do córtex, onde entram em contato e ativam os nociceptores piaais, desencadeando uma inflamação neurogênica consequente (vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e desgranulação de mastócitos) e ativação persistente de nociceptores derais (MELO-CARRILLO et al., 2020). Há alguns anos, a noção de que o CSD ativa o sistema trigeminovascular era apoiada apenas por evidências indiretas mostrando que o CSD induz ao aumento da expressão de c-fos no núcleo trigeminal espinhal (do inglês, *spinal trigeminal nucleus*, SpVC) (BOLAY et al., 2002). Em outro estudo, foi confirmada por eletrofisiologia, que promovia a

ativação dos nociceptores meníngeos por CSD, bem como a ativação subsequente de neurônios trigeminovasculares centrais em SpVC (ZHANG et al., 2011; SCHAIN et al., 2019).

2.1.2 Tratamento medicamentoso

No entanto, há relatos de que AC pode influenciar a resposta ao tratamento com triptanos (BURSTEIN; JAKUBOWSKI, 2004), sendo que alguns artigos mostram uma influência negativa na eficácia do tratamento (BURSTEIN et al., 2000; BURSTEIN; COLLINS; JAKUBOWSKI, 2004; BURSTEIN; JAKUBOWSKI, 2004), e outros relatam que a redução do quadro de dor pode variar de acordo com o período da crise em que a droga foi administrada (LANDY; MCGINNIS; MCDONALD, 2007; LAMPL et al., 2008). Também há relatos de que os triptanos podem facilitar a ocorrência da AC (LINDE et al., 2004), embora os dados disponíveis ainda não podem ser considerados suficientes para definir de que forma tal influência ocorre (LOVATI; D'AMICO; BERTORA, 2009).

As medicações mais utilizadas para o tratamento da migrânea crônica incluem o topiramato, a toxina botulínica e os anticorpos monoclonais anti-CGRP. O topiramato visa reduzir as crises e os sintomas associados (DIENER et al., 2007) e também tem sido recomendado para o tratamento preventivo da migrânea crônica (KOWACS et al., 2019).

A toxina botulínica A busca inibir a liberação de mediadores nociceptivos e inflamatórios nos neurônios sensitivos (DODICK et al., 2010), para reduzir os dias com dor (JACKSON; KURIYAMA; HATASHINO, 2012), especialmente quando o tratamento é realizado por mais de um ano (GUERZONI et al., 2015; SILBERSTEIN et al., 2015).

O tratamento com anticorpos monoclonais é usado para reduzir os dias com dor, os dias de tratamento com medicação aguda, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o impacto da migrânea (TEPPER et al., 2017; LIPTON et al., 2020). A administração desses anticorpos monoclonais contra CGRP (SILBERSTEIN et al., 2017) e seu receptor (TEPPER et al., 2017) foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para atuar como tratamento preventivo da migrânea.

Para os portadores que apresentam alta frequência de crises, a profilaxia é a abordagem terapêutica de escolha (ZIEGLER et al., 1987; KALITA; BHOI; MISRA,

2013), sendo usados beta-bloqueadores (ZIEGLER et al., 1987), bloqueadores dos canais de cálcio (GELMERS, 2005), antidepressivos tricíclicos (ZIEGLER et al., 1987) e anticonvulsivantes. A amitriptilina é uma das primeiras escolhas na profilaxia da migrânea em razão da sua eficácia clínica, perfil de efeitos colaterais, facilidade de administração e de custos (WELCH, 1993; ADELMAN; VON SEGGERN, 1995).

2.1.3 Educação em saúde

Em relação a esse tratamento farmacológico, um dado preocupante mostra que cerca de 50% dos portadores de dor de cabeça se automedicam (GIACOMOZZI et al., 2013). Assim, para reduzir a dor e a frequência, o portador deve ser orientado e educado a controlar o seu quadro doloroso, devendo utilizar, de maneira adequada, a terapêutica medicamentosa, sendo alertado sobre os riscos do abuso das medicações, além de ser também estimulado a adotar hábitos saudáveis de vida e a tratar comorbidades associadas como depressão, ansiedade e perturbações do sono (MARTINS; SOUSA; MONTEIRO, 2018).

É possível eliminar ou diminuir o consumo dos medicamentos em 25% dos casos, através da identificação e da possível remoção de fatores condicionantes da migrânea, como no caso de mulheres fumantes, estas devem ser orientadas a evitar o uso de contraceptivos orais, para evitar o aumento da frequência e intensidade das crises (TZOURIO et al., 1995).

Outras orientações importantes para o controle das crises trata-se do repouso em quarto escuro e silencioso (TZOURIO et al., 1995), manter horas de sono e de alimentação regulares, prática de atividade física, evitar a ingestão de alimentos desencadeantes (vinho tinto e demais bebidas alcoólicas, chocolate, queijo, embutidos, alimentos ricos em glutamato de sódio e nitritos) (SAVI et al., 2002; MILLICHAP; YEE, 2003), evitar estresse, alterações no estado emocional, evitar a supressão das refeições ou jejum prolongado, uso regular excessivo de cafeína (TEPPER, 2012).

Além disso, é necessário que o paciente seja encaminhado a outros profissionais de áreas específicas para tratar suas comorbidades, devendo também ser incentivado para manter o preenchimento de um diário de dor para facilitar a avaliação da frequência, intensidade e duração das crises de enxaqueca (HOFFMANN; RECOBER, 2013).

2.1.4 Tratamentos não farmacológicos

Infelizmente o número de estudos que abordam sobre tratamentos não farmacológicos em portadores de migrânea crônica ainda é limitado, no entanto, alguns desses trabalhos mostram resultados promissores, especialmente quando estão associados à tratamentos convencionais com drogas profiláticas (KOWACS et al., 2019).

Algumas modalidades que buscam tratar essa a migrânea incluem a aplicação da hipnoterapia, da homeopatia, da acupuntura, alguns recursos e técnicas da fisioterapia, a realização de ajustes oclusais, técnicas de manipulação cervical e de relaxamento, além de abordagens psicológicas e cognitivo-comportamentais (ERNST, 1999; SILBERSTEIN; ROSENBERG, 2000).

A realização da terapia cognitivo-comportamental, do *biofeedback* e da meditação com o tratamento medicamentoso da migrânea mostrou que a combinação da terapia cognitiva com o uso da amitriptilina promoveu maior redução na quantidade de dias com dor (KRONER et al., 2016), a combinação do *biofeedback* com as técnicas de medicação, associadas ao tratamento medicamentoso, reduziu o consumo de analgésicos e a quantidade de dias com dor (RAUZZA et al., 2016; GRAZZI et al., 2017).

A associação da amitriptilina com a prática de exercício aeróbio três vezes na semana promoveu maior redução na frequência dos dias com dor em comparação com o tratamento medicamentoso isolado (SANTIAGO et al., 2014).

Ao associar o tratamento medicamentoso com amitriptilina ou topiramato com técnicas de fisioterapia (manobras de respiração diafragmática, tração e mobilização cervical, massoterapia, liberação miofascial, compressão manual dos pontos-gatilhos musculares, alongamento passivo da musculatura cervical) também apresentou maior redução na frequência de dias com dor de cabeça de portadores de migrânea crônica do que os que fazem uso apenas da medicação (BEVILAQUA-GROSSI et al., 2016).

A utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) em portadores de migrânea promoveu redução na quantidade de dias com dor de cabeça e diminuição do uso de analgésicos (TAO et al., 2018).

Um estudo comparou o tratamento com a aplicação de toxina botulínica em diferentes pontos musculares faciais e cervicais a um tratamento usando um laser de diodo infravermelho (Laser de diodo II da DMC Importação e Exportação de

Equipamentos LTDA, Brasil), com 100 mW, comprimento de onda de 808 nm, dose de 120 J/cm² por 33 segundos/ponto, de emissão contínua, sendo aplicado nos mesmos pontos usados para as injeções da toxina botulínica A. Os resultados mostraram que ambas as modalidades de tratamento reduziram a quantidade de dias de dor de cabeça e o consumo de analgésicos, além da diminuição do quadro de ansiedade com a aplicação da toxina botulínica e melhora da qualidade do sono com o tratamento com o laser (LOEB et al., 2018). Este estudo mostrou efeitos promissores da utilização do laser de baixa intensidade para a prevenção e tratamento da migrânea, embora seus mecanismos de ação molecular, celular e tecidual serem incertos. Além disso, deve existir um cuidado com a escolha dos parâmetros do laser, como locais de aplicação, tempo, frequência e repetição, comprimento de onda, dose, irradiância, pulsação e polarização (HUANG et al., 2009; LOEB et al., 2018).

Baseando-se em alguns parâmetros deste estudo, buscamos investigar a ação de do laser de 660 nm no tratamento de portadores de migrânea.

2.2 Terapia por Fotobiomodulação (PBM)

O termo fotobiomodulação (PBM) surgiu em 2014, após um consenso entre a Associação Norte Americana de *Light Therapy* e a *World Association for Laser Therapy* (WALT), para definir de maneira mais adequada a terapia com laser de baixa intensidade (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015; MOSCA; ARANY; ONG, 2019). A terapia por PBM emprega a utilização de recursos a lasers e LEDs (*Light Emitting Diode*) na faixa do vermelho ou infravermelho próximo do espectro de radiação eletromagnética, com comprimento de onda variável entre 600 à 1200 nm, atômico, não ionizante, e não invasivo, que tem sido utilizado com sucesso para promover analgesia, modular a inflamação, regenerar o tecido danificado e proteger o tecido de lesões adicionais (THUNSHELLE; HAMBLIN, 2016; TRAJANO et al., 2016). Vale ressaltar que essa tecnologia é aprovada pela *Food and Drug Administration* e *Health Canada* para o tratamento de diversas condições clínicas agudas e crônicas (THUNSHELLE; HAMBLIN, 2016; TRAJANO et al., 2016; HAMBLIN, 2017; HAMBLIN; NELSON, STRAHAN, 2018).

A literatura relata que a terapia por PBM emite fótons através de suas fontes luminosas, que são absorvidos por vários cromóforos celulares e por enzimas mitocondriais, desencadeando efeitos biológicos (KARU, 1999). O citocromo c

oxidase (isto é, unidade IV na cadeia respiratória mitocondrial) parece desempenhar um papel principal neste processo (CHUNG et al., 2012). Além disso, outros cromóforos moleculares, como os canais iônicos sensíveis à luz, após ativação, também geram mudanças nas concentrações de cálcio e de água nanoestruturada, o que pode justificar sua atuação como um cromóforo (HAMBLIN, 2017). Assim, após a irradiação, o potencial da membrana mitocondrial é elevado e o consumo de oxigênio e a geração de ATP são otimizados. A ativação subsequente das vias de sinalização e dos fatores de transcrição causam efeitos terapêuticos razoavelmente duradouros, mesmo após exposição relativamente breve do tecido à luz (HAMBLIN; NELSON; STRAHAN, 2018).

Entretanto, tem sido relatado que a terapia por PBM é capaz de reduzir o NF- κ B (*fator nuclear kappa B*, complexo proteico que controla a transcrição do DNA, ácido desoxirribonucleico) em condições de afecções teciduais, diminuindo o influxo celular de neutrófilos e a síntese de citocinas pró-inflamatória, aumentando as defesas imunológicas e antioxidantes, e, conseqüentemente, atenuando o estresse oxidativo (BJORDAL; LOPES-MARTINS; IVERSEN, 2010; ASSIS et al., 2012; DE JESUS et al., 2016; HAMBLIN, 2017; MACEDO et al., 2020).

Assim, considerando que o sistema vascular tem importantes funções regulatórias, incluindo a transferência de oxigênio para os tecidos, o fornecimento de nutrientes, a drenagem de fluidos e toxinas, ele também exerce importante papel no sistema imunológico, através da ativação e mobilização de células imunocompetentes para diversos órgãos (GUERRA et al., 2013; ASSIS et al., 2015; MARQUES et al., 2016; GARCIA et al., 2017). Em razão disso, acredita-se que a terapia por PBM sistêmica possa alterar a atividade de células imunocompetentes encontradas no sistema vascular, estimulando a melhora da resposta de diversas afecções, efeitos que tem sido apresentados em estudos que utilizaram a irradiação intravenosa por laser de baixa intensidade (ILIB), por sua fácil aplicação e baixo custo (HAMBLIN et al., 2018).

2.2.1 Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB)

A sigla ILIB vem do inglês, *Intravascular Laser Irradiation of Blood*, e significa Irradiação do Sangue Intravascular com Laser (KHOO et al., 2013). A introdução deste método de irradiação intravenosa do sangue com laser foi realizada pela primeira vez,

em 1981, pelos cientistas soviéticos Meschalkin e Sergiewski (MANTEIFEL; KARU, 2005). No entanto, essa modalidade de fotobiomodulação, inicialmente, ficou pouco conhecida na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, pois os estudos pioneiros foram publicados em russo (WEBER, 2009), e a falta de conhecimento e protocolos mais plausíveis que sustentasse sua efetividade, fez com que não houvesse uma ampla utilização dessa técnica em outras partes do mundo (HAMBLIN et al., 2018).

Inicialmente esta técnica foi desenvolvida para o tratamento de doenças cardiovasculares devido aos seus efeitos nas propriedades reológicas do sangue e na microcirculação (KHOTIAINTSEV et al., 1996; BOEV; SELIVONENKO, 1997; ISABELLA et al., 2019). O tratamento dessas condições clínicas era realizado utilizando o laser de hélio neônio (632,8 nm), com potência de 1 a 3 mW, por meio de uma aplicação intravenosa em que um jelco de aço simples, no qual era inserido um cateter plástico de laser descartável, sendo colocado em uma veia com lúmen largo do cotovelo ou antebraço, para captar um grande volume de sangue durante o tempo de tratamento (HAMBLIN et al., 2018). A vantagem dessa terapia é que ela podia ser aprendida por um assistente ou enfermeiro, não exigindo a presença constante do médico durante todo o tempo de tratamento (WEBER; FUGANGER MAY; WOLF, 2007), porém, o método ILIB foi limitado devido à sua característica invasiva, restringindo sua aplicação (HAMBLIN et al., 2018).

No entanto, embora o uso do ILIB é uma técnica de tratamento que ainda se encontra em desenvolvimento, há um crescente número de aplicações clínicas em humanos que mostram efeitos positivos no tratamento da dor, reparo tecidual e no processo de reestenose endovascular (TIMOFEYEV; PORYADIN; GOLOVIZNIN, 2001; DERKACZ et al., 2010).

Estudos realizados nos últimos 10 anos mostraram resultados promissores com a aplicação do ILIB, como:

- o tratamento de condições médicas como diabetes mellitus, hepatite crônica, cirrose hepática, dislipidemias, doenças cardiovasculares e autoimunes, devido, especialmente, à melhoria das propriedades reológicas do sangue, da microcirculação e da diminuição da área de infarto cardíaco (WEBER, 2009),
- a melhora da qualidade de vida de portadores de esclerose múltipla, devido aos seus efeitos antiinflamatório, imunorregulador, reológico e regenerativo, verificada pelas escalas de avaliação física e mental antes e após o tratamento com laser intravascular (SCHUMM, 2008),

- os relatos obtidos com estudos realizados *in vivo*, os quais indicaram que a aplicação desta terapia pode promover a regeneração funcional das mitocôndrias, atuando como pró-oxidante/antioxidante no tratamento de condições patológicas como o infarto cerebral agudo, a artrite reumatóide e a arteriosclerose de membro inferior (LI; LI; WANG, 1998; ANDRA, 2007).

Como a técnica original do ILIB era realizada por meio de um procedimento invasivo, nos últimos anos vem sendo utilizado um método não invasivo e relativamente simples de irradiação transcutânea por lasers ou LED sobre a pele (MOSKVIN; KONCHUGOVA; KHADARTSEV, 2017; ISABELLA et al., 2019), evitando a ocorrência de infecções e sendo mais aceita pelos pacientes (HAMBLIN et al., 2018).

Assim, para aqueles pacientes que não apresentam condições adequadas para que seja realizada a punção venosa e a inserção do cateter com o laser ou que não aceitam esse tratamento invasivo, a fotobiomodulação do sangue pode ser realizada através de vias de aplicação de irradiação direta em via intravenosa (ILIB), irradiação sistêmica não invasiva/transcutânea (TLIB e/ou ILIB modificado), transmucosa ou sublingual (SILVÉRIO, 2013; WIRZ-RIDOLFI, 2013).

Além disso, estudos realizados sugerem efeitos semelhantes usando irradiação intravascular e sistêmica não invasiva devido à alta permeabilidade da pele e tecidos hipodérmicos para irradiação de comprimento de onda vermelho (ISABELLA et al., 2019; DA SILVA et al., 2020), salvas as adaptações de potência do ILIB e do método sistêmico não invasivo.

Os efeitos com a aplicação do ILIB via irradiação não invasiva (TLIB / ILIB modificado) são considerados sistêmicos, já que favorecem a dinâmica fisiológica do organismo. Esta técnica modificada trata-se de recurso de baixo custo e não invasivo, podendo ser empregado durante sessões de qualquer tratamento (PALEEV et al., 1993). Dentre seus efeitos importantes, podem ser citadas a bioestimulação / cicatrização do tecido, redução da inflamação, promoção de analgesia e ação antimicrobiana (RINDGE, 2009). Outros efeitos incluem a diminuição da viscosidade da reologia do sangue em todas as velocidades de deslocamento, a melhora da viscoelasticidade dos eritrócitos e da sua resistência osmótica e ativa à agregação das plaquetas (PALEEV et al., 1993; RINDGE, 2009).

Além dos benefícios já fornecidos pela PBM, por promover a absorção da luz no comprimento de onda vermelho pelo sangue, a terapia ILIB sistêmica não invasiva estimula o aumento do metabolismo e da síntese da enzima superóxido dismutase,

principal proteína fisiológica reguladora do sistema oxidativo corpóreo, a qual inibe a ação das espécies reativas de oxigênio (EROs), promovendo recuperação funcional do sistema enzimático antioxidante, mantendo o equilíbrio do organismo como um todo, proporcionando uma otimização funcional de cada sistema (CHAMUSCA et al., 2012; GOMES; SCHAPOCHNIK, 2017; HAMBLIN et al., 2018).

Estudos mostraram que o uso do ILIB sistêmico não invasivo interferiu na cascata do ácido araquidônico (efeitos anti-inflamatórios), elevando a produção de prostaglandinas, contribuindo com a antiagregação das plaquetas, melhorando a função renal, a liberação de neurotransmissores, aumentando as secreções das mucosas, estimulando a modulação da função imune, propiciando um caráter mais fluido ao sangue, o que reduziu a ocorrência de problemas vasculares (CHAMUSCA et al., 2012; GOMES; SCHAPOCHNIK, 2017).

Para os referidos autores, outros efeitos que merecem destaque importante é que não foram encontrados relatos de que esta terapia sistêmica invasiva produziu efeitos danosos aos tecidos ou ao sistema biológico, o que o caracteriza como um recurso terapêutico importante que pode ser usado com segurança durante o processo de reabilitação do paciente.

3 JUSTIFICATIVA

Muitos estudos mostraram que a migrânea trata-se de um distúrbio neurovascular crônico, incapacitante e bastante comum, caracterizado por ataques de dor de cabeça de considerável intensidade, com presença de sintomas neurológicos multifásicos de longa duração e recorrência.

Por ser uma enfermidade bastante incapacitante, existem uma série de drogas preventivas e abortivas, aplicação de toxina botulínica, dentre outros, porém estas apresentam bastante efeitos colaterais, preços elevados, não são acessíveis a todos os portadores e não promovem a cura da migrânea.

Dessa forma, vários estudos incentivam um tratamento multidisciplinar personalizado para esses pacientes e a fisioterapia pode atuar de maneira complementar ao tratamento médico.

Como a migrânea é decorrente de um evento vascular, a técnica ILIB modificada, por meio da aplicação da irradiação sistêmica não invasiva com o laser de 660 nm via artéria radial foi utilizada como um recurso inovador e inédito para o tratamento dessas crises, pois possui efeitos analgésicos comprovados na literatura, além de ser um método simples, barato, acessível e eficaz para os tratamentos de distúrbios sistêmicos e sem efeitos colaterais, quando comparado apenas ao tratamento clínico medicamentoso.

No entanto, é importante ressaltar que necessitamos de mais ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica para comprovar e corroborar nossos resultados.

4 OBJETIVOS

Avaliar os efeitos analgésicos da fotobiomodulação com o laser de 660 nm por irradiação sistêmica não invasiva na artéria radial para o tratamento da migrânea.

4.1 Desfecho Primário

Avaliar a frequência e intensidade de dor migranosa ao longo do tratamento.

4.2 Desfechos Secundários

- a) Avaliar a quantidade de analgésicos utilizados à curto prazo e à longo prazo, através da análise fornecida pelos Diários de Dor.
- b) Avaliar o *score* total referente à incapacidade relacionada à migrânea, através da utilização do Questionário de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca (MIDAS – *Migraine Disability Assessment Program*) (FRAGOSO, 2002),
- c) Avaliar a presença e a severidade da alodínia por meio das respostas ao 12 – *Item Allodynia Symptom Checklist* (ASC – 12) – Versão Brasileira (FLORÊNCIO et al., 2012).
- d) Relatar, ao final do tratamento, a satisfação e a percepção de mudanças dos participantes quanto a sua condição de doença pela Escala de Impressão Global da Mudança para Pacientes (PGIC) (HURST; BOLTON, 2004).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

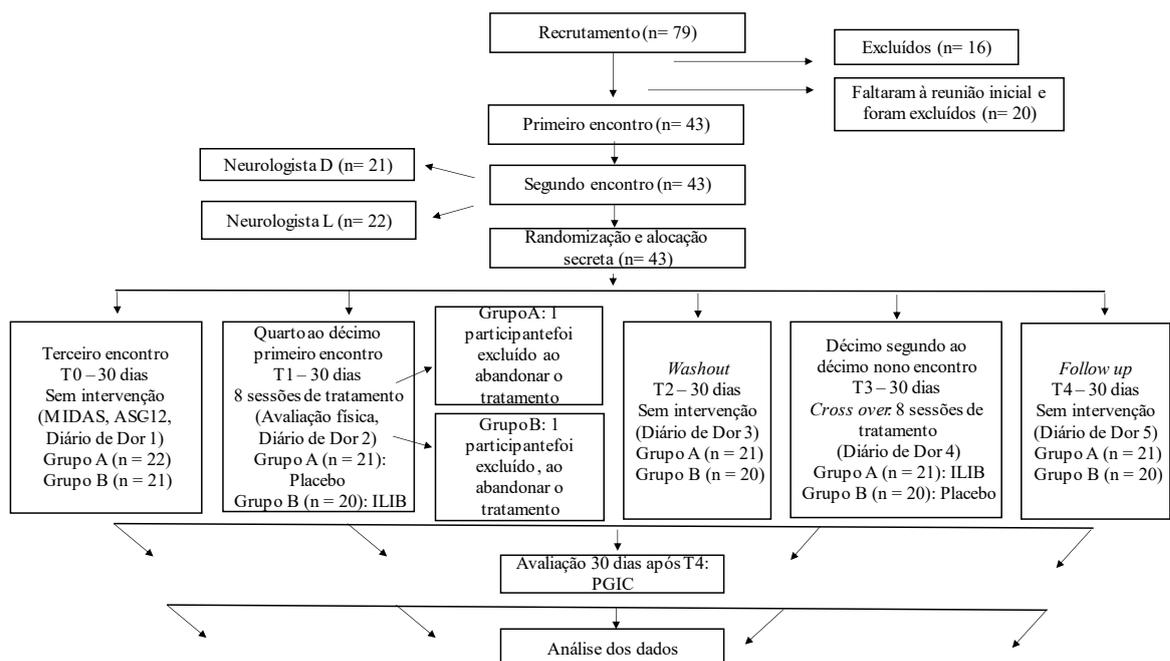
Este foi um estudo clínico placebo-controlado, randomizado, duplo-cego, longitudinal e cruzado.

5.2 Procedimentos

Para estabelecer a quantidade de participantes necessária para o estudo, foi realizado o cálculo do valor amostral para um $\beta=80\%$ $\alpha=0,05$, utilizando como referência a frequência de dor de quatro dias de migrânea. Assim, os resultados obtidos indicaram que seriam necessários 17 participantes em cada grupo, no mínimo. A fim de garantir esse número mínimo de participantes, foram avaliadas 43 pessoas, porém, 41 finalizaram o tratamento.

Este trabalho seguiu as recomendações do CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Padrões Consolidados de Relatórios de Ensaio) (MARTINS; SOUSA; OLIVEIRA, 2009; MOHER et al., 2010) e o protocolo de tratamento foi

Figura 2: Diagrama referente à execução do estudo



Fonte: Dos próprios autores

5.2.1 Recrutamento

Para recrutar esses participantes, foi realizada uma divulgação do estudo e convocação dos mesmos por diferentes mídias, como internet e panfletos no município de Araraquara – SP e região. Essa divulgação foi iniciada no mês de setembro de 2018 (após aprovação do Comitê de Ética da UNIARA, CAAE: 87653418.2.0000.5383, Número do Parecer: 2.943.978) e perdurou até dezembro de 2018.

Foi disponibilizado um email especial para o trabalho, cefaleia1@hotmail.com, e dois números de telefone e WhatsApp de dois membros da equipe, que foi o meio de comunicação mais utilizado. Após a divulgação, 76 pessoas entraram em contato via WhatsApp e 3 via e-mail.

Quando o interessado entrou em contato com os membros da equipe, o mesmo foi direcionado aos fisioterapeutas AH e N e submetido a uma avaliação inicial, em que foi utilizado o Questionário de Pré-Avaliação (ANEXO A), elaborado pelo grupo de pesquisas em migrânea, sob coordenação da profa. Dra. Débora B. Grossi, coorientadora desse trabalho, para conhecer um pouco sobre o quadro clínico e serviu como uma triagem inicial, seguindo critérios de inclusão e exclusão, descritos a seguir. Ao realizar a triagem, 16 pessoas não se enquadravam nos critérios exigidos pelo estudo e por isso não foram convocadas para a primeira reunião. Os critérios utilizados são descritos a seguir.

5.2.1.1 Critérios de inclusão

Fizeram parte da pesquisa apenas os participantes que preencheram os critérios exigidos pela Sociedade Internacional de Cefaleia para o tipo migrânea, a qual incluiu frequência de ocorrência de crises com menos de 15 dias por mês, com duração de 4 a 72 horas; idade acima de 18 anos e abaixo de 80 anos; presença de queixas de migrânea há mais de seis meses e episódios recorrentes; ter relatado início da migrânea antes dos 50 anos; apresentar, pelo menos, 3 meses de história e 2-8 ataques por mês, com progressão dos sintomas de dor de moderada à severa e com duração de mais de 2h; relatar uso rotineiro de medicação analgésica para migrânea nos 3 meses anteriores ao estudo; relatarem ter feito uso de profilaxia de migrânea e

estarem estáveis 30 dias antes e ao longo do estudo (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALÉIAS, 2014).

5.2.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os usuários de marcapasso cardíaco, histórico de epilepsia, portador de arritmias cardíacas, estarem em período gestacional; aqueles com agendamento ou submissão à procedimentos cirúrgicos durante o tratamento ou 20 dias antes do início do estudo; possuírem outras condições primárias de cefaleia com 15 ou mais dias de dor por mês; usarem opióides por mais de 10 dias nos 30 dias antes da triagem; portarem doença sistêmica ou condição neurológica ou psiquiátrica.

5.2.2 Primeiro encontro: reunião sobre o tratamento e avaliação física

Após triagem, foi agendado o 1º encontro na Unidade II da UNIARA, localizada na cidade de Araraquara – SP. Neste primeiro encontro, das 63 pessoas triadas para o tratamento, todas foram convocadas para a reunião, porém 43 pessoas compareceram e concordaram com os termos de participação. Neste encontro alguns membros da equipe foram apresentados e todo o protocolo e objetivos foram detalhadamente explicados. Ao relatar ter compreendido a realização do tratamento e ao concordar com os termos do mesmo, foi solicitado a cada participante assinatura de duas vias iguais do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), o qual fornecia detalhes de todo o procedimento a que cada um seria submetido. Uma via ficou com o participante e a outra via foi anexada ao prontuário do mesmo.

Neste encontro, após assinatura do TCLE, foi realizada a coleta individual de dados físicos. Na sala em que ocorreu este encontro havia uma mesa, duas cadeiras, uma balança digital e duas fitas métricas fixadas à parede. Isso permitiu a coleta de dados como peso e altura, necessários para realizar o cálculo do tempo de tratamento individual. Para evitar ou minimizar os riscos ou avaliação inadequada, alguns cuidados foram adotados. Antes de iniciar a avaliação física do participante, o mesmo havia sido orientado a usar roupas leves nesse dia, além disso, a balança para verificação do peso foi previamente calibrada e estava disposta em um local plano, firme e liso e não foi deslocada para evitar interferências na calibração e alterar o valor

apresentado pela mesma. Para realizar a verificação do peso o participante foi auxiliado pelo avaliador para subir descalço na balança para evitar quedas, permanecendo ereto, com os pés juntos e com os membros superiores estendidos ao longo do corpo. Para evitar quedas, o participante foi auxiliado pelo avaliador a descer da balança. Ao obter o valor, o peso foi anotado no Questionário de Pré-Avaliação (ANEXO A) de cada participante.

Em seguida o participante foi direcionado pelo avaliador ao local dessa mesma sala (sem rodapé) em que a fita métrica estava fixada a uma parede, tendo a extensão de 2,00 m, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, e foi orientado a permanecer em pé, ereto, com os pés juntos, membros superiores ao longo do corpo e para manter a cabeça ereta, olhando para frente. O avaliador marcou o ponto exato do ápice da cabeça sobre a fita, e em seguida, informou o valor e o anotou no Questionário de Pré-Avaliação (ANEXO A) de cada participante.

Ao findar essa coleta de dados, novamente o participante foi questionado se havia compreendido como seria executado o tratamento e se concordava em participar, e ao afirmar sua participação cada um deles foi encaminhado a um dos neurologistas. Como havia 43 participantes, 21 deles foram encaminhados a um neurologista e 22 foram encaminhados ao outro. Esse encaminhamento aconteceu de forma aleatória, por meio da distribuição de cartões médicos contendo nome do profissional, endereço e telefone, pois assim os participantes tinham a liberdade de combinar com as secretárias dos médicos os melhores dias e horários para cada um.

5.2.3 Segundo encontro: avaliação com o neurologista

Assim, o 2º encontro ocorreu nos consultórios dos neurologistas (Dr. D. e Dr. L.) e nas Unidades Médicas que eles atendem na cidade de Araraquara - SP. Nessa ocasião, 21 participantes foram avaliados pelo Dr. D. e 22, pelo Dr. L., sendo submetidos, gratuitamente, à avaliação e diagnóstico médico pelo Protocolo para Diagnóstico da Migrânea (ANEXO B), previamente elaborado pelos neurologistas, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Também foram fornecidas orientações sobre os cuidados para evitar as crises e esclarecidas as dúvidas referentes ao quadro doloroso no período de execução do protocolo e pós-protocolo, caso necessário. Ao término da consulta médica, o participante foi orientado a entrar em contato com a

fisioterapeuta A, a qual agendou o 3º encontro na Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA, localizada na cidade de Araraquara - SP.

5.2.4 Terceiro encontro: MIDAS, ASC – 12 e 1º Diário de Dor (T0)

Nesse encontro, a fisioterapeuta orientou novamente sobre os procedimentos da pesquisa e sobre a existência de dois grupos de tratamento, deixando claro que em um momento o participante receberia o tratamento efetivo e que num segundo momento ele receberia placebo, ou vice-versa, porém, todos os participantes receberiam o tratamento. Após essa explicação, o participante foi novamente questionado se havia entendido o propósito do estudo e se aceitaria iniciar o protocolo de tratamento.

Ao confirmar sua participação e para fazer a caracterização da amostra, foi solicitado o preenchimento do MIDAS (ANEXO D), referente às dores de cabeça presentes nos 3 últimos meses. Este questionário foi escolhido, pois ele é considerado breve, de fácil uso, consistente, altamente confiável e facilita o julgamento clínico médico, para estabelecer as recomendações no tratamento da enxaqueca, conforme as Diretrizes do Consórcio de Dor de Cabeça de vários países (FREITAG et al., 2000; LIPTON; SILBERSTEIN, 2001). Através do score total das questões respondidas foi realizada uma graduação em graus do nível de incapacidade presente. Assim, o grau I se referiu à pouca ou nenhuma incapacidade, tendo o score de 0-5; já o II, indicou uma incapacidade leve, com score de 6-10; o III, referia-se a uma incapacidade moderada, com score de 11-20; e o IV, incapacidade severa, com score acima de 21 (STEWART et al., 2001).

Também foi solicitado ao participante o preenchimento do questionário *12-Item Allodynia Symptom Checklist (ASC 12) – Versão Brasileira (ANEXO E)*, sendo utilizado nesse estudo para permitir a caracterização da amostra. Esse questionário possui 12 questões referentes às coisas ou situações que favorecem a ocorrência da cefaleia. Esse questionário teve o intuito de avaliar a alodínia cutânea (AC), que se refere à dor produzida por um estímulo não nociceptivo (LOSER; TREED, 2008) produzido sobre a pele normal (GUY et al., 2010). Após o preenchimento dessas 12 questões do ASC foi feito o cálculo total individual de cada participante. Para classificar a alodínia foi utilizado como base o índice da ASC/Brasil (FLORÊNCIO et

al., 2012), cujos valores de 0-2 indicavam nenhuma alodínia; 3-5, alodínia suave; 6-8, alodínia moderada e 9 ou mais, indicava alodínia severa.

Ainda nesse 3º encontro, foram entregues e explicados aos pacientes como deveria ser preenchido o Diário de Dor (ANEXO C). Sobre esse Diário foi que explicado que a tabela 1 indicava o índice de dor de cabeça e sua ocorrência no período das 0 às 6h, das 6h às 12h, das 12h às 18h ou das 18h às 24h. Para preencher o índice de dor nesses períodos, o participante deveria usar a abreviatura para cada sigla ou os números 1, 2 e 3, em que F ou 1 indicou a dor fraca, M ou 2 indicou a dor moderada, Ft ou 3 indicou dor forte. Na tabela 2 o participante deveria anotar com um X a ocorrência de algum desses gatilhos: estresse, jejum prolongado, dormir pouco, dormir muito, chocolate, queijo, café em excesso, álcool, exercícios físicos intensos, fadiga, período menstrual. Já na tabela 3, o X indicaria a presença de algum desses sintomas: dor em pressão/aperto, dor latejante/pulsátil, dor em pontadas, dor piora com o esforço, náusea, vômitos, luz incomoda, som incomoda, Aura (sintomas visuais ou de sensibilidade que acontecem antes da dor de cabeça). Na tabela 4, X indicava os locais de dor na cabeça, ou seja, se essa dor se localizava na região direita, esquerda, nos dois lados, na frente ou na nuca. No verso desse Diário, o participante foi orientado a anotar outros fatores que ele achava ter influenciado na ocorrência da sua dor de cabeça e os dias e medicamentos usados nos períodos de ocorrência da dor. Ao final desse diário, o paciente foi solicitado a escrever quais dias do mês ele não apresentou dor de cabeça. Após ter esclarecido todas as suas dúvidas referentes ao preenchimento desse Diário, o paciente foi informado pela fisioterapeuta AH que esse documento é parte fundamental de todo o seu tratamento e que ele deveria ser preenchido e entregue ao final de cada etapa, ou seja, ao final dos tempos T0, T1, T2, T3 e T4. A fisioterapeuta informou que o preenchimento do Diário aconteceria nas seguintes etapas:

- Diário 1: após ter sido submetido à avaliação médica e ter participado do 3º encontro, esse Diário foi preenchido durante 30 dias. Esse período foi chamado de Tempo 0 (T0).
- Diário 2: foi preenchido durante 30 dias em que o período do protocolo foi iniciado, sendo representado pelo Tempo 1 (T1).
- Diário 3: foi preenchido durante os 30 dias de *washout* (sem receber nenhum tipo de tratamento). Esse período foi definido como Tempo 2 (T2).

- Diário 4: foi preenchido durante 30 dias do novo ciclo do protocolo. Este foi considerado o Tempo 3 (T3).
- Diário 5: foi preenchido durante os 30 dias do novo período de *follow up*, sendo referente ao Tempo 4 (T4).

5.2.5 Randomização e alocação secreta

Após toda essa explicação e concordância com os termos do projeto, o Questionário de Pré-Avaliação (ANEXO A), o Protocolo para Diagnóstico da Migrânea (ANEXO B), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), o MIDAS (ANEXO D) e o ASC – 12 (ANEXO E) foram colocados em um envelope pardo e numerados, aleatoriamente, de 1 a 43, sendo entregues à fisioterapeuta G., a qual fez uma randomização utilizando o site randomization.com, com 2 blocos e 2 tratamentos, com o método de aleatorização simples 1:1. Para isso foi utilizado o software Excel, o qual permitiu a distribuição numérica entre os grupos A e B. Os 22 primeiros números foram referentes ao primeiro bloco e determinaram que o participante seria do grupo A, ou seja, o grupo que iniciaria recebendo a simulação do ILIB (placebo); já os 21 números consecutivos, referentes ao segundo bloco, pertenceram ao grupo B, os quais receberiam, inicialmente, o tratamento com o ILIB. A identificação do grupo a que pertencia cada participante foi realizada pela fisioterapeuta G., a qual identificou, no Questionário de Pré-avaliação, a letra A para determinar quem receberia inicialmente o placebo e com B quem receberia o tratamento com o ILIB. Após essa determinação, cada envelope foi lacrado e entregue à fisioterapeuta AH, a qual abriu o envelope apenas antes de iniciar o tempo T1.

5.2.6 Quarto encontro: primeira sessão do tratamento e 2º Diário (T1)

Ao findar os 30 dias de preenchimento do 1º Diário, o 4º encontro foi agendado na Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA, na cidade de Araraquara – SP com todos os participantes, de acordo com sua disponibilidade.

Neste encontro a fisioterapeuta abriu o envelope de cada participante e a partir disso soube a qual grupo o mesmo pertencia. Porém, antes de dar início ao protocolo de tratamento, foram necessários realizar alguns cálculos para estabelecer o tempo de terapia a que cada participante seria submetido.

Os dados utilizados para esses cálculos foram peso e altura. Com esses dados foi realizado o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) para adultos (WHO, 2003), conforme a fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Esses dados também foram utilizados no cálculo da superfície corporal (DU BOIS; DU BOIS, 1916), sendo obtido pela fórmula:

$$\text{SC (m}^2\text{)} = 0,007184 \times (\text{Altura em cm})^{0,725} \times (\text{Peso em kg})^{0,425}$$

Com o resultado dessa fórmula foi calculada a volemia corporal, ou seja, qual a relação estimada de sangue circulante a partir de determinada superfície corporal. Para cada sexo foi usada uma fórmula diferente (DOYLE, 1989):

$$\text{Homens: VOL} = (3,29 \times \text{SC}) - 1,229$$

em que: VOL = Volemia (Sangue total) em litros

SC = Superfície Corporal em m²

$$\text{Mulheres: VOL} = (3,47 \times \text{SC}) - 1,954$$

em que: VOL = Volemia (Sangue total) em litros

SC = Superfície Corporal em m²

Após realizar esses cálculos individuais, a escolha do nosso tempo de tratamento foi dada pelo valor obtido com o IMC mais o valor da sua volemia e esse tempo foi informado e anotado na ficha de cada participante para oferecer o mesmo tempo de terapia em todas as 16 sessões de tratamento.

$$\text{Tempo} = \text{IMC} + \text{Volemia}$$

Por exemplo, para uma participante do sexo feminino com Peso = 69kg e Altura de 167cm/1.67m² o primeiro cálculo realizado foi o de IMC, utilizando a fórmula e

substituindo os valores:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

$$\text{IMC} = 69 / 1.67^2$$

$$\text{IMC} = 69 / 2.78$$

$$\text{IMC} = 24,82$$

Para o cálculo da superfície corporal, os mesmos parâmetros de peso e altura foram utilizados, de acordo com a fórmula:

$$\text{SC (m}^2\text{)} = 0,007184 \times (\text{Altura em cm})^{0,725} \times (\text{Peso em kg})^{0,425}$$

$$\text{SC (m}^2\text{)} = 0,007184 \times (167)^{0,725} \times (69 \text{ kg})^{0,425}$$

$$\text{SC (m}^2\text{)} = 0,007184 \times 40,8761 \times 6,0466$$

$$\text{SC} = 1,77 \text{ m}^2$$

Para o cálculo da volemia foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{VOL} = (3,47 \times \text{SC}) - 1,954$$

$$\text{VOL} = (3,47 \times 1,77) - 1,954$$

$$\text{VOL} = 4,18 \text{ l}$$

Após todos esses dados, foi possível estabelecer o tempo necessário para que o sangue circule em toda a superfície corporal desta participante. A fórmula utilizada para este cálculo foi:

$$\text{Tempo} = \text{VOL} + \text{IMC}$$

$$\text{Tempo} = 4,18 + 24,82$$

$$\text{Tempo} = 29 \text{ min}$$

A medida de peso e altura foi realizada apenas nessa avaliação inicial.

Ao concluir a coleta desses dados, foi dado início à primeira sessão de tratamento da fase 1. Neste momento o participante foi posicionado sentado e antes de iniciar o

tratamento, todo o procedimento a que ele seria submetido foi novamente explicado.

A tabela 1 mostra os dados e parâmetros do equipamento utilizados no tratamento dos participantes:

Tabela 1: Parâmetros de tratamento com o ILIB

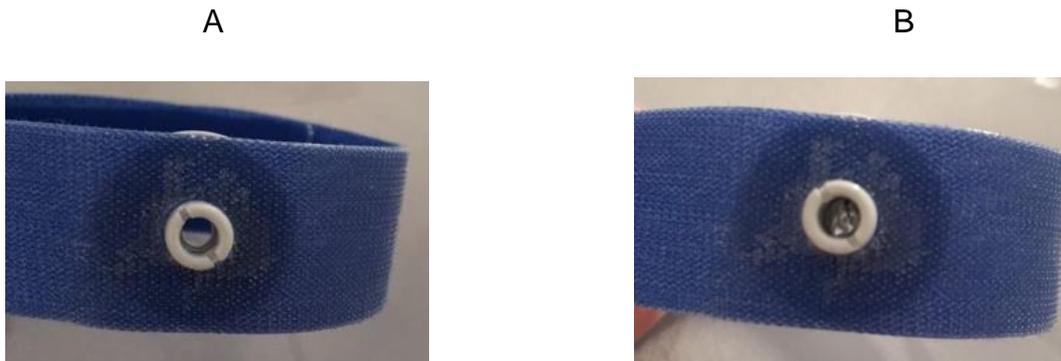
Características técnicas	Tratamento realizado
Equipamento	Laser Vermelho Therapy ILIB da marca DMC®
Local de aplicação	Artéria radial
Comprimento de onda	660 nm
Tempo de exposição (s)	20 min à 41 min
Área de irradiação (cm²)	0,003 cm ²
Tipo de aplicação	Transcutânea (ILIB modificado)
Potência média (mW)	100 mw
Fluência (J/cm²)	40x10 ³ à 82x10 ³ J/cm ²
Densidade de potência (mW/cm²)	33,4 mW/cm ²
Energia total (J)	120 à 246 J
Modo de operação	Contínuo
Polarização	Sim
Frequência de tratamento	Duas vezes por semana

Fonte: Dos próprios autores

O avaliador tinha guardado em uma maleta o aparelho ILIB e duas pulseiras, sendo uma pulseira normal, sem oclusão da sua abertura, e a outra pulseira tinha a abertura ocluída, evitando a passagem da radiação. Para a pulseira que teve sua abertura ocluída, foi realizado o teste com o *Power Meter* para verificar se nenhuma radiação estava passando pela abertura da mesma. Se o participante fazia parte do

grupo A, a pulseira com a abertura ocluída era colocada no pulso, porém, se ele pertencia ao grupo B, a pulseira sem a oclusão era escolhida. Dessa forma, o equipamento era ligado normalmente e o participante não sabia se estava recebendo ou não a fototerapia. A figura 3 mostra as pulseiras utilizadas no tratamento.

Figura 3: Pulseira do equipamento sem oclusão (A); Pulseira do equipamento com oclusão (B)



Fonte: Dos próprios autores

A figura 4 ilustra a técnica de aplicação convencional da terapia (A) e a adaptação da técnica de aplicação realizada no estudo (B).

Figura 4: Técnica de aplicação convencional (A); Técnica de aplicação utilizada no estudo (B)



Fonte: Dos próprios autores

Para evitar que essa pulseira ficasse apertada no pulso do participante ou lhe causasse desconforto, o mesmo foi orientado a retirar e a guardar todos os acessórios que estavam presentes no membro que receberia a terapia e foi então questionado sobre o conforto da colocação dessa pulseira. O participante também foi informado

que ele receberia a terapia sobre a artéria radial, localizada no pulso direito ou esquerdo, e que a emissão dessa luz não gerava nenhum efeito sensitivo sobre o local de aplicação. No entanto, embora indolor, essa luz poderia causar alguns efeitos indesejáveis, como a formação de um ponto cego na retina e/ou queimadura de uma zona maior dos olhos, o que poderia gerar cegueira, por isso foram tomados alguns cuidados. O aplicador da terapia e o participante fizeram uso, durante toda a sessão, de óculos de proteção específico para a utilização do ILIB e foram orientados a não olhar diretamente para o local em que o aparelho estava fixado emitindo o feixe luminoso. Além disso, o membro que recebeu a terapia foi envolvido com uma toalha para evitar que o participante olhasse diretamente para o local de aplicação. De acordo com o cálculo individual realizado com cada participante, o tempo da terapia foi cronometrado. Dessa forma, sem saber, 22 participantes iniciaram T1 com o tratamento recebendo placebo (grupo A) e 21, com a aplicação do ILIB (grupo B).

5.2.7 Quinto ao décimo primeiro encontro: 7 sessões de tratamento

Durante o quinto ao décimo primeiro encontro, 1 pessoa do grupo A foi excluída após a terceira sessão, pois queria realizar apenas uma sessão por semana e a outra do grupo B, na sétima sessão, em razão de problemas pessoais. Assim, permaneceram no estudo 21 participantes do grupo A e 20 do B, os quais receberam a terapia nesse período durante 4 semanas consecutivas, com a frequência de 2x/semana, dando pelo menos um dia de intervalo entre as duas sessões semanais. Essa quantidade de sessões semanais foi escolhida, para facilitar o comparecimento dos participantes a todas as sessões semanais, sem prejudicar sua rotina. Além disso, em rotina de clínica, na maioria das vezes, os pacientes são atendidos 2x por semana.

O tratamento foi realizado na Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA e o 2º Diário de Dor continuou a ser preenchido. Após a última sessão de tratamento o participante recebeu o 3º Diário para ser preenchido nos 30 dias subsequentes.

5.2.8 Washout e 3º Diário (T2)

Durante os 30 dias subsequentes ao décimo primeiro encontro, todos os participantes permaneceram sem receber o tratamento, porém mantiveram o

preenchimento do 3º Diário durante todo esse período. Nesse mês, cada participante recebeu uma ligação ou uma mensagem da fisioterapeuta AH para lembrar e incentivar o preenchimento do Diário, e próximo ao final desse período foi agendado o retorno ao tratamento.

Esse período de 30 dias de *washout* (T2) foi dado, para dar um intervalo entre o cruzamento dos grupos, antes de iniciar T3, além de poder verificar os efeitos cumulativos do tratamento proposto, principalmente para os participantes do grupo B.

5.2.9 Décimo segundo ao décimo nono encontro: início do tratamento com cruzamento dos grupos e 4º Diário (T3)

Seguindo os mesmos parâmetros do tratamento inicial, novamente cada um dos 41 participantes foi submetido aos procedimentos idênticos às 8 sessões realizadas anteriormente, porém, ocorreu o cruzamento dos grupos (*cross over*), ou seja, em T3, 21 participantes do grupo A passaram a receber ILIB e 20 do grupo B receberam placebo.

A partir desse encontro o participante iniciou o preenchimento do 4º Diário. Na última sessão foi entregue o 5º Diário para preenchimento nos 30 dias subsequentes.

5.2.10 *Follow up* e 5º Diário (T4)

Durante os 30 dias subsequentes ao 19º encontro, o participante ficou sem receber o tratamento, porém preencheu o 5º Diário durante todo esse período. Nesse mês, cada participante recebeu uma ligação ou uma mensagem da fisioterapeuta AH para lembrar e incentivar o preenchimento do Diário, e próximo ao final desse período foi agendado o retorno.

5.2.11 Vigésimo encontro: PGIC

Nesse encontro foi solicitado a cada um dos 41 participantes o preenchimento da Escala de Impressão Global de Mudança para Pacientes (PGIC) (ANEXO F). Nessa

escala o participante apontou, desde o início do seu tratamento, como ele pode descrever as mudanças (se apresentou alguma) nas limitações das suas atividades, sintomas, emoções e na qualidade de vida total, relacionadas com sua dor de cabeça. Nesse mesmo protocolo o participante deveria circular um número de uma escala numérica de 0 à 10 para indicar seu grau de satisfação desde o início do seu tratamento. Ao terminar de preencher esse formulário, o mesmo foi entregue à fisioterapeuta AH, devidamente assinado.

5.2.12 Análise dos prontuários

Após finalizado o protocolo da pesquisa, todos os prontuários e fichas de avaliação foram analisados por toda a equipe do estudo, estando sob sigilo para quaisquer outras pessoas que não fizeram parte da mesma.

Ao final do processo de avaliação e tratamento estabelecido pelo estudo, cada participante foi contactado via telefone pela fisioterapeuta AH, sendo informado sobre o protocolo a que foi submetido, ou seja, em que tempo recebeu o tratamento com ILIB. Mediante o resultado dessa análise pelos pesquisadores, todos os participantes receberam alta desse tratamento.

Os participantes também foram informados que não havia nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por sua participação na pesquisa e caso ocorresse algum dano decorrente da sua participação no estudo, ele seria devidamente avaliado pela equipe e, se necessário, encaminhado para todos os tratamentos adequados por conta dos pesquisadores. Porém, nenhum participante relatou se sentir lesado pelo tratamento.

5.3 Aspectos Éticos

Esse projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil e foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Araraquara - UNIARA. Este projeto foi aprovado em 05/08/2018, conforme Parecer de Aprovação do Comitê de Ética da UNIARA, CAAE: 87653418.2.0000.5383, Número do Parecer: 2.943.978.

5.4 Registro do Ensaio Clínico

Após cadastro e autorização do projeto na Plataforma Brasil, a pesquisa foi iniciada e após foi feito o registro clínico no site www.ensaiosclinicos.gov.br, sendo o mesmo aprovado dia 17 de dezembro de 2019, sob a identificação RBR-5ctpcr.

5.5 Análise dos Dados

Os resultados foram expressos em média e em erro padrão da média (EPM).

Foi realizado o teste normalidade de Shapiro-Wilk para análise da homocedasticidade (homogeneidade das variâncias).

A análise estatística também foi realizada usando o teste *t de Student* pareado e não pareado *one-way* ANOVA seguida, quando necessário e pelo teste de *Newman-Keuls* para múltiplas comparações ou *two way* ANOVA seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.

Para os dados qualitativos foram realizadas análises de partes inteiras da fração total dos resultados.

Em todos os casos, as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Parâmetros estatísticos foram calculados usando o software estatístico *Graph Pad Prism (Graph Pad Software 7.1, Inc)*.

6 RESULTADOS

6.1 Características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos

As características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos são apresentadas na tabela 2. Na amostra estudada, em ambos os grupos, observou-se que a maioria dos participantes era do sexo feminino. Não houve diferença significativa para idade ($[F(1,39) = 1,263; p = 0,268]$), peso ($[F(1,39) = 0,102; p = 0,751]$), altura ($[F(1,39) = 0,204; p = 0,654]$), tempo de ocorrência ($t = -0,811$, GL 39; $p = 0,422$), frequência ($t = -0,688$, GL 39; $p = 0,495$) e intensidade de dor ($t = -0,923$, GL 39; $p = 0,362$). Os scores do MIDAS não mostraram diferença estatística ($t = 0,369$, GL 12; $p = 0,719$). A análise estatística do ASC – 12 também não apresentou diferença estatística ($t = 1,182$, GL 39; $p = 0,245$).

Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos

Grupos/ Características	A	B
Sexo	14,28% Masculino	15% Masculino
	85,72% Feminino	75% Feminino
Idade	37,9±2,3 ^{NS}	41,95±2,786 ^{NS}
Peso	71,45±2,45 ^{NS}	68,94±2,585 ^{NS}
Altura	163±1,43 ^{NS}	164,5±1,314 ^{NS}
Tempo (em anos)	14,61±10,75 ^{NS}	17,4±11,97 ^{NS}
Frequência (em dias)	11,23±6,73 ^{NS}	12,6±5,87 ^{NS}
Intensidade de dor (0 à 10)	7,95±1,32 ^{NS}	7,55±1,46 ^{NS}
Score total MIDAS	13,31±11,60 ^{NS} (grau moderado)	11,36±7,84 ^{NS} (grau moderado)
ASC - 12	9,61±5,40 ^{NS} (alodínia severa)	7,85±4,04 ^{NS} (alodínia moderada)

6.2 Fatores predisponentes da migrânea nos participantes dos grupos

A tabela 3 indica o percentual de ocorrência dos principais fatores predisponentes da migrânea nos participantes dos grupos A e B.

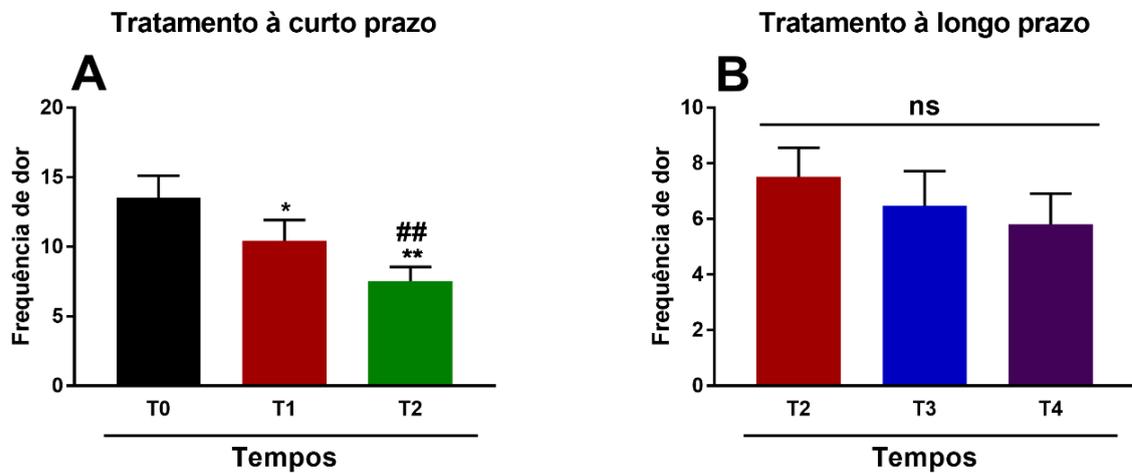
Tabela 3: Fatores predisponentes da migrânea nos participantes dos grupos

Grupos/ Fatores predisponentes	A	B
Náusea	76,20%	50%
Fotofobia	85,72%	90%
Fonofobia	85,72%	85%
Osmofobia	80,96%	80%
Tontura	57,15%	45%
Dor cervical	28,58%	40%

6.3 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à frequência de dor com placebo (curto prazo) e com o ILIB (longo prazo)

Os resultados apresentados na figura 5 demonstram que o tratamento proposto para o grupo A reduziu a frequência de dor à curto prazo nos tempos T0 em relação à T1, T0 em relação à T2 e de T2 com T1. No entanto, o efeito não se manteve à longo prazo.

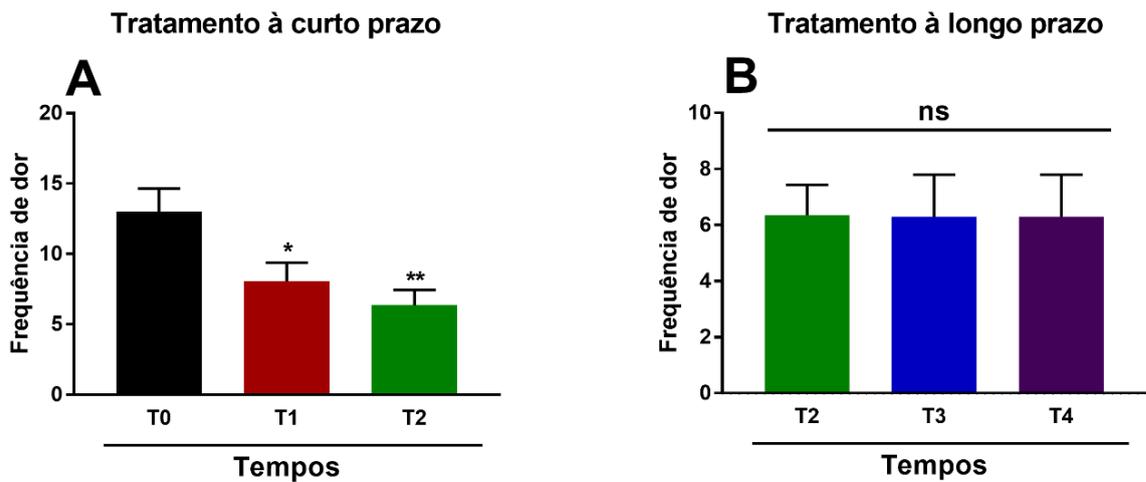
Figura 5: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4). (A) * $p < 0,05$ indica diferença estatística entre o T0 em relação a T1; ** $p < 0,01$ indica diferença estatística entre o T0 em relação a T2; ## $p < 0,01$ indica diferença estatística entre o T2 em relação a T1. (B) ns indica que não houve diferença estatística entre os tempos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way* ANOVA seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.4 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à frequência de dor com o ILIB (curto prazo) e com placebo (longo prazo)

Os resultados apresentados na figura 6 demonstram que o tratamento proposto para o grupo B reduziu a frequência de dor entre T0 em relação à T1, T0 em relação à T2 e de T2 em relação à T1. No entanto, o efeito não se manteve à longo prazo.

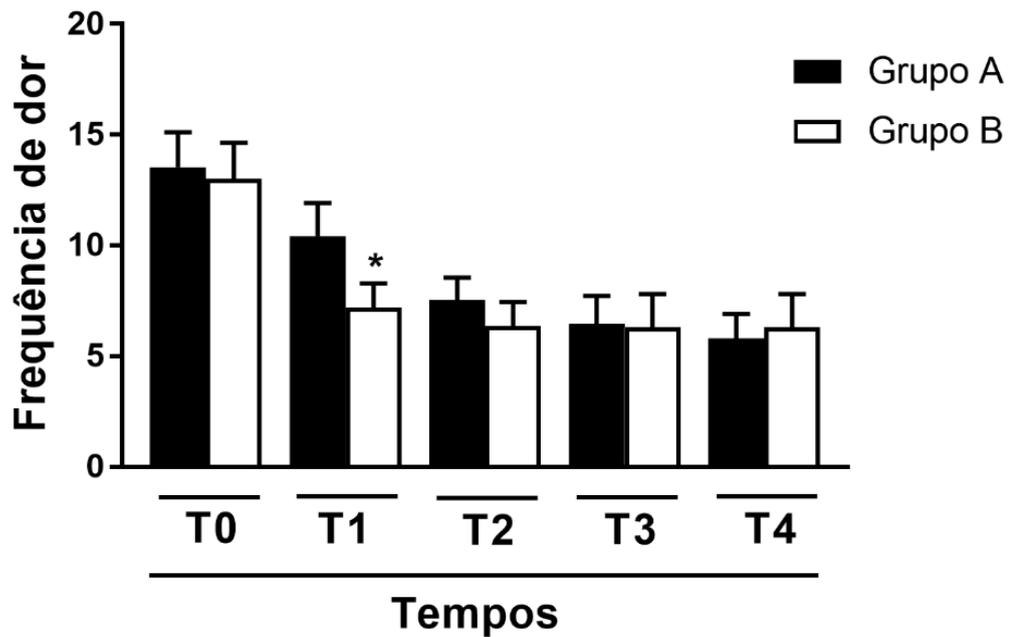
Figura 6: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à frequência de dor à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4). (A) * $p < 0,05$ indica diferença estatística entre o T0 em relação a T1; ** $p < 0,01$ indica diferença estatística entre o T0 em relação a T2; ### $p < 0,01$ indica diferença estatística entre o T2 em relação a T1. **(B)** ^{ns} indica que não houve diferença estatística entre os tempos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.5 Efeitos do tratamento proposto na evolução da frequência de dor dos grupos A e B durante os 5 tempos de tratamento

Os resultados apresentados na figura 7 demonstram que houve diferença estatística na frequência de dor do grupo B em relação ao grupo A em T1.

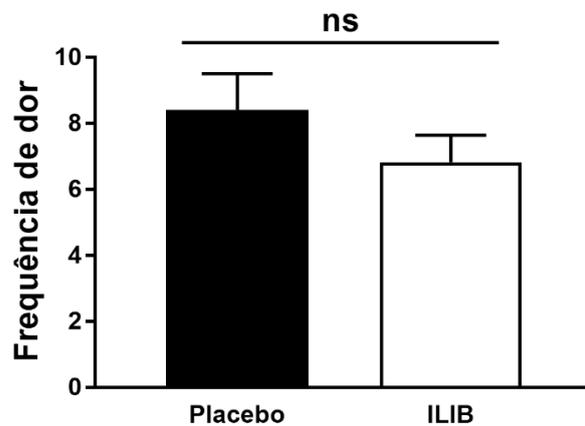
Figura 7: Efeitos do tratamento proposto na evolução da frequência de dor dos grupos A e B durante os 5 tempos de tratamento. * $p < 0,05$ indica diferença estatística entre o grupo B em relação ao grupo A em T1. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.6 Efeitos do tratamento proposto para avaliar a frequência de dor, comparando os tempos em que os grupos receberam tratamento com o ILIB e com o placebo

Os resultados apresentados na figura 8 demonstram que não houve diferença estatística na frequência de dor quando comparado a soma dos tempos em que houve tratamento com ILIB grupo A (T3) e grupo B (T1) em relação a soma dos tempos em que houve tratamento placebo grupo A (T1) e grupo B (T3).

Figura 8: Efeitos do tratamento com ILIB em T1 do grupo B e T3 do grupo A e do tratamento placebo de T3 do grupo B e T1 do grupo A. ^{ns} indica que não houve diferença estatística entre os grupos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por teste *t Student* não pareado.



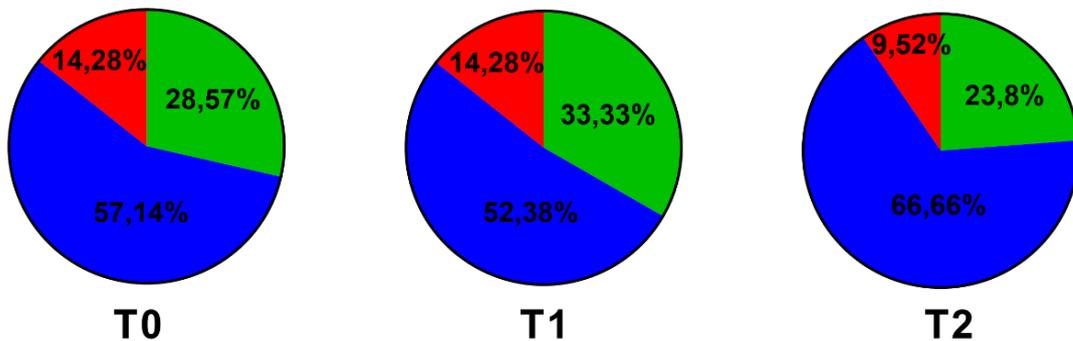
6.7 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à variação percentual das intensidades de dor com o tratamento placebo à curto prazo (A) e com o ILIB à longo prazo (B)

Os resultados apresentados na figura 9 demonstram a variação percentual das intensidades de dor do grupo A em T0, T1 e T2 (curto prazo) e em T2, T3 e T4 (longo prazo).

Figura 9: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação à variação percentual das intensidades de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B). (C)* $p < 0,05$ indica diferença estatística entre dor fraca em relação à dor forte; **** $p < 0,0001$ indica diferença estatística entre dor moderada em relação à dor forte ## $p < 0,01$ indica diferença estatística entre a dor fraca em relação a dor moderada. (D)* $p < 0,05$ indica diferença estatística entre dor moderada em relação à dor forte; # $p < 0,05$ indica diferença estatística entre sem dor em relação à dor moderada.

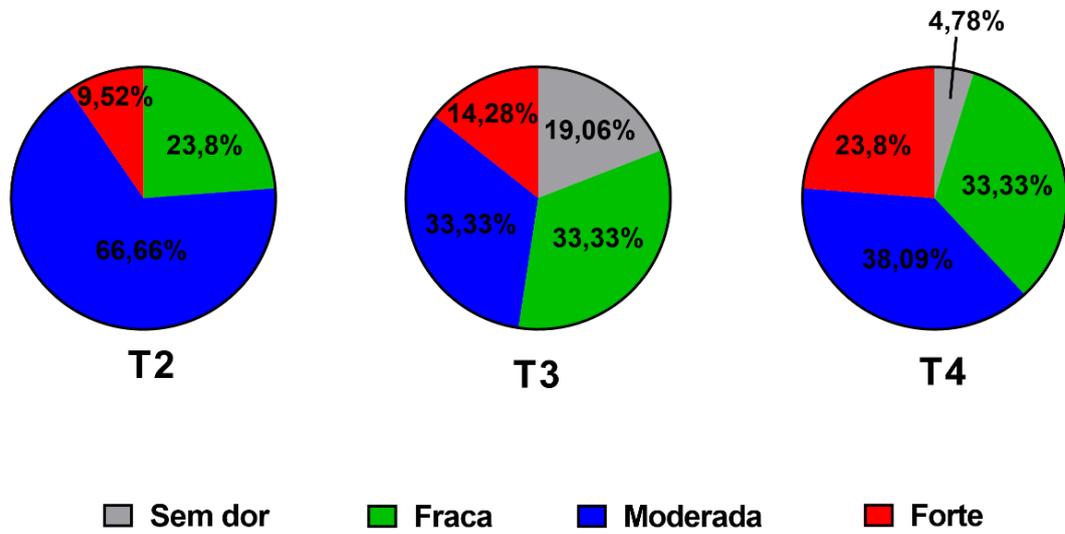
A

Tratamento à curto prazo

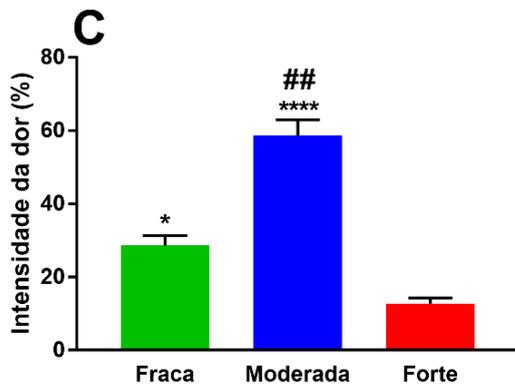


B

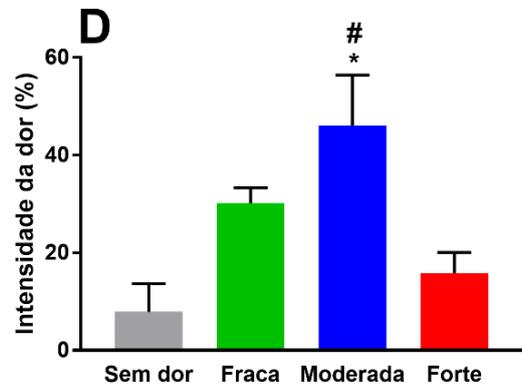
Tratamento à longo prazo



Tratamento à curto prazo



Tratamento à longo prazo



6.8 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à variação percentual da intensidade de dor com o ILIB à curto prazo (A) e com o placebo à longo prazo (B)

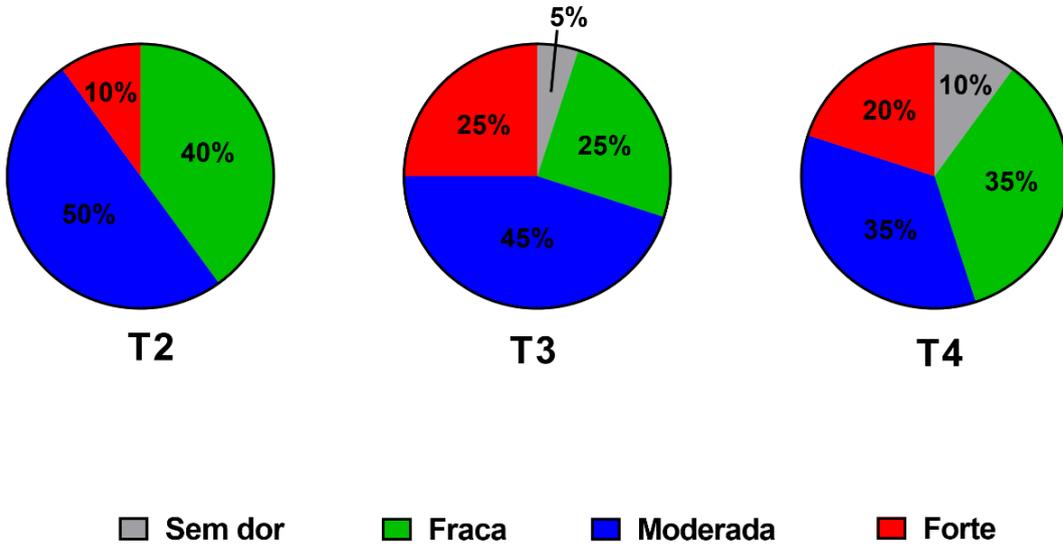
Os resultados apresentados na figura 10 demonstram a variação percentual das intensidades de dor do grupo B em T0, T1 e T2 (curto prazo) e em T2, T3 e T4 (longo prazo).

Figura 10: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação à variação percentual da intensidade de dor à curto prazo (A) e à longo prazo (B). (C)*** $p < 0,001$ indica diferença estatística entre dor fraca em relação à dor forte; *** $p < 0,001$ indica diferença estatística entre dor moderada em relação à dor forte. (D) ## $p < 0,01$ indica diferença estatística entre sem dor em relação à dor fraca; ## $p < 0,05$ indica diferença estatística entre sem dor em relação à dor moderada.

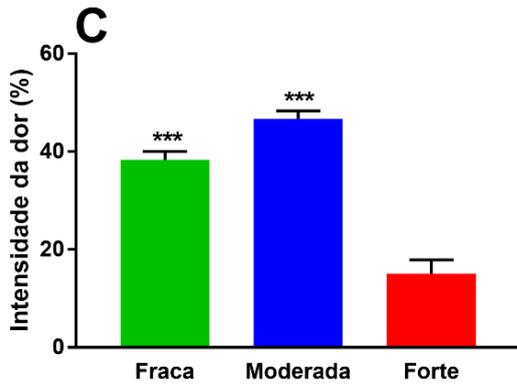


B

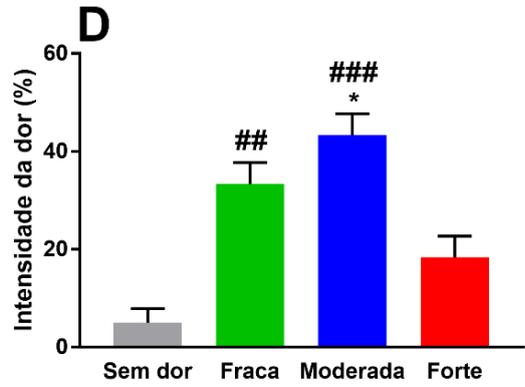
Tratamento à longo prazo



Tratamento à curto prazo



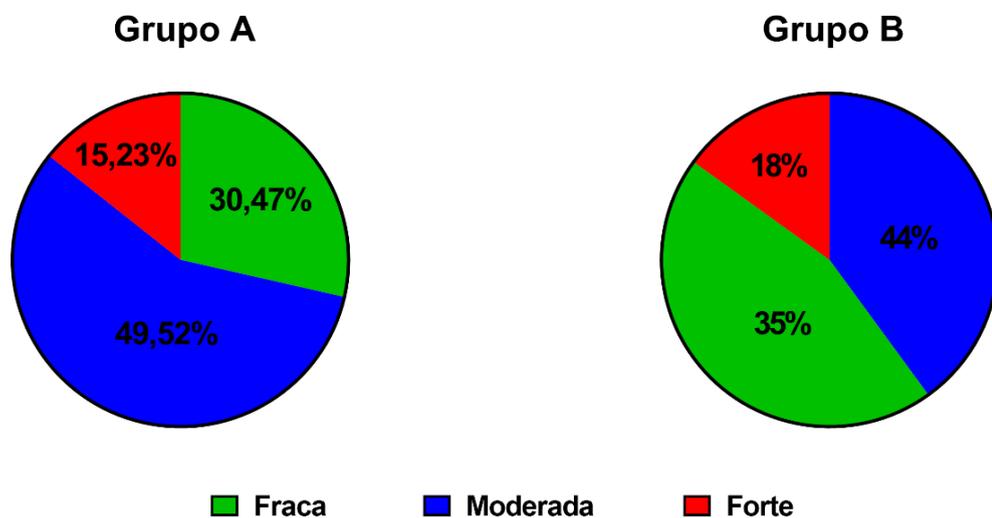
Tratamento à longo prazo



6.9 Percentual de intensidade de dor de partes inteiras da fração total dos resultados presente durante os tempos de tratamento para os grupos

Na figura 11 são apresentados os percentuais de intensidade de dor das partes inteiras da fração total dos resultados, referentes aos grupos A e B, nos tempos de tratamentos.

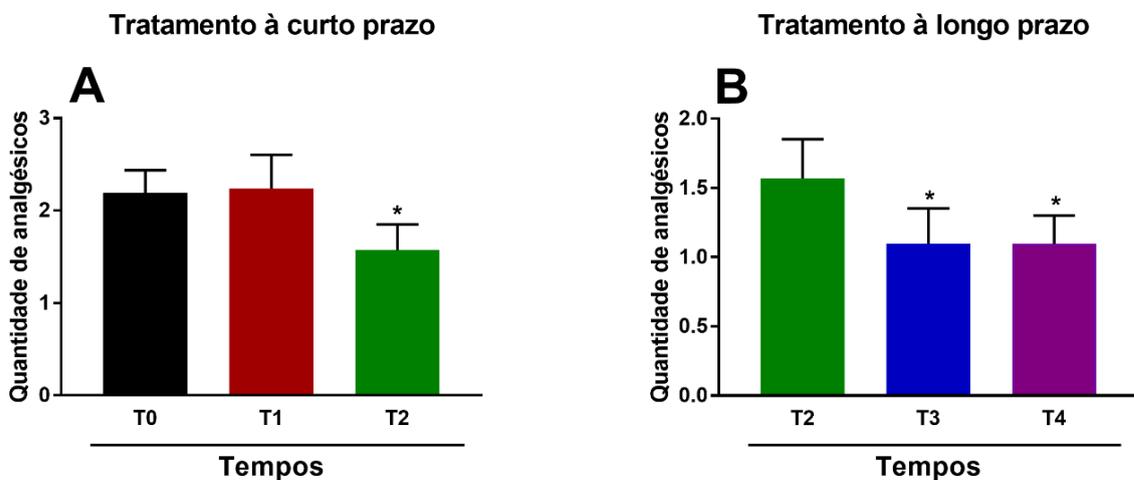
Figura 11: Percentual de intensidade de dor de partes inteiras da fração total dos resultados presente durante os tempos de tratamento para os grupos



6.10 Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação ao consumo de analgésicos no tratamento com placebo (curto prazo) e com o ILIB (longo prazo)

Os resultados apresentados na figura 12 demonstram que o tratamento proposto para o grupo A reduziu o consumo de analgésicos em T2 em relação à T0, T3 e T4 em relação à T2.

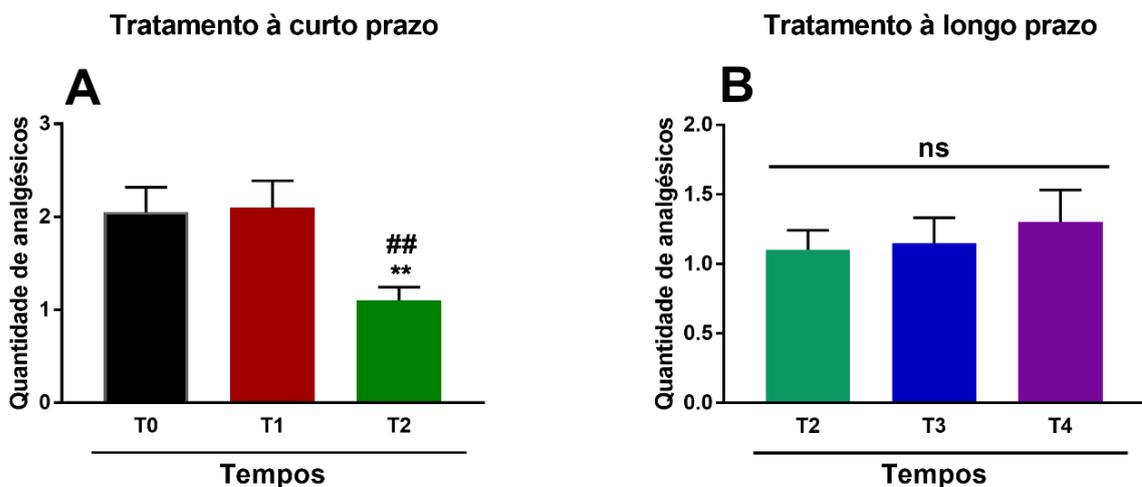
Figura 12: Efeitos do tratamento proposto para o grupo A em relação ao consumo de analgésicos no tratamento à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4). (A) * $p < 0,05$ indica diferença estatística entre o T2 em relação T0. (B) * $p < 0,05$ indica que houve diferença estatística entre T3 em relação a T4 em relação a T2. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.11 Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação ao consumo de analgésicos com o ILIB (curto prazo) e com placebo (longo prazo)

Os resultados apresentados na figura 13 demonstram que o tratamento proposto para o grupo B reduziu o consumo de analgésicos em T2 em relação à T0 e em T2 em relação à T1. No entanto, o efeito não se manteve à longo prazo.

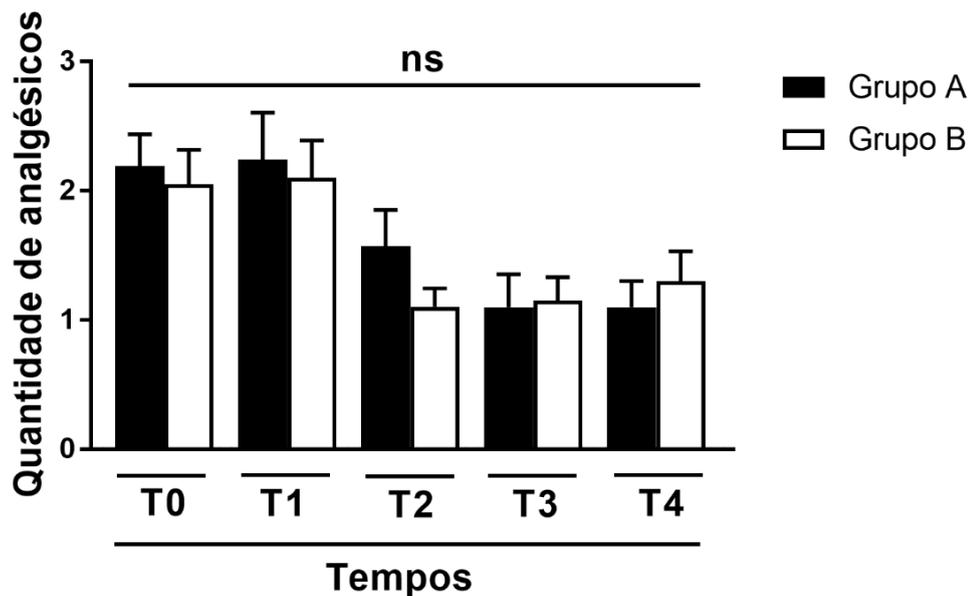
Figura 13: Efeitos do tratamento proposto para o grupo B em relação ao consumo de analgésicos à curto prazo (T0, T1 e T2) e à longo prazo (T2, T3 e T4). (A) $**p<0,01$ indica diferença estatística entre o T2 em relação a T0; $##p<0,01$ indica diferença estatística entre o T2 em relação a T1. (B) ns indica que não houve diferença estatística entre os tempos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.12 Efeitos do tratamento proposto na evolução do consumo de medicamentos em relação a todos os tempos de tratamento para os grupos A e B

Os resultados apresentados na figura 14 demonstram que não houve diferença estatística do consumo de analgésicos entre o grupo A e o grupo B em todos os tempos o tratamento com o ILIB.

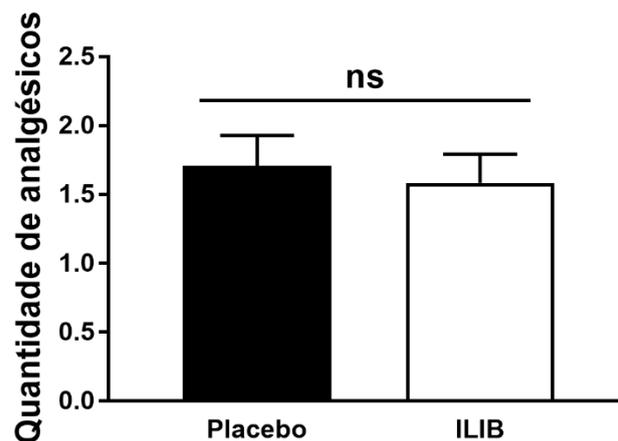
Figura 14: Efeitos do tratamento proposto na evolução do consumo de medicamentos em relação a todos os tempos de tratamento para os grupos A e B. ^{ns} indica que não houve diferença estatística entre os grupos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA) seguida de teste de *Newman Keuls*, para múltiplas comparações ou *two-way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.



6.13 Efeitos do tratamento proposto ao avaliar o consumo de medicamentos, comparando os tempos em que os grupos receberam tratamento com ILIB e com o placebo

Os resultados apresentados na figura 15 demonstram que não houve diferença estatística em relação ao consumo de analgésicos quando comparado à soma dos tempos em que houve tratamento com ILIB grupo A (T3) e grupo B (T1) em relação à soma dos tempos em que houve tratamento placebo grupo A (T1) e grupo B (T3).

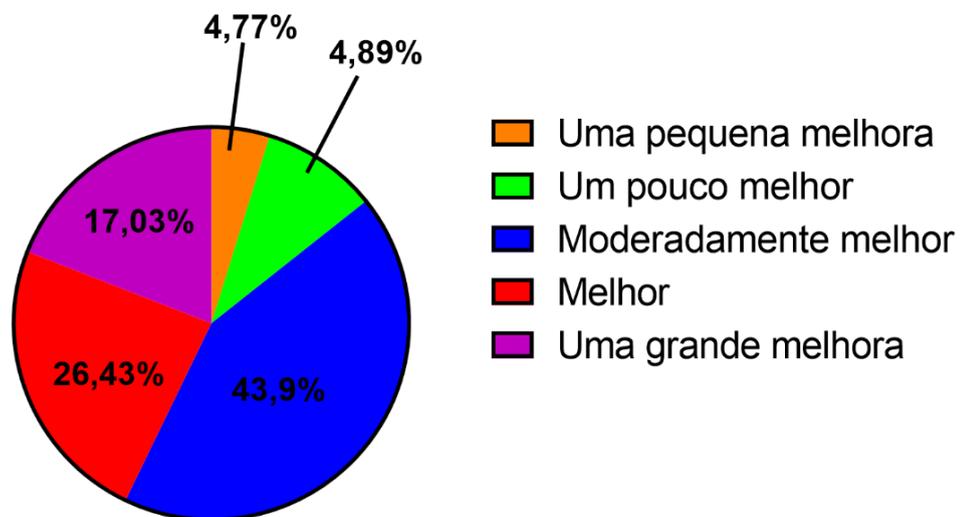
Figura 15: Efeitos do tratamento com ILIB em T1 do grupo B e T3 do grupo A e do tratamento placebo de T3 do grupo B e T1 do grupo A. ^{ns} indica que não houve diferença estatística entre os grupos. Os dados são expressos como a média \pm EPM. A estatística foi realizada por teste *t Student* não pareado.



6.14 Fração total do percentual de melhora dos grupos ao final de T4

Na figura 16 é apresentada a fração total percentual referente à melhora do quadro de dor relatada pelos participantes dos grupos ao final de T4 com o preenchimento do PGIC (ANEXO F).

Figura 16: Fração total do percentual de melhora dos grupos ao final de T4



6.15 Percentual do grau de satisfação dos participantes ao final de T4

A tabela 4 indica o percentual do grau de satisfação dos participantes dos grupos A e B ao final de T4, de acordo com a escala numérica (0 à 10) presente no PGIC (ANEXO F).

Tabela 4: Percentual do grau de satisfação dos participantes dos grupos ao final de T4

Escala Numérica/Grupos	A	B
5	14,29%	15%
7	14,29%	15%
8	38,10%	30%
9	14,29%	10%
10	19,05%	35%

7 DISCUSSÃO

7.1 Homogeneidade da amostra e T0

Para checar a homogeneidade da amostra e dar partida de um mesmo patamar de análises entre os grupos, algumas questões foram encaminhadas, como relatar as características demográficas e clínicas dos participantes, antes de iniciar o protocolo de tratamento, através da coleta de dados como: sexo, idade, peso, altura e tempo de ocorrência da migrânea em anos. Além disso, dados iniciais dos participantes com o relato do percentual de ocorrência, antes do tratamento, também foram coletados, referentes aos seguintes fatores predisponentes da migrânea: náusea, fotofobia, osmofobia, tontura e dor cervical.

Os questionários e protocolos de avaliação utilizados para coletar esses dados foram baseados em critérios bem estabelecidos na literatura (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALÉIAS, 2014; ICHD, 2018; HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNACIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018), permitindo a seleção e o diagnóstico adequado dos participantes. Essa investigação foi realizada por médicos neurologistas e pela equipe de estudo, por meio da aplicação desses protocolos de avaliação. Os dados dessa investigação mostraram uma prevalência percentual bem acentuada do quadro de migrânea no sexo feminino, em ambos os grupos. Essa maior ocorrência nas mulheres também foi comprovada pela literatura, demonstrando que a prevalência da migrânea no sexo feminino é considerada quase três vezes maior do que no masculino (LIPTON; BIGAL, 2007; STEWART et al., 2008). Isso pode ser justificado pela presença de esteróides sexuais endógenos, os quais são mais evidentes na presença da menarca, menstruação, gravidez, uso de contraceptivos orais e pelo tratamento de reposição hormonal (TRH) (RUSSEL et al., 1996; LIPTON; BIGAL, 2005; TAKELE; TEKLE; MARTELLETTI, 2008; SACCO et al., 2012; BOUBACAR et al., 2017). Os participantes também relataram que suas crises migranosas estavam presentes em suas vidas em média de 14 à 17 anos e que ocorriam de 6 à 18 dias por mês, aproximadamente. Quando a migrânea se cronifica, o que acontece em cerca de 2,5% dos casos (MANACK; BUSE; LIPTON, 2011), há uma elevação da frequência das crises (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018), as quais podem se manifestar além de 15 dias por mês

(IHS, 2018), por mais de três meses (ICHD, 2018), afetando consideravelmente a qualidade de vida dessas pessoas (BIGAL et al., 2008; BUSE et al., 2012). Para avaliar a intensidade de dor, o participante deveria apontar, de uma escala de 0 à 10, sendo 0 sem dor e 10 o máximo de dor, qual o nível de intensidade de dor que ele apresenta durante a ocorrência de suas crises. Em média, ambos os grupos indicaram uma intensidade de dor alta. Isso pode ser explicado, pois a migrânea crônica é marcada por crises episódicas e recorrentes, geneticamente causadas pela disfunção da excitabilidade cerebral que gera ativação e sensibilização da via de dor trigeminovascular e de aferências meníngeas sensibilizadas que inervam densamente a vasculatura dural (BOYER et al., 2014; GOADSBY et al., 2017; DODICK, 2018; GOADSBY; HOLLAND, 2019).

A avaliação dos dados referentes à idade, peso, altura, tempo de ocorrência, frequência e intensidade de dor, foram consideradas homogêneas entre os grupos A e B estudados. A idade de ocorrência da migrânea na amostra estudada foi mais frequente dos 35 aos 44 anos, que é apresentada pela literatura como o período mais produtivo do ser humano (LIPTON; BIGAL, 2005; LIPTON; BIGAL, 2007; HSU et al., 2020). Os outros dados como idade, peso e altura foram importantes para permitir o cálculo do IMC (WHO, 2003), que foi um dos critérios utilizados para formular o tempo de tratamento individual que o participante receberia. Dessa forma, podemos afirmar que em T0 serviu como uma linha de base homogênea, antes de dar início ao tratamento.

Um importante desfecho avaliado foi obtido pela média de pontuação fornecida pelos graus de incapacidade causados pela migrânea. A utilização do questionário MIDAS (*Migraine Disability Assessment Program*) foi importante, pois este instrumento pode ser usado na avaliação de qualquer tipo de cefalalgia, incluindo a migrânea (STEWART et al., 1999; LIPTON; SILBERSTEIN, 2001; LIPTON et al., 2001; BIGAL et al., 2003; STEWART; LIPTON; KOLODNER, 2003; BENZ et al., 2018). Após responderem cada questionário MIDAS, foi estabelecido o *score* total de cada um e, a partir daí, foi realizada o cálculo das médias e desvios padrões de ambos os grupos. Os *scores* totais do MIDAS dos grupos A e B indicaram que os participantes de ambos os grupos se enquadram no grau III, classificando essas pessoas como portadoras de uma incapacidade moderada (STEWART et al., 2001). Existem pesquisas que utilizaram o MIDAS em um estudo de base com 1843 indivíduos portadores de migrânea e a maioria se enquadrava no grau I (LUCAS et al., 2006), porém nosso

estudo atingiu uma população com um grau mais elevado de incapacidade, semelhante aos resultados encontrados em outro estudo, que mostraram prevalência de incapacidade de grau IV (RENJITH et al., 2016). Estudos demonstraram uma relação estatística significativa na relação entre o número total de crises nos últimos três meses com a incapacidade moderada à grave apresentada pelo MIDAS, ou seja, quanto maior o número de crises, maior o grau de deficiência apontado pelo questionário. Nossos dados indicaram presença de alodínia severa e moderada entre os grupos A e B, respectivamente. Infelizmente existem poucos trabalhos relatando a gravidade da alodínia em portadores de migrânea, principalmente quando se comparam a gravidade da alodínia em casos de migrânea crônica e episódica (SCHWEDT et al., 2010). No entanto, a literatura demonstrou que a alodínia pode ser influenciada pela frequência das ataques, sendo considerada mais prevalente e grave em portadores de migrânea crônica do que na episódica (BIGAL et al., 2008). Assim, quanto maior a frequência das crises, maior será a ocorrência da alodínia (BENATTO et al., 2017).

Também foram avaliados os percentuais de ocorrência dos fatores predisponentes da migrânea, como náusea, fotofobia, fonofobia, osmofobia, tontura e dor cervical, os quais estiveram consideravelmente presentes em ambos os grupos. A fotofobia e a fonofobia foram dois fatores presentes na maioria dos participantes e são considerados premonitórios das crises de migrânea, costumando ocorrer em até 48 horas antes das crises, gerando impedimentos na realização de atividades de rotina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A osmofobia também apareceu de maneira frequente e muito similar em ambos os grupos e pode ser considerada como um importante indutor do ataque de migrânea, a qual aparece principalmente quando há contato com perfumes em geral, fumaça de cigarro, odor de comida, incensos, café, gasolina, dentre outros (ZANCHIN et al., 2007; WÖBER et al., 2007; SJÖSTRAND et al., 2010). A náusea foi o quarto fator mais comum nos grupos estudados e pode estar relacionada à alimentação ou ao jejum (RAVISHANKAR, 2006) e a ingestão de chocolate, queijo, vinho tinto (WÖBER et al., 2007; SJÖSTRAND et al., 2010), cerveja e destilados (SJÖSTRAND et al., 2010). A tontura apareceu em pouco mais da metade dos participantes do grupo A, podendo estar associada à vertigem (leve, moderada ou severa) e à sensação de parestesias (KELMAN; TANIS, 2006; SALHOFER et al., 2010), sendo bastante frequente nas crises migranosas. A dor cervical, embora menos predisponente no grupo A e mais comum no B, foi considerada, pois é relatada como

um fator comum e incapacitante, independente da frequência e intensidade da cefalalgia (FORD et al., 2008), podendo contribuir para uma piora da resposta ao tratamento medicamentoso (CALHOUN; FORD; PRUITT, 2011).

7.2 Efeitos à curto prazo nos grupos

Partindo dessa linha de base homogênea em T0, as respostas aos Diários de Dor serviram como o principal indicador dos efeitos da terapia proposta em relação à frequência e intensidade de dor, e ao consumo de analgésicos.

Os dados obtidos com o grupo A (iniciou o tratamento recebendo o placebo) indicaram um considerável efeito da terapia com placebo na redução da frequência de dor e no consumo de analgésicos à curto prazo. Porém, o que chama a atenção, que a redução no consumo de analgésicos não foi tão significativa como na frequência de dor.

Já em relação ao grupo B (iniciou o tratamento recebendo o ILIB) pode-se observar uma redução significativa na frequência de dor, bem como no consumo de analgésicos durante o tratamento com o ILIB à curto prazo.

Ao comparar os tempos de tratamentos entre os grupos, foi observada uma diferença estatística significativa no T1 do grupo B em relação à frequência de dor. No entanto, não houve diferença estatística significativa quanto ao consumo de medicamentos.

Em relação à intensidade de dor, embora os grupos não apresentaram diferença significativa entre as intensidades de dor (dados não mostrados), é importante dizer que a dor pode variar muito de pessoa para pessoa quando se considera a população em geral, já que as flutuações neuronais espontâneas, a atenção, a expectativa de dor, os estados cognitivos e emocionais, podem influenciar consideravelmente a sua percepção (KRÖGER; MENZ; MAY, 2016; RUSSO et al., 2018).

Esses dados foram confirmados com a análise percentual da intensidade de dor fraca, moderada e forte que mostrou que a maioria dos participantes do grupo A apresentaram maior incidência da dor moderada em T0, T1 e T2. No grupo B, em T0, T1 e T2, o percentual de dor fraca e moderada foi apontado como mais frequente e similar entre os participantes.

Nosso protocolo seguiu adequadamente as normas para a realização de uma etapa placebo, e nossos resultados demonstraram um efeito placebo na frequência

de dor e no consumo de analgésico no grupo A. O efeito placebo é um mecanismo poderoso para modular os resultados clínicos (WOLMAN, 1989; POŽGAIN; POŽGAIN; DEGMEČIĆ, 2014). Ligados às mudanças psiconeurobiológicas, os efeitos do placebo resultam das expectativas do paciente, representante e provedor e são distintos da regressão à média, remissão espontânea e flutuações nos sintomas (BENEDETTI, 2013; ENCK et al., 2013; JUBB; BENSING, 2013; MURRAY; STOESSL, 2013; JAKOVLJEVIC, 2014). Em ensaios clínicos randomizados, a inclusão de um braço sem intervenção e, possivelmente, uma medição das expectativas são elementos do desenho experimental críticos que podem ajudar a separar os efeitos do placebo desses potenciais confundidores. Uma possível explicação para esse efeito, pode estar relacionado à grande expectativa das pacientes em relação ao tratamento (MOERMAN, 1981; GUESS et al., 2002; MANCHIKANTI et al., 2011), bem como, de outras etapas do nosso protocolo, em que foram realizadas reuniões para explicar sobre a terapia e os resultados já obtidos com ela. Sabe-se que os efeitos placebo-comportamentais e neurobiológicos são desencadeados por sugestões verbais, condicionamento clássico e não clássico e interações sociais, incluindo observação e interações interpessoais complexas. (AMANZIO; BENEDETTI, 1999; FINNISS; GUESS et al., 2002; BENEDETTI, 2007; MANCHIKANTI et al., 2011). Sugestões verbais podem induzir a antecipação de resultados positivos e efeitos placebo (BENEDETTI, 2007; POŽGAIN; POŽGAIN; DEGMEČIĆ, 2014).

Porém, mesmo observado tal efeito, nossos resultados também sugeriram que o ILIB promoveu melhora do quadro de dor, pois a utilização do espectro eletromagnético na região do vermelho (660 nm), quando utilizado com parâmetros dosimétricos ideais (tempo de irradiação e energia), é capaz de estimular a regeneração tecidual, através dos seus efeitos sistêmicos (GOMES; SCHAPOCHINIK, 2017), graças à alta permeabilidade da pele que absorve este tipo de comprimento de onda (ISABELLA et al., 2019; DA SILVA et al., 2020), o que estimula a analgesia e a melhora da qualidade de vida, como aconteceu no tratamento de portadores de diabetes (DA SILVA et al., 2020) e daqueles submetidos à angioplastia (DERKACZ et al., 2013).

7.3 Efeitos à longo prazo nos grupos

Os efeitos à longo prazo mostraram que quando o grupo A passou a receber o tratamento com o ILIB, não ocorreram alterações significativas na frequência de dor se comparado com os efeitos à curto prazo (placebo), porém, foi observada redução significativa no consumo de analgésicos, quando os participantes passaram a receber o tratamento com o ILIB, o que sugere a efetividade da terapia proposta.

Em relação a intensidade de dor, pode-se observar no grupo A, que ao receber o tratamento placebo à curto prazo e ao receber a terapia efetiva à longo prazo, houve diferença significativa da intensidade fraca e moderada em relação à forte. Outro fator importante, foi que após o tratamento com o ILIB à longo prazo, nossos resultados demonstraram uma não significância da intensidade de dor fraca em relação a moderada.

Em T3 e T4 do grupo A o percentual de dor moderada sofreu uma pequena redução, já o percentual de dor fraca, manteve-se com mesma redução. Já em T3 e T4 do grupo B o percentual de dor moderada também sofreu uma pequena redução. Vale ressaltar que, ao avaliar os resultados da intensidade de dor do grupo A à longo prazo, ao comparar T3 com T2, principalmente, cerca de 19% da amostra relatou ausência de dor; ao comparar T4 com T3 e T2, alguns participantes continuaram relatando ausência de dor. Resultados significativos de ausência de dor nos tempos T3 em relação à T2 e em T4 em relação à T3 e T2 também foram observados à longo prazo no grupo B.

Esses resultados sugerem efeitos positivos do tratamento com o ILIB e mesmo que a irradiação transcutânea com o ILIB tenha acontecido na artéria radial, seus efeitos para promoção da redução das crises de migrânea dos participantes podem ser justificados, pois o mecanismo de ação da FBM com o ILIB pode favorecer um efeito sistêmico desde o local em que a pulseira foi posicionada para a aplicação, até locais mais distantes, já que o ILIB estimula a liberação de substâncias na corrente sanguínea, induzindo uma vasodilatação e melhorando o fluxo sanguíneo (LUO et al., 2013). Além disso, a literatura mostra que o ILIB também gera um aumento do metabolismo e a melhora da síntese do SOD, inibindo a ação de espécies reativas de oxigênio, evitando a mutação das células, interferindo na cascata do ácido araquidônico, melhorando a produção de prostaciclina, aumentando o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, reduzindo os problemas de vascularização (GASPARYAN et

al., 2005; MITTERMAYR et al., 2007), promovendo a redução da inflamação e também a analgesia (RINDGE, 2009).

Quando realizada análises de partes inteiras da fração total dos resultados de intensidade de dor em todos os tempos, o grupo A apresentou 32% de dor fraca, 16%, moderada e 52%, forte, já o grupo B apresentou 45,37% de intensidade fraca, 36,09%, moderada e 18,54%, forte. Isso sugere que foram produzidos efeitos analgésicos pela aplicação da terapia administrada, a qual pode ocorrer em razão da liberação de substâncias analgésicas como as beta-endorfinas (CASALECHI et al., 2014; KERPPERS et al., 2015) em locais com presença de inflamação e com aumento da circulação (ARAS; ÖMEZLI; GÜNGÖRMÜŞ, 2010). A literatura ainda explica que esses efeitos de redução da dor pode ser dar, pois o uso da fotobiomodulação estimula a liberação de neurotransmissores, como a serotonina, a qual melhora o desempenho da endorfina, que promove sensação de bem-estar (MIZUTANI et al., 2004), como a relatada fortemente pelos participantes do nosso estudo.

7.4 Avaliação do tratamento pelos participantes (ao final de T4)

Os dados referentes à melhora do quadro de dor relatada pelos participantes dos grupos foram avaliados após 30 dias de T4 com o preenchimento do PGIC (ANEXO F) e mostraram que, em relação à sensação de melhora do quadro de ocorrência das crises de migrânea, a maioria dos participantes do grupo A relatou sentir-se moderadamente melhor (42,86%) e melhor (23,81%); já no grupo B a maioria dos participantes relatou se sentir melhor (60%) e ter obtido uma grande melhora (15%). Quando realizadas as análises de partes inteiras da fração total dos resultados, mais da metade dos participantes relatou sentir-se melhor com o tratamento recebido.

Além disso, a avaliação percentual do grau de satisfação dos participantes dos grupos A e B após 30 dias de T4, de acordo com a escala numérica (0 a 10) presente no PGIC (ANEXO F), indicaram que mais da metade dos participantes dos grupos A e B atribuíram notas 8 e 10 ao tratamento final recebido.

No entanto, essa análise fornecida pelo PGIC também deveria ter sido realizada ao final do *washout*, para avaliar os resultados à curto prazo.

Independente disso, nossos resultados finais mostraram que a aplicação do ILIB via irradiação sistêmica não invasiva pode ser considerado um recurso promissor no tratamento de portadores de migrânea, de acordo com nossos participantes. Os

efeitos benéficos dessa terapia podem ser decorrentes do aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio, a qual pode reduzir a hipóxia tecidual e promover e melhorar o aporte de oxigênio e, conseqüentemente, melhorar a oxidação do transporte de energia de glicose e piruvato das moléculas, causando o aumento da síntese de ATP através da normalização do potencial de membrana celular (KHOO et al., 2013). Como a terapia foi aplicada de maneira transcutânea, isso minimiza os riscos e os efeitos adversos, além de também diminuir o consumo indiscriminado de analgésicos e antiinflamatórios pelos pacientes (BJORDAL et al., 2007).

8 CONCLUSÃO

Os dados apresentados por esse estudo mostraram que mesmo havendo efeito placebo no grupo estudado, sugere-se que o ILIB promoveu redução do quadro de frequência e intensidade de dor, e do consumo de analgésicos, especialmente no grupo tratado mais precocemente (antes do cruzamento), e que alguns desses efeitos foram mantidos à longo prazo. Isso sugere a importância de ter realizado uma melhor avaliação durante o *washout*.

Os resultados promissores obtidos com o presente estudo devem estimular novas pesquisas clínicas, com a mesma abordagem metodológica, porém incluindo a análise de amostras de sangue dos participantes submetidos à irradiação com o ILIB sistêmico não invasivo, oferecendo a oportunidade de checar alguns marcadores específicos, como as interleucinas, entre outras possibilidades, para ampliar o conhecimento sobre os efeitos sistêmicos derivados dessa classe de terapia por fotobiomodulação.

Assim, o presente trabalho, por ser inédito nesse tipo de investigação, representa um primeiro passo para a compreensão dos efeitos sistêmicos analgésicos proporcionados pela aplicação da irradiação sistêmica não invasiva sobre a artéria radial com ILIB de 660 nm em portadores de migrânea, e mostra uma perspectiva diferente no tratamento clínico da migrânea que é comumente feito apenas com a utilização de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADELMAN, J.U.; VON SEGGERN, R. Practice and economics: cost considerations in headache treatment: Part 1. Prophylactic migraine treatment. **Headache**. v.35, p.479-487, 1995.
- AMANZIO, M.; BENEDETTI, F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. v.19, p.484-494, 1999.
- ANDERS, J.; LANZAFAME, R.J.; ARANY, P.R. Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**. v.33, n.4, p.183-184, 2015.
- ANDRA, F. The effects of intravascular low level laser therapy in the scope of a redifferentiation therapy of malignant tumors. **German Med. J. Oncol**. v.6,p.1-5, 2007.
- ARAS, M.H.; ÖMEZLI, M.M.; GÜNGÖRMÜŞ, M. Does low-level laser therapy have an antianesthetic effect? A review. **Photomed Laser Surg**. v.28, n.6, p.719-722, 2010.
- ASSIS, L.; MORETTI, A.I.; ABRAHÃO, T.B.; CURY, V.; SOUZA, H.P.; HAMBLIN, M.R.; PARIZOTTO, N.A. Low-level laser therapy (808 nm) reduces inflammatory response and oxidative stress in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. **Lasers in Surgery and Medicine**. v.44, p.726-735, 2012.
- ASSIS, L. et al. Effect of low-level laser therapy (808 nm) on skeletal muscle after endurance exercise training in rats. **Braz J PhysTher**. v.19, n.6, p.457-465, 2015.
- BENATTO, M.T.; FLORENCIO, L.L.; CARVALHO, G.F.; DACH, F.; BIGAL, M.E.; CHAVES, T.C.; BEVILAQUE-GROSSI, D. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. **Arq Neuropsiquiatr**. v.75, n.3, p.153-159, 2017.
- BENEDETTI, F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. **Physiol. Rev**. v.93, p.1207-1246, 2013.
- BENZ, T.; LEHMANN, S.; GANTENBEIN, A. R.; SANDOR, P. S.; STEWART, W. F. ELFERING, A.; AESCHLIMANN, A. G.; ANGST, F. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. **Health and Quality of Life Outcomes**. v.16, n.42, p.1-8, 2018.

- BEVILAQUA-GROSSI, D.; GONCALVES, M.C.; CARVALHO, G.F.; FLORENCIO, L.L.; DACH, F.; SPECIALI, J.G. et al. Additional effects of a physical therapy protocol on headache frequency, pressure pain threshold, and improvement perception in patients with migraine and associated neck pain: a randomized controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil.** v.97, n.6, p.866-874, 2016.
- BIGAL, M.E.; RAPOPORT, A.M.; LIPTON, R.B.; TEPPER, S.J.; SHEFTELL, F.D. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: A comparison of chronic migraine with episodic migraine. **Headache.** v.43, p.336-342, 2003.
- BIGAL, M.E. et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. **Neurology**, v.70, n.17, p.1525-1533, 2008.
- BIGAL, M.E. et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. **Neurology.** v.71, p.559–566, 2008.
- BHOI, S.K.; KALITA, J.; MISRA, U.K. Is 6 months of migraine prophylaxis adequate? **Neurological Research**, v.35, n.10, p.1009-1014, 2013.
- BJORDAL, J.M.; JOHNSON, M.I.; LOPES-MARTINS, R.A.B. et al. Short-Term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. **BMC Musculoskelet Disord.** v.8, p.1-14, 2007.
- BJORDAL, J.M.; LOPES-MARTINS, R.A.B.; IVERSEN, V.V. The anti-inflammatory mechanism of low level laser therapy and its relevance for clinical use in physiotherapy. **Medicine.** v.15, p.286-293, 2010.
- BOEV, S.; SELIVONENKO, V. The impact of the intravenous He-Ne-Laser therapy on the antioxidant system in patients with stable insertion angina and postinfarkt cardiosclerosis. **Klin-Med-Mosk**, v.75, p.30-33, 1997.
- BOLAY, H.; REUTER, U.; DUNN, A.K.; HUANG, Z.; BOAS, D.A.; MOSKOWITZ, M.A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. **Nat Med.** v.8, p.136-142, 2002.
- BOOTZIN, R.R.; BAILEY, E.T. Understanding placebo, nocebo and iatrogenic treatment effects. *J Clin Psychol.* v.61, p.871-880, 2005.
- BOUBACAR, S.1.; SECK, L.B.; ASSADECK, H.; DIALLO, I.M.; CISSE, O.; NTENGA, P.; ADJI, D.B.; DIAGNE, N.S.; MAIGA, D.D.; ADEHOSSI, E.O.; MAIGA, Y.; TOURÉ,

- K.; NDIAYE, M.; DIOP, A.G.; NDIAYE, M.M. Migraine in Women: What Specificities? A Review. **J Women's Health Care**. v.6, n.349, 2017.
- BOYER, N.; DALLEL, R.; ARTOLA, A.; MONCONDUIT, L. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. **Pain**. v.155, n.7, p.1196-1205, 2014.
- BUEHLER, A.M.; CAVALCANTI, A.B.; SUZUMURA, E.A.; CARBALLO, M.T.; BERWANGER, O. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. v.21, n.2, p.219-225, 2009.
- BURSTEIN, R. et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. **Annals of Neurology**, v.47, n.5, p.614-624, 2000.
- BURSTEIN, R.; COLLINS, B.; JAKUBOWSKI, M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. **Annals of Neurology** v.55, n.1, p.19- 26, 2004.
- BURSTEIN, R.; JAKUBOWSKI, M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. **Annals of Neurology**, v. 55, n.1, p.27-36, 2004.
- BUSE, D. C. et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. **Headache**. v.52, p.1456–1470, 2012.
- CALHOUN, A.H.; FORD, S.; PRUITT, A.P. Presence of neck pain may delay migraine treatment. **Postgraduate Medicine**. v.123, n.2, p.163-168, 2011.
- CASALECHI, H.L.; FARIAS MARQUES, A.C.; SILVA, E.A. et al. Analysis of the effect of phototherapy in model with traumatic Achilles tendon injury in rats. **Lasers Med Sci**. v.29, n.3, p.1075-1081, 2014.
- CHAMUSCA, F.V.; REIS, S.R.A; LEMAIRE, D.; MEDRADO, A.P. Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v.11, n.1, p.70-78, 2012.
- CHARLES, A.; BRENNAN, K. Cortical Spreading Depression: New Insights and Persistent Questions. **Cephalalgia**, v.29, n.10, p.1115-1124, 2009.
- CHUNG, H.; DAI, T.; SHARMA, S.K.; HUANG, Y.Y.; CARROLL, J.D.; HAMBLIN, M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Annals of Biomedical Engineering**. v.40, p.516-533, 2012.

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALÉIAS. 3.ed. Tradução Portuguesa da **International Classification of Headache Disorders ICHD-3 beta** 2013. 168p., 2014.

CUTRER, F. Pathophysiology of Migraine. **Seminars in Neurology**, v.26, n.2, p.171-180. 2006.

CUTRER, F.M. Pathophysiology of migraine. **Semin Neurol.** v.30, p.11, 2010.

DA SILVA, J.; DOS SANTOS, S.S.; DE ALMEIDA, P.; MARCOS, R.L.; LINO-DOS-SANTOS-FRANCO, A. Effect of systemic photobiomodulation in the course of acute lung injury in rats. **Lasers in Medical Science.** 2020.

DA SILVA LEAL, M.V; LIMA, M.O.; NICOLAU, R.A.; DE CARVALHO, T.M.T.; ABREU, J.A.DE C.; PESSOA, D.R.; ARISAWA, E.A.L. Effect of Modified Laser Transcutaneous Irradiation on Pain and Quality of Life in Patients with Diabetic Neuropathy. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery.** v.38, n.3, p.138-144, 2020.

DE JESUS, J.F. et al. Low-level laser therapy (780 nm) on VEGF modulation at partially injured achilles tendon. **Photomed Laser Surg.** v.34, n.8, p.331-335, 2016.

DERKACZ, A.; PROTASIEWICZ, M.; POREBA, R.; SZUBA, A.; ANDRZEJAK, R. Usefulness of intravascular low power laser illumination in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention. **Am. J. Cardiol.** v.106, n.8, p.1113–1117, 2010.

DERKACZ, A.; PROTASIEWICZ, M.; POREBA, R.; DOROSZKO, A.; ANDRZEJAK, R. Effect of the intravascular low energy laser illumination during percutaneous coronary intervention on the inflammatory process in vascular wall. **Lasers Med Sci.** v.28, p.763-768, 2013.

DIENER, H.-C.; BUSSONE, G.; OENE, J.V.; LAHAYE, M.; SCHWALEN, S.; GOADSBY, P. Topiramate Reduces Headache Days in Chronic Migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Cephalalgia**, v.27, n.7, p.814-823. 2007.

DODICK, D.W.; TURKEL, C.C.; DEGRYSE, R.E.; AURORA, S.K.; SILBERSTEIN, S.D.; LIPTON, R.B. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebocontrolled phases of the PREEMPT clinical program. **Headache.** v.50, n.6, p.691-936, 2010.

DODICK, D.W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v.58, p.4-16. 2018.

- DOWNS, M. et al. Some practical problems in implementing randomization. **Clin Trials**. v.7, n.3, p.235-245, 2010.
- DOYLE, D.J. Estimated blood volume (EBV). In: **Computer Programs in Clinical and Laboratory Medicine**. Springer, New York, NY. 1989.
- DUBOIS, D.; DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be know. **Arch. Intern. Med.** v.17, n.862, 1916.
- EDVINSSON, L.; HAANES, K.A.; WARFVINGE, K.; KRAUSE, D.N. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. **Nat Rev Neurol**. v.14, p.338-350, 2018.
- EDVINSSON, L. Role of CGRP in Migraine. In: BRAIN, S.; GEPPETTI, P. (eds) Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v.255. Springer, Cham., 2019
- ENCK, P.; BINGEL, U.; SCHEDLOWSKI, M.; RIEF, W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? **Nature Reviews/Drug Discovery**. v.12, p.191-204, 2013.
- ERNST, E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine: a systematic review. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 18, p. 353-357, 1999.
- FERREIRA, J.C.; PATINO, C.M. Tipos de desfecho em pesquisa clínica. **J Bras Pneumol**. v.43, n.1, p.5-6, 2017.
- FINNISS, D.G.; BENEDETTI, F. Placebo analgesia, nocebo hyperalgesia. **Pain Clin Updates**. v.15, p.1-4, 2007.
- FLORENCIO, L. L. et al. 12 item allodynia symptom checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v.70, n.11, p.852-858, 2012.
- FORD, S.; CALHOUN, A.; KAHN, K.; MANN, J.; FINKEL, A. Predictors of disability in migraineurs referred to a tertiary clinic: neck pain, headache, characteristics, and coping behaviors. **Headache**. v.48, n.4, p.523-528, 2008.
- FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **São Paulo Medical Jornal: Revista Paulista de Medicina**, v.120, n.4, p.118-121, 2002.
- FREITAG, F.; DIAMOND, S.; LYSS, H.; DIAMOND, M.; URBAN, G.; PEPPER, B. MIDAS as a healthcare utilization tool in the challenging patient. **Cephalalgia**. v.20, n.365, p. 2000.

- FRIED, N.T.; ELLIOTT, M.B.; OSHINSKY, M.L. The role of adenosine signaling in headache: a review. **Brain Sci.** v.7, n.3, pii: E30, 2017.
- GARCIA, T.A., et al. Histological analysis of the association of low level laser therapy and platelet-rich plasma in regeneration of muscle injury in rats. **Braz J PhysTher.** v.21, n.6, p.425-433, 2017.
- GASPARYAN, L.V.; LEVON, V.; BRILL, G.; MAKELA, A.M. Influence of low level laser radiation on migration of stem cells. Laser Florence 2004: A Window on the Laser Medicine World. **International Society for Optics and Photonics.** v.5968, p.58-63, 2005.
- GBD. GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY. Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2015. **Lancet Neurol.** v.16, p.877–897, 2017.
- GELMERS, H. J. Nimodipine, a New Calcium Antagonist, in the Prophylactic Treatment of Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain,** v.23, n.3, p.106-109, 2005.
- GIACOMOZZI, A.R.; VINDAS, A.P.; SILVA, A.A.; JR., BORDINI, C.A.; BUONANOTTE, C.F.; ROESLER, C.A. et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. **Arq Neuropsiquiatr.** v.71, n.7, p.478-486, 2013.
- GIFFIN, N.J. et al. Premonitory symptoms in migraine: na eletronic diary study. **Neurology.** v.60, p.935-940, 2003.
- GOADSBY, P.J. Pathophysiology of migraine. **Annals of Indian Academy of Neurology,** v.15, supp.1, p.S15-S22, August 2012.
- GOADSBY, P.J.; HOLLAND, P.R. An Update. **Neurologic Clinics,** v.37, n.4, p.651-671, 2019.
- GOADSBY, P.J.; REUTER, U.; HALLSTRÖM, Y.; BROESSNER, G.; BONNER, J. H.; ZHANG, F.; LENZ, R. A. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. **New England Journal of Medicine,** v.377, n.22, p.2123-2132, 2017.
- GOMES, C.F.; SCHAPOCHNIK, A. O uso terapêutico do LASER de Baixa Intensidade (LBI) 30 em algumas patologias e sua relação com a atuação na Fonoaudiologia. **The Distúrb Comun.** v.9, p.570-578, 2017.
- GRAZZI, L.; SANSONE, E.; RAGGI, A.; D'AMICO, D.; DE GIORGIO, A.; LEONARDI, M. et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from

medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. **J Headache Pain.** v.18, n.1, p.15, 2017.

GUERRA, F.D. et al. LLLT improves tendon healing through increase of MMP activity and collagen synthesis. **Lasers Med Sci.**v.28, n.5, p.1281-1288, 2013.

GUERZONI, S.; PELLESI, L.; BARALDI, C.; PINI, L.A. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. **J Headache Pain.** v.17, n.48, p.1-8, 2015.

GUESS, H.A.; KLEINMAN, A.; KUSEK, J.W.; ENGEL, L.W. **The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda.** BMJ Books, London, 2002.

GUY, N.; MARQUES, A.R.; ORLIAGUET, T.; LANTERI-MINET, M.; DALLEL, R.; CLAVELOU, P. Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients? **Cephalalgia.** v.30, p.881-886, 2010.

HAMBLIN, M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS Biophysics.** v.4, p.337-361, 2017.

HAMBLIN, M.R.; FERRARESI, C.; HUANG, Y.Y.; FREITAS, L.F.; CARROLL, J. **Low-Level Light Therapy: photobiomodulation.** Washington USA: SPIE PRESS; 2018. 367p.

HAMBLIN, M.R.; NELSON, S.T.; STRAHAN, J.R. Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? **Photomedicine and Laser Surgery.** v.36, p.241-245, 2018.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. **Cephalalgia.** v.38, n.1, p.1-211, 2018.

HOFFMANN, J.; RECOBER, A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? **Curr Pain Headache Rep.** v.17, n.10, p.370, 2013.

HOUGAARD, A.; AMIN, F.M.; HAUGE, A.W.; ASHINA, M.; OLESEN, J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. **Neurology.** v.80, p.428431, 2013.

HSU, Y.W.; LIANG, C.S.; LEE, J.T.; CHU, H.T.; LEE, M.S.; TSAI, C.L. et al. Associations between migraine occurrence and the effect of aura, age at onset, family history, and sex: A cross-sectional study. **PLOS ONE,** v.15, n.2, e0228284, 2020.

HUANG, Y.Y. et al. Biphasic dose response in low levels light therapy. **Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine.** v.7, n.4, p.358-383, 2009.

HURST, H.; BOLTON, J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. 26–35, jan. 2004.

IASP (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN). Global Year Against Headache. Oct 2011-Oct2012. **Migraine**. 2011.

ICHD (THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3.ed. **Cephalalgia**, v.38, n.1, p.1-211, 2018.

IHS (INTERNACIONAL HEADACHE SOCIETY). The Internacional Classification of Headache Disorders. 2ed. **Cephalalgia**. v. 24, Suppl. 1, p. 9-160, 2004.

IHS (INTERNACIONAL HEADACHE SOCIETY). Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3.ed. **Cephalalgia**. 3.ed. v.38, n.1, p.1-211. 2018.

ISABELLA, A.P.J.; SILVA, J.T.C.; DA SILVA, T.; RODRIGUES, M.F.S.D.; HORLIANA, A.C.R.T.; MOTTA, L.J.; BUSSADORI, S.K.; PAVANI, C.; DA SILVA, D. DE F.T. Effect of irradiation with intravascular laser on the hemodynamic variables of hypertensive patients: study protocol for prospective blinded randomized clinical trial. **Medicine**. v.98, n.14, p.1-6, 2019.

JACKSON, J.L.; KURIYAMA, A.; HATASHINO, Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. **JAMA**. v.307, n.16, p.1736-1745, 2012.

JAKOVLJEVIC, M. The placebo-nocebo response: Controversies and challenges from clinical and research perspective. **Eur Neuropsychopharmacol**. v.24, p.333-341, 2014.

JUBB, J.; BENSING, J.M. The sweetest pill to swallow: How patient neurobiology can be harnessed to maximize placebo effects. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. v.37, p.2709-2720, 2013.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **J Photochem Photobiol B**. v.49, n.1, p.1-17, 1999.

KARLBERG, J.P.E.; SPEERS, M.A. **Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética**. Editora: Karlberg, Johan Petter Einar. 1.ed. 160p., 2010.

- KARSAN, N.; GOADSBY, P.J. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. **Nat Rev Neurol.** v.14, p.699-710, 2018.
- KELMAN, L.; TANIS, D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. **Cephalalgia.** v.26,n.5, p.548-553, 2006.
- KERPPERS, I.I.; DE LIMA, C.J.; FERNANDES, A.B. et al. Effect of light-emitting diode (λ 627 nm and 945 nm λ) treatment on first intention healing: immunohistochemical analysis. **Lasers Med Sci.** v.30, n.1, p.397-401, 2015.
- KHOO, N.K. et al. A metabolomic study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. **Lasers Med. Sci.** v.28, n.6, p.1527-1532, 2013.
- KHOTIAINTSEV, K. et al. Laser blood irradiation effect on electrophysiological characteristics of acute coronary syndrome patients. **Proc. SPIE.** **2929.** p.132-137, 1996.
- KOWACS, F. et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. **Arq Neuropsiquiatr.** v.77, n.7, p.509-520, 2019.
- KRÖGER, I.L.; MENZ, M.M.; MAY, A. Dissociating the neural mechanisms of pain consistency and pain intensity in the trigemino-nociceptive system. **Cephalalgia.** v.36, p.790-799, 2016.
- KRONER, J.W.; HERSHEY, A.D.; KASHIKAR-ZUCK, S.M.; LECATES, S.L.; ALLEN, J.R.; SLATER, S.K. et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. **Headache.** v.56, n.4, p.711-716, 2016.
- LAMPL, C. et al. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. **Cephalalgia,** v.28, n.10, p. 1031-1038, 2008.
- LAMPL, C. et al. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. **Cephalalgia,** v.28, n.10, p. 1031-1038, 2008.
- LANDY, S.H.; MCGINNIS, J.E.; MCDONALD S.A. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. **Headache** , v.47, n.2, p.247–252, 2007.
- LI, X.Z.; LI, M.X.; WANG, Y.F. He-Ne laser intravascular irradiation therapy in the treatment of 55 cases with acute cerebral infarction. **Chin. J. Phys. Ther.** v.21, p.17-19, 1998.
- LINDE, M. et al. Sumatriptan (5-HT_{1B/1D}-agonist) causes a transient allodynia. **Cephalalgia,** v.24, n.12, p. 1057–1066, 2004.

- LIPTON, B.H. **The Biology of Belief: Unleashing the Power of Consciousness, Matter, & Miracles.** Hay House, v.37, 2007.
- LIPTON, R.B.; BIGAL, M.E. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. **Headache.** v.45, p.S3–S13, 2005.
- LIPTON, R.B.; BIGAL, M.E. Ten lessons on the epidemiology of migraine. **Headache.** Apr. v.47, Suppl. 1, p.2-11, 2007.
- LIPTON, R.B.; BIGAL, M.E.; ASHINA, S.; BURSTEIN, R.; SILBERSTEIN, S.; REED, M.L. et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. **Ann Neurol.** v.63, n.2, p.148-158, 2008.
- LIPTON, R.B., GOADSBY, P.J.; SMITH, J.; et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. **Neurology.** v.94, n.13, p.e1365-e1377, 2020.
- LIPTON, R.B.; SILBERSTEIN, S.D. The role of headache-related disability in migraine management: implications for headache treatment guidelines. **Neurology.** v.56, Suppl 1, p.S35-S42, 2001.
- LIPTON, R.B.; STEWART, W.F.; SAWYER, J.; EDMEDS, J.G. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. **Headache.** v.41, p.854-861, 2001.
- LOEBE, L.M. et al. Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison. **Arq Neuropsiquiatr.** v.76, n.10, p.663-667, 2018.
- LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain.** v.137, p.473-477, 2008.
- LOVATI, C.; D'AMICO, D.; BERTORA, P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? **Expert Rev Neurother.** v.9, p.395-408, 2009.
- LUCAS, C.; GÉRAUD, G. VALADE, D.; CHAUTARD, M.H.; LANTÉRI-MINET, M. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: Results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. **Headache.** v.46, p.715-725, 2006.
- LUO, L.; SUN, Z.; ZHANG, L.; LI, X.; DONG, Y.; LIU, T.C. Effects of low-level laser therapy on ROS homeostasis and expression of IGF-1 and TGF-beta1 in skeletal muscle during the repair process. **Lasers Med Sci.** v.28, p.725-734, 2013.

- LV, X.; WU, Z.; LI, Y. Innervation of the Cerebral Dura Mater. **The Neuroradiology Journal**, v.27, n.3, p.293-298, 2014.
- MACEDO, D.B.; TIM, R.C.; MACEDO, J.B.S.C.; MACEDO, G.M.; MARTIGNAGO, C.C.S.; ASSIS, L. Therapeutic perspective of light for coronavirus treatment. **Research, Society and Development**, v.9, n.8, e766986320, 2020.
- MACKLIN, R. The Declaration of Helsinki: another revision. **Indian J Med Ethics**. v.6, p.2-4, 2009.
- MANACK, A.N.; BUSE, D.C.; LIPTON, R.B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. **Curr Pain Headache Rep**. v.15, p.70-78, 2011.
- MANCHIKANTI, L.; GIORDANO, J.; FELLOWS, B.; HIRSCH, J.A. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe or simply foes? **Pain Physician**. v.14, p.E157-75, 2011.
- MANTEIFEL, V.; KARU, T. Structure of Mitochondria and Activity of their Respiratory Chain in successive Generations of Yeast Cells exposed to He-Ne Laser Light. **Biology Bulletin**. v.32, n.6, p.556-566, 2005.
- MARTINS, J.; SOUSA, L. M.; OLIVEIRA, A. S. Recomendações do Enunciado CONSORT para o Relato de Estudos Clínicos Controlados e Randomizados. **The CONSORT Statement Instructions for Reporting Randomized Clinical Trials**. v.42, n. 1, p. 9–21, 2009.
- MARQUES, A.C. et al. Photobiomodulation therapy on collagen type I and III, vascular endothelial growth factor, and metalloproteinase in experimentally induced tendinopathy in aged rats. **Lasers Med Sci**. v.31, n.9, p.1915-1923, 2016.
- MARTINS, I.P.; SOUSA, L.; MONTEIRO, J.M.P. Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: revisão clínica e terapêutica. **Sinapse**. v.18, n.2, p.66-77, 2018.
- MAY, A.; BURSTEIN, R. Hypothalamic regulation of headache and migraine. **Cephalgia**, v.38, p.125-130, 2019.
- MAY, A.; SCHULTE, L.H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. **Nature Reviews Neurology**. v.12, p.455-464, 2016.
- MECHERI, B.; PARIS, F.; LÜBBERT, H. Histological investigations on the dura mater vascular system of mice. **Acta Histochemica**, v.12, n.8, p.846-857, 2018.
- MECHERI, B.; PARIS, F.; LÜBBERT, H. Histological investigations on the dura mater vascular system of mice. **Acta Histochemica**, v.12, n.8, p.846-857, 2018.

- MELO-CARRILLO, A.; SCHAIN, A.J.; STRASSMAN, A.M.; BURSTEIN, R. Activation of Peripheral and Central Trigeminovascular Neurons by Seizure: Implications for Ictal and Postictal Headache. **The Journal of Neuroscience**, v.40, n.27, p.5314-5326, 2020.
- MILLICHAP, J.G.; YEE, M.M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. **Pediatr Neurol**, Chippewa Falls, v. 28, p. 9-15, 2003.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Eventos agudos na atenção básica: cefaleia**. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, 2013, 31p.
- MITTERMAYR, R.; OSIPOV, A.; PISKERNIK, C. et al. Blue laser light increases perfusion of a skin flap via release of nitric oxide from hemoglobin. **Mol Med**. v.13, p.22-29, 2007.
- MIZUTANI, K.; MUSYA, Y.; WAKAE, K. et al. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. **Photomedicine and Laser Therapy**. v.22, n.6, p.537-539, 2004.
- MOERMAN, D.E. Edible Symbols: the effectiveness of placebos. **Ann NY Acad Sci**. v.364, p.256-268, 1981.
- MOHER, D. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Journal of clinical epidemiology**, v. 63, n. 8, p. e1–37, ago. 2010.
- MOSCA, R.C.; ARANY, P.R.; ONG, A.A. Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach. **Advances in Skin & Wound Care**. v.32, n.4, p.157-167, 2019.
- MOSKVIN, S.V.; KONCHUGOVA, T.V.; KHADARTSEV, A.A. The commonest therapeutic methods for laser irradiation of blood. **Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury**. v.94, p.10-17, 2017.
- MURRAY, D.; STOESSL, A.J. Mechanisms and therapeutic implications of the placebo effect in neurological and psychiatric conditions. **Pharmacology & Therapeutics**. v.140, p.306-318, 2013.
- NEDEL, W.L.; SILVEIRA, F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. v.28, n.3, p.256-260, 2016.

- NOSEDA, R.; BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. **Pain**. v.154, p.S44–S53, 2013.
- OSHINSKY, M.L. Sensitization and ongoing activation in the trigeminal nucleus caudalis. **Pain**, v.155, n.7, p.1181-1182, 2014.
- PALEEV, N.R.; KARANDASHOV, V.I.; VORONINA, M.A.; FIN'KO, I.A. Effect of transcutaneous irradiation of the cubital vascular bundle with He-Ne laser on blood rheology. **Bull Exp Biol Med**. v.116, n.4, p.1294-1296, 1993.
- PANUTTI, C.M.; ROSA, E.F.; GUGLIELMETTI, M.R.; MOREIRA, R.T.B. Avaliação crítica dos ensaios clínicos. **Rev Odontol Bras Central**. v.20, n.52, p.2-6, 2011.
- PERINI, F.; D'ANDREA, G.; GALLONI, E.; PIGNATELLI, F.; BILLO, G.; ALBA, S. et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. **Headache**. v.45, n.7, p.926-939, 2005.
- PORTELA, M.C.; PRONOVOST, P.J.; WOODCOCK, T.; CARTER, P.; DIXON-WOODS, M. How to study improvement interventions: a brief overview of possible study types. **BMJ Qual Saf**. v.24, n.5, p.325-336, 2015.
- POŽGAIN, I.; POŽGAIN, Z.; DEGMEČIĆ, D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. **Psychiatria Danubina**. v.26, n.2, p.100-107, 2014.
- QUEIROZ, L.P.; SILVA JUNIOR, A.A. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. **Headache**. v.55, n.S1, p.32-38, 2015.
- QUESADA, V.A.J.; ÁLVAREZ, A.A.; GONZÁLEZ, A.J.C. Risk factors for moderate to severe migraine disability. **Mul Med**. v.21, n.5, p.613-626, 2017.
- RAGGI, F.; VALLESI, G. Intravenous lasertherapy in sports medicine: a review of literature. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.5, supp.1, p.S13, 2008.
- RAMACHANDRAN, R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. **Seminars in Immunopathology**, v.40, n.3, p.301-314, 2018.
- RAVISHANKAR, K. 'Hair wash' or 'head bath' triggering migraine: observations in 94 Indian patients. **Cephalalgia**. v.26, n.11, p.1330-1334, 2006.
- RAUZZA, M.; PALOMBA, D.; CEVOLI, S.; LAZZERINI, L.; SANCISI, E.; CORTELLI, P. et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. **J Headache Pain**. v.17, n.87, p.1-8, 2016.

- RENJITH, V.; PAI, M.; CASTELINO, F., PAI, A.; GEORGE, A. Clinical profile and functional disability of patients with migraine. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v.7, n.2,p. 250-256, 2016.
- RINDGE, D. Laser therapy in cardiovascular disease. **Photonic Therapeutics and Diagnostics V**. Proc. of SPIE. v. 7161, p.71612S-1-71612S-13, 2009.
- ROSSI, T. M. et al. Paciente com cefaleia e Síndrome vestibular periférica: relato de caso. **Revista CEFAC**, São Paulo, v.11, n.1, p.92-97, 2009.
- RUSSELL, M.B.; OLESEN, J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. **BMJ**. v.311, p.541-544, 1995.
- RUSSELL, M.B.; RASMUSSEN, B.K.; FENGER, K.; OLESEN, J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. **Cephalalgia**. v.16, p.239-245, 1996.
- RUSSO, A.; COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; PARISI, V.; SILVESTRO, M.; TESSITORE, A.; TEDESCHI, G. Pain Perception and Migraine. **Frontiers in Neurology**, v.9, p.1-15, 2018.
- SACKS, O. **Enxaqueca**. São Paulo: Companhia das letras, 1996.
- SACCO, S.; RICCI, S.; DEGAN, D.; CAROLEI, A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. **The Journal of Headache and Pain**, v.13, n.3, p.177-189, 2012.
- SALHOFER, S.; LIEBA-SAMAL, D.; FREYDL, E.; BARTL, S.; WIEST, G.; WÖBER, C. Migraine and vertigo: a prospective diary study. **Cephalalgia**. v.30, n.7, p.821-828, 2010.
- SANTIAGO, M.D.S.; CARVALHO, D. DE S.; GABBAI, A.A.; PINTO, M.M.P.; MOUTRAN, A.R.C.; VILLA, T.R. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.72, n.11, p.851-855, 2014.
- SAVI, L. et al. Food and headache attacks. A comparison of patients with migraine and tension-type headache. **Panminerva Med**, Torino, v. 44, p. 27-31, 2002.
- SBCE (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA). Recomendações para o tratamento da crise migranosa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 2A, p. 371-389, 2000.

SBMFC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DA FAMÍLIA E COMUNIDADE); ABMFR (Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação); ABN (Academia Brasileira de Neurologia). Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes**, 2009.

SCHAIN, A.J.; MELO, A.; STRATTON, J.; STRASSMAN, A.M.; BURSTEIN, R. CSD-induced arterial dilatation and plasma protein extravasation are unaffected by fremanezumab: implications for CGRP's role in migraine with aura. **The Journal of Neuroscience**, v.39, n.30, p.6001-6011, 2019.

SCHUMM, N. Laser blood irradiation for multiple sclerosis: a new treatment procedure with significant improvement of the quality of life. KIM - Komplementare und Integrative Medizin, **Artztezeitschrift fur Naturheilverfahren**, v.49, n.11-12, p. 38-43, 2008.

SCHWEDT, T.J.; KRAUSS, M.J.; FREY, K.; GEREAU, R.W. 4th. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. **Cephalalgia**. v.31, n.1, p.6-12, 2010.

SHAIK, M.M.; HASSAN, N.B.; TAN, H.L.; GAN, S.H. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia. **Biomed Res Int** , p.1-9, 2015.

SILBERSTEIN, S. D.; ROSENBERG, J. Multispeciality consensus on diagnosis and treatment of headache. **Neurology**, New York, v. 54, p. 1553, 2000.

SILBERSTEIN, S.D.; DODICK, D.W.; AURORA, S.K.; DIENER, H.C.; DEGRYSE, R.E.; LIPTON, R.B. et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.86, n.9, p.996-1001, 2015.

SILVÉRIO, S.L. **Analgesia por Acupuntura**. 2 ed. Curitiba: Omnipax, 2013. 168 p.

SJÖSTRAND, C.; SAVIC, I.; LAUDON-MEYER, E.; HILLERT, L.; LODIN, K.; WALDENLIND, E. Migraine and olfactory stimuli. **Current Pain and Headache Reports**. v.14, p.244-251, 2010.

SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS. Subcomitê de classificação das cefaleias. **Classificação internacional das cefaleias**. 2.ed. Tradução Sociedade Brasileira de Cefaleias. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2004.

STEINER, T.J.; STOVNER, L.J.; VOS, T. et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? **J Headache Pain**. v.19, n.17, 2018.

- STEWART, W.F.; LIPTON, R.B.; WHYTE, J.; DOWSON, A.; KOLODNER, K.; LIBERMAN, J.N. et al. An international study to assess reliability of the migraine disability assessment (MIDAS) score. **Neurology**. v.53, p.988-994, 1999.
- STEWART, W.F.; LIPTON, R.B.; DOWSON, A.J.; SAWYER, J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS): Questionnaire to assess headache-related disability. **Neurology**. v.56, n.6, Suppl.1, p.S20-28, 2001.
- STEWART, W.F.; LIPTON, R.B.; KOLODNER, K. Migraine disability assessment (MIDAS) score: Relation to headache frequency, pain intensity, and headache symptoms. **Headache**. v.43, p.258-265, 2003.
- STEWART, W.F.; LIPTON, R.B.; KOLODNER, K.; LIBERMAN, J.; SAWYER, J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. **Cephalalgia**. v.19, p.107-114, 1999.
- STEWART, W.; WOOD, C.; REED, M.; ROY, J.; LIPTON, R. Cumulative Lifetime Migraine Incidence in Women and Men. **Cephalalgia**, v.28, n.11, p.1170-1178, 2008.
- TABATABAI, R.R.; SWADRON, S.P. Headache in the emergency department: avoiding misdiagnosis of dangerous secondary causes. **Emerg Med Clin North Am**. v.34, n.4, p.695-716, 2016.
- TAKELE, G.M.; TEKLE, H.R.; MARTELLETTI, P. Prevalence and burden of primary headache in Akaki textile mill workers, Ethiopia. **J Headache Pain**. v.9, p.119-128, 2008.
- TAO, H. et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Headache and Pain**. v.19, n.42, p.1-10, 2018.
- TEPPER, S.J. Medication-overuse headache. **Continuum (Minneapolis)**. v.18, n.4, p.807-822, 2012.
- THUNSHELLE, C.; HAMBLIN, M.R. Transcranial Low-Level Laser (Light) Therapy for Brain Injury. **Photomed Laser Surg**. v.34, n.12, p.587-598, 2016.
- TIMOFEYEV, V.T.; PORYADIN, G.V.; GOLOVIZNIN, M.V. Laser irradiation as a potential pathogenetic method for immunocorrection for rheumatoid arthritis. **Pathophysiology**. v.8, p.35-40, 2001.
- TRAJANO, L.A.S.N. et al. Low-level infrared laser modulates muscle repair and chromosome stabilization genes in myoblasts. **Lasers Med Sci**. v.31, n.6, p.1161-1167, 2016.

- TZOURIO, C. et. al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. **BMJ**, London, v. 310, p. 830- 833, apr 1995.
- VIANA, M.; TRONVIK, E.A.; DO, T.P.; ZECCA, C.; HOUGAARD, A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. **The Journal of Headache and Pain**, v.20, n.1, p.64-70, 2019.
- WANG, S.J.; WANG, P.J.; FUH, J.L.; PENG, K.P., NQ K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: A clinic-based study in Taiwan. **Cephalalgia**. v.33, n.3, p.171-181, 2013.
- WEBER, M. The intravenous laser blood irradiation: introduction of a new therapy. **Lasers in Medicine, Science and Praxis**: Z. Simunovic, p.664-706, Zrinski Printery Publishing House, Cakovec, Croatia, 2009.
- WEBER, M.H.; FUßGÄNGER–MAY, T.; WOLF, T. **The intravenous laser blood irradiation**: introduction of a new therapy. Dt. Ztschr. F. Akup. v.50, p.12-23, 2007.
- WELCH, K.M. The therapeutics of migraine. **Current Opinion in Neurology and Neurosurgery**. v.6, n.2, p.264-269, 1993.
- WILLKE, R.J.; BURKE, L.B.; ERICKSON, P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. **Control Clin Trials**. v.25, n.6, p.535-552, 2004.
- WIRZ-RIDOLFI, A. Comparison between intravenous and various types of transcutaneous laser blood irradiation. **The Internet Journal of Laserneedle Medicine**, v.3, art.1, n.1, 2013.
- WHO (WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER). **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. v.916, p.1-149, 2003.
- WÖBER, C.; BRANNATH, W.; SCHMIDT, K.; KAPITAN, M.; RUDEL, E.; WESSELY, P.; WÖBER-BINGÖL, C.; PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. **Cephalalgia**. v.27, n.4, p.304-314, 2007.
- WOLMAN, B.B. **Dictionary of behavioural science**. Academic Press, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Headache disorders**. Fact sheet. [online]. Geneva: WHO; 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Headache disorders**. Fact sheet. [online]. Geneva: WHO; 2016.

- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Headache disorders**. Fact sheet. [online]. Geneva: WHO, 2017.
- YUAN, H.; SILBERSTEIN, S.D. Histamine and Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v.58, n.1, p.184-193, 2017.
- YÜCEL, M.; KOTAN, D.; GUROL ÇİFTÇİ, G.; ÇİFTÇİ, I.H.; CİCRİKLAR, H.I. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. v. 20, p.930-936, 2016.
- ZANCHIN, G.; DAINESE, F.; TRUCCO, M.; MAINARDI, F.; MAMPRESO, E.; MAGGIONI, F. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. **Cephalalgia**. v.27, n.9, p.1061-1068, 2007.
- ZHANG, X.; LEVY, D.; NOSEDA, R.; KAINZ, V.; JAKUBOWSKI, M.; BURSTEIN, R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications to migraine with aura. **J Neurosci**. v.30, p.8807-8814, 2010.
- ZHANG, X.; LEVY, D.; KAINZ, V.; NOSEDA, R.; JAKUBOWSKI, M.; BURSTEIN, R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. **Ann Neurol**. v.69, p.855-865, 2011.
- ZIEGLER, D.K.; HURWITZ, A.; HASSANEIN, R.S.; KODANAZ, H.A.; PRESKORN, S.H.; MASON, J. Migraine Prophylaxis: a comparison of Propranolol and Amitriptyline. **Arch Neurol**. v.44, n.5,p.486-489, 1987.

ANEXO A**QUESTIONÁRIO DE PRÉ-AVALIAÇÃO (TRIAGEM)**

Olá! Agradecemos seu contato e interesse em nosso estudo!

Somos um grupo de pesquisa em dor de cabeça e temos diferentes estudos em andamento. Portanto, para triagem dos voluntários, necessitamos que você responda com a maior sinceridade possível os seguintes tópicos:

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Telefone (s) para contato: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Você dor de cabeça há quantos anos? _____

Já passou com o neurologista? Sim () Não ()

Já tem o diagnóstico de enxaqueca? Sim () Não ()

Está fazendo tratamento com remédio? Sim () Não ()

Se sim, quais remédios e doses? _____

No último mês, quantos dias de dor de cabeça você teve? _____

Sentiu-se nauseada (o), com enjoos, enquanto estava com dor de cabeça?

Sim () Não ()

A luz o incomoda (luz do sol, luz artificial)? Sim () Não ()

O som, barulho, pessoas conversando, o incomoda? Sim () Não ()

O cheiro de algo, como um perfume, o incomoda? Sim () Não ()

As suas dores de cabeça limitam a sua capacidade de trabalhar, estudar, ou fazer o que precisa fazer? Sim () Não ()

A sua dor de cabeça é latejante, pulsa como um coração? Sim () Não ()

Você tem dor no pescoço (nuca)? Sim () Não ()

Sua dor no pescoço piora com a dor de cabeça? Sim () Não ()

Você tem tontura? Sim () Não ()

Você tem ou já teve alguma dessas doenças?

<input type="checkbox"/> Câncer	<input type="checkbox"/> Artrite
<input type="checkbox"/> AVC (derrame)	<input type="checkbox"/> Hérnia de disco no pescoço
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Ansiedade
<input type="checkbox"/> Hipertensão (pressão alta)	<input type="checkbox"/> Depressão
<input type="checkbox"/> Fibromialgia	<input type="checkbox"/> Síndrome do Pânico

Outros: _____

Para a realização deste estudo, precisamos que você possua disponibilidade de tempo. Você possui flexibilidade em seu horário para avaliações e tratamento durante a semana?

Sim () Não ()

Sugestão do melhor dia e horário para você durante a semana (manhã e tarde):

Agradecemos sua participação inicial!

ANEXO B

PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DA MIGRÂNEA

Nome: _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Profissão: _____ Instrução () 1 grau completo () 1 grau
incompleto () 2 grau completo () 2 grau incompleto () 3 grau completo
() 3 grau incompleto () Especialização () Mestrado () Doutorado

CEFALÉIA: () Tem () Já teve () Nunca teve () Por crise () Por salvas
() Contínua () Durante febre () Após ing. Álcool () Após TCE
() Outro: _____

Idade inicial da Cefaléia: _____

PRÓDROMOS: () Depressão () Irritabilidade () Dificuldade Raciocínio
() Clareza Mental () Anorexia () Bulimia () Insônia () Sonolência
() Diminuição Diurese () Outros: _____

SINTOMAS INICIAIS: () Dor () Manifestação Visual () Vertigem
() Acufenos () Ataxia () Disfasia () Disartria () Parestesia () Desmaios
() Outros _____

DOR: () Início insidioso () Subagudo () Agudo () Leva tempo p/atingir o
máximo

Caráter: () Pulsátil () Surda () Constrictiva () Tenebrante

Topografia: () Unilateral D () Unilateral E () Bilateral () Difusa

Variável: () > do lado D () > do lado E () Localizada: _____

() Numa mesma crise () Em crises diferentes

OCORRÊNCIA DAS CRISES: () Manhã () Tarde () Noite

FREQUÊNCIA DAS CRISES (semanas ou mês) _____

DURAÇÃO DO PERÍODO (minutos ou horas): _____

Salvas _____

Intensidade: () leve () moderada () intensa

SINTOMAS ACOMPANHANTES: () Náuseas () Vômitos () Palidez () Suores

() Fotofobia () Turvação visual () Outros: _____

ANOVLATÓRIO

() Piora: Intensidade: _____ frequência: _____ Indiferente: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Anorexia perinatal () Convulsão febril () TCE () Distúrbios de escolaridade

() Distúrbios da conduta () Enjôos em viagens () Dor abdominal

() Vômitos cíclicos () Vertigem paroxística () Taquicardia paroxística

() Febre inexplicada () Sonambulismo () Pavor noturno () Enurese noturna

() Lipotimia () Epilepsia () Outros: _____

ESTÁ FAZENDO USO DE QUAIS MEDICAMENTOS/DOSE:

ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS: _____

Tabela 4: Locais da Dor/Dias (Anotar com um X os locais da dor na cabeça)

Locais da dor/ Dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	
Direita																																
Esquerda																																
Dois lados																																
Frente																																
Nuca																																



Anote outros fatores que podem ter influenciado sua dor de cabeça e os dias de sua ocorrência: _____

Dias e Medicamentos usados nos períodos com cefaleia:

Dias sem cefaleia: _____

Fonte: Adaptado do material revisado pela dra. Célia Roester, CRM SP 37.949 – Neurologista
– Membro da Academia Brasileira de Neurologia – Membro e Diretora da Sociedade Brasileira
de Cefaleia

ANEXO D

MIDAS - MIGRAINE DISABILITY ASSESSMENT PROGRAM

Questionário de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca

Instruções: Por favor, responda as seguintes questões sobre **TODAS** as dores de cabeça que você tenha tido durante **os últimos três meses**. Escreva sua resposta no espaço ao lado de cada questão. Escreva zero se você não teve aquela atividade **durante os últimos três meses**.

Lembre-se de considerar os últimos 90 dias consecutivos.

1. Quantos dias de trabalho ou de escola você perdeu nos últimos três meses por causa de suas dores de cabeça?	
2. Em quantos dias dos últimos três meses você observou que seu rendimento no trabalho ou na escola estava reduzido pela metade ou mais, devido às suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 1, onde dia de trabalho ou de aula foi perdido).	
3. Em quantos dias dos últimos três meses você não foi capaz de executar o trabalho de casa por causa de suas dores de cabeça?	
4. Em quantos dias dos últimos três meses seu rendimento no trabalho de casa foi reduzido pela metade ou mais devido as suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 3, onde você não pôde fazer o trabalho de casa).	
5. Em quantos dias dos últimos três meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de lazer por causa das suas dores de cabeça?	
5A. Em quantos dias dos últimos três meses você teve dor de cabeça? (Se a dor durou mais que um dia, conte cada um dos dias).	
5B. Em uma escala de 0 - 10, em média qual a intensidade da dor destas dores de cabeça? (0 = nenhuma dor; 10 = dor máxima possível).	

ANEXO E

12- ITEM ALLODYNIA SYMPTOM CHECKLIST (ASC-12) – VERSÃO BRASILEIRA

12- item Allodynia Symptom Checklist (ASC-12) - versão brasileira

Nome: _____

RG.: _____

Data: ____/____/____

1. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao pentear ou escovar seu cabelo?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
2. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao prender seu cabelo (por exemplo, rabo de cavalo)?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
3. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao fazer a barba?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
4. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao usar óculos?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
5. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao usar lentes de contato?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
6. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao usar brincos?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
7. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao usar colar?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
8. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao usar roupas justas?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
9. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao tomar banho (por exemplo, quando a água do chuveiro cai no seu rosto)?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
10. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao apoiar seu rosto ou cabeça em um travesseiro ou almofada?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
11. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao se expor ao calor (por exemplo, cozinhar, lavar seu rosto com água quente)?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
12. Durante sua dor de cabeça mais forte, você sente incômodo ao se expor ao frio (por exemplo, usar uma bolsa de gelo, lavar seu rosto com água fria)?	() Essa situação não se aplica a mim	() Não, nunca	() Raramente	() Às vezes sim, Às vezes não	() A maior parte das vezes
Pontuação total					
Soma de todas as pontuações					

ANEXO F

ESCALA DE IMPRESSÃO GLOBAL DA MUDANÇA PARA PACIENTES (PGIC)

Nome: _____

Data: _____

Desde o início do seu tratamento aqui, como você poderia descrever as mudanças (se tiver alguma) nas limitações da sua atividade, sintomas, emoções e na sua qualidade de vida total, relacionada com sua dor de cabeça.

Marque apenas um quadrado:

Nenhuma mudança (ou sua condição piorou).	1
Quase o mesmo, praticamente não mudou nada.	2
Uma pequena melhora, mas sem mudanças perceptíveis.	3
Um pouco melhor, mas a mudança não fez nenhuma diferença.	4
Moderadamente melhor, e uma mudança leve, mas perceptível.	5
Melhor, uma melhora que definitivamente fez uma diferença.	6
Uma grande melhora, uma melhora considerável que fez toda a diferença.	7

Por favor, circule o número abaixo que marque seu grau de satisfação desde o início do seu tratamento neste estudo.

Muito pior	Melhor	Muito melhor
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		

Assinatura do paciente: _____

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto: Estudo Clínico Duplo-cego, Cruzado e Randomizado sobre os Efeitos Analgésicos na Migrânea por Irradiação Transcutânea na Artéria Radial com o Laser de 660 nm

Pesquisadora Responsável: Ana Heloisa Gomes

Nome do participante:

Idade:..... R.G.:

Endereço e telefone:

.....

Eu estou sendo convidado (a) para participar, como voluntário, do projeto de pesquisa “Estudo Clínico Duplo-cego, Cruzado e Randomizado sobre os Efeitos Analgésicos na Migrânea por Irradiação Transcutânea na Artéria Radial com o Laser de 660 nm”, de responsabilidade da pesquisadora Ana Heloisa Gomes.

Leia cuidadosamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que consta em duas vias. Uma via pertence a mim e a outra, à pesquisadora responsável. Em caso de recusa eu não sofrerei não sofrerei nenhuma penalidade.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos da irradiação transcutânea com o Laser de 660 nm na migrânea.
2. Para participar dessa pesquisa, primeiramente entrei em contato com um membro da equipe e respondi um questionário simples de pré-avaliação, que foi analisado e validou a minha participação. Após essa triagem, em um encontro agendado, os procedimentos da pesquisa foram explicados e foi assinado esse documento (TCLE). Nesse encontro será agendada, aleatoriamente, a consulta com um dos dois neurologistas da equipe nos locais em que eles atendem na cidade de Araraquara –

SP e região. O neurologista responsável pela minha avaliação e acompanhamento durante o período de participação no estudo irá fazer o diagnóstico do tipo de migrânea que possuo, irá me orientar sobre os cuidados que deverei ter para evitar as minhas crises e esclarecerá as minhas dúvidas sobre o meu quadro de dor. Tanto a consulta quanto o acompanhamento médico serão gratuitos durante todo o período de execução do protocolo e período pós-protocolo (de acordo com análise da equipe). Após a consulta médica deverei preencher duas fichas de avaliação do meu quadro de migrânea (Questionário de Avaliação de Incapacidade por Enxaqueca e 12- Item Allodynia Symptom Checklist (ASC 12) – Versão Brasileira) e farei o preenchimento, durante todo o período de participação no estudo (5 meses), do Diário de Dor. Ficou claro para mim que tenho o direito de recusar-me a responder qualquer pergunta que me cause constrangimento.

No primeiro mês, após a consulta médica, deverei preencher em casa o Diário de Dor. No segundo mês, será realizado o tratamento na Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA, na cidade de Araraquara – SP. No primeiro dia de tratamento serão utilizados os valores do meu peso e altura (previamente verificados no primeiro encontro) para calcular o meu IMC. Uma coleta sanguínea será realizada por um profissional habilitado, seguindo todos os parâmetros de segurança necessários. Eu serei posicionado sentado ou deitado (de acordo com minha preferência) e a pulseira do aparelho ILIB será posicionada no meu pulso direito ou esquerdo e o mesmo será conectado. Eu deverei fazer uso de um óculos de proteção que proteja a minha visão ao local de irradiação. O tempo de duração da sessão será calculado de acordo com o valor do meu IMC, ou seja, se meu IMC apresentar como valor 25, eu receberei 25 minutos de aplicação do tratamento. Eu não sentirei nada com a aplicação do ILIB. Durante todo o mês ocorrerão 8 sessões de tratamento, 2x por semana, previamente agendadas conforme minha disponibilidade. Fui informado que existirão dois grupos de tratamento (Grupo A e Grupo B), nos quais serei selecionado aleatoriamente. Na etapa 1 (segundo mês), por exemplo, o Grupo A receberá o tratamento com ILIB, enquanto o grupo B receberá o tratamento placebo (tratamento sem propriedades terapêuticas). Já na etapa 2 (quarto mês) ocorrerá o contrário, ou seja, enquanto o Grupo A irá receberá o tratamento placebo, o Grupo B receberá o tratamento com o ILIB. Ficou claro para mim que não serei informado em qual das etapas (momento) estarei recebendo o tratamento com ILIB ou o tratamento placebo, porém serei submetido aos mesmos procedimentos gerais de avaliação e tratamento.

No terceiro mês não receberei tratamento e continuarei preenchendo em casa o Diário de Dor.

No quarto mês será iniciado novo ciclo de terapia e novamente será realizada uma coleta sanguínea no primeiro e último dia de tratamento. Porém, se na etapa 1 (segundo mês) eu recebi o tratamento com ILIB, na etapa 2 (terceiro mês) eu receberei o tratamento placebo ou vice-versa. No entanto, eu não serei informado o que recebi em cada etapa durante todo o ciclo de avaliação e tratamento.

No quinto mês não receberei tratamento e continuarei preenchendo em casa o Diário de Dor.

Ao findar o quinto mês, em encontro agendado comigo, entregarei o Diário de Dor e serei orientado a preencher uma ficha (Escala de Impressão Global de Mudança para Pacientes) em que deverei apontar, desde o início do meu tratamento, quais mudanças eu percebi no meu quadro de dor cabeça após o tratamento com ILIB. Novamente ficou claro para mim que tenho o direito de recusar-me a responder qualquer pergunta que me cause constrangimento.

Após finalizado o protocolo da pesquisa, todo o meu prontuário e fichas de avaliação serão analisados por toda a equipe do estudo, estando sob sigilo para quaisquer outras pessoas que não façam parte da mesma.

Ao final do processo de avaliação e tratamento estabelecido pelo estudo, eu serei informado sobre o sucesso ou não de todo o protocolo a que fui submetido. Mediante o resultado dessa análise pelos pesquisadores eu poderei receber alta desse tratamento e se os resultados forem positivos, de acordo com a análise da equipe de pesquisa, eu poderei continuar recebendo a terapia pela pesquisadora ou por outros membros da equipe na Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA, de forma gratuita. Vale ressaltar que caso seja detectado algum efeito indesejado, como o aumento da intensidade e crises de migrânea durante o período de terapia, o tratamento será interrompido e eu serei avaliado, acompanhado e assistido pela equipe e médico que me avaliou até que obtenha melhora do quadro, sem qualquer custo.

3. Riscos e Benefícios:

Riscos a mim e aos demais participantes: Para realizar a medida adequada da verificação do peso, a balança digital passará previamente por um processo de calibração. Após essa análise, a balança será colocada em um local plano, firme e liso da sala de avaliação e não será deslocada para evitar interferências na calibração, o que pode alterar a verificação do peso. Eu serei orientado a utilizar

roupas leves e o horário de verificação do peso deverá ser aproximadamente o mesmo para as medidas realizadas. Serei auxiliado para subir descalço na balança para evitar quedas, devendo me manter ereto, com os pés juntos e com os membros superiores estendidos ao longo do corpo. Ao obter o valor, o peso será imediatamente anotado e informado a mim, e eu serei auxiliado a descer da balança para evitar quedas. Em seguida serei direcionado ao local da sala (sem rodapé) em que a fita métrica encontra-se aderida a uma parede, tendo a extensão de 2,00 m, dividida em centímetros e subdividida em milímetros e serei orientado a permanecer em pé, ereto, com os pés juntos, membros superiores ao longo do corpo e deverei manter a cabeça ereta, olhando para frente. O avaliador irá marcar o ponto exato do ápice da cabeça sobre a fita, e em seguida, irá anotar o valor na ficha de avaliação, informando o mesmo a mim. O índice de massa corpórea (IMC) será realizado pelo avaliador e será conferido por outro avaliador para evitar erros de cálculo. Durante a coleta sanguínea, eu poderei sofrer dor com a punção, hematoma no local, desconforto com a colocação do garrote, contaminação do local da punção ou troca da minha amostra de sangue pela de outra pessoa. Além disso, o profissional que irá realizar a coleta poderá se contaminar com a amostra coletada. Para minimizar ou eliminar esses riscos, serão adotadas técnicas de biossegurança, como utilização de cadeira de altura adequada para posicionamento do membro superior na maca, uso de álcool etílico 70% e algodão para antisepsia do local, garrote, agulha e seringa descartável, com sistema coletor à vácuo, tubos de ensaio com tampa, etiquetas para identificação das amostras, estante para colocação dos tubos e caixa térmica com gelox para armazenamento das amostras. O profissional fará uso de todos os EPIs como jaleco de manga longa, luvas de procedimento descartáveis, máscara, calça comprida e sapato fechado. O descarte do material perfurocortante será realizado em coletor específico para esses materiais. Em relação ao ILIB utilizado para o procedimento, a técnica de aplicação será feita por dois membros da equipe, previamente treinados e acompanhados pelos responsáveis, para evitar riscos aos aplicadores e a mim. Esse tipo de ILIB é aplicado por meio da colocação de uma pulseira específica que faz parte dos componentes do aparelho. Para evitar que essa pulseira fique apertada no meu pulso e me cause desconforto, eu serei orientado a retirar todos os acessórios que estiverem presentes no membro que receberá a terapia e serei questionado sobre o conforto. Um problema na aplicação do ILIB refere-se à reflexão e refração, pois se o feixe de luz atingir os olhos diretamente ou

por reflexão, ele atravessa o cristalino, que converge os feixes e os encaminha para um ponto da retina, concentrando energia o que pode produzir desde a formação de um ponto cego na retina até a destruição por queimadura de uma zona maior, levando à cegueira. Em razão da existência desse risco, o terapeuta e eu faremos uso, durante toda a sessão, de óculos de proteção específico para a utilização do equipamento e serei orientado a não olhar diretamente para o local em que o aparelho está fixado. Vale ressaltar que caso seja detectado algum efeito indesejado o tratamento será interrompido.

Benefícios a mim e aos demais participantes: Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para a possível descoberta de um tratamento eficaz para a migrânea, doença que atinge uma porcentagem considerável da população. Além disso, espera-se que a aplicação desse tipo de laser diminua meus ataques cefalálgicos (ataques de dor de cabeça), assim como os sintomas secundários, e, conseqüentemente, diminua os episódios incapacitantes.

4. A minha participação no estudo é de extrema importância, porém serei excluído do estudo se eu tiver 2 faltas consecutivas não justificadas às sessões de tratamento agendadas, deixar de preencher os Diários de Dor, se eu tiver que ser submetido à procedimentos cirúrgicos durante o tratamento ou 20 dias antes do início do estudo, se eu possuir outras condições primárias de cefaléia com 15 ou mais dias de dor por mês, se eu estiver usando opióides por mais de 10 dias nos 30 dias antes da triagem se eu for portador de doença sistêmica ou condição neurológica ou psiquiátrica, se eu relatar aumento da intensidade e crises de migrânea durante o período de tratamento.

5. Poderei deixar de participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem precisar justificar, e não sofrerei qualquer prejuízo ou penalidade.

6. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade, e se eu desejar terei livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Os resultados poderão ser divulgados em revistas médicas, de fisioterapeutas, de saúde, de biotecnologia, congressos ou outros eventos científicos sem que o meu nome seja citado em parte alguma.

7. Fui informado que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins de pesquisa.

8. Fui informado e estou ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação na pesquisa. Caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente avaliado pela equipe e, se necessário, encaminhado para todos os tratamentos adequados por conta dos pesquisadores.

9. Esse documento será apresentado em duas vias idênticas, com rubrica em todas as páginas e assinatura na última página, sendo que uma cópia ficará comigo e a outra cópia ficará com a pesquisadora.

10. Qualquer dúvida, pedimos a gentileza de entrar em contato com Ana Heloisa Gomes, pesquisadora responsável pela pesquisa, telefone: (16) 997170961, e-mail: anahelo@hotmail.com ou com Nivaldo Parizotto, telefone: (16) 993066800, e-mail: naparizotto@uniara.com.br ou Débora Bevilaqua Grossi, telefone: (16) 982241000, e-mail: deborabg@fmrp.usp.br e/ou Comitê de Ética em Pesquisa da Uniara, localizado na Rua Voluntários da Pátria nº 1309 no Centro da cidade de Araraquara-SP, telefone: 3301.7263, e-mail: comitedeetica@uniara.com.br.

Eu, _____,
RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Araraquara, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

APÊNDICE B

AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DA CLÍNICA-ESCOLA DE FISIOTERAPIA DA UNIARA

Prezado Prof. Me. Carlos Roberto Grazziano

Coordenador do Curso de Fisioterapia da UNIARA

A pesquisa intitulada “Estudo clínico duplo-cego, cruzado e randomizado sobre os efeitos analgésicos na migrânea por irradiação transcutânea na artéria radial com laser de 660 nm”, vinculada ao trabalho de doutorado de Ana Heloisa Gomes, do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da UNIARA, sob orientação do Prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto e coorientação da Profa. Dra. Debora Bevilaqua Grossi, tem como objetivo avaliar a possibilidade de alívio da dor migranosa com a utilização dessa terapia, por meio da análise do diário de dor dos pacientes quanto à frequência, duração e intensidade dos ataques cefalálgicos, quantidade de dias com e sem migrânea, além da avaliação de escalas de percepção global de mudança, ASC 12, incapacidade da dor de cabeça (HIT-MIDAS), estresse oxidativo (SOD, catalase, tióis) e nitrosativo (nitrito e nitrato).

Para coletar os dados (de avaliação física e coleta sanguínea) e para realizar as sessões de tratamento com o ILIB, durante o período do protocolo de pesquisa e após o término desse projeto, conforme exigência do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIARA, venho através desta, solicitar à V.Sa. autorização para disponibilizar uma sala da Clínica-Escola de Fisioterapia da UNIARA para realizar as avaliações e tratamentos, utilizando os recursos próprios, para atender ao protocolo do projeto durante o período de pesquisa e pós-pesquisa pela pesquisadora e equipe.

Informo que o referido projeto está em submissão para avaliação ética junto ao CEP da UNIARA e me comprometo a encaminhar a V.Sa. uma cópia do parecer ético após sua emissão.

Desde já me coloco à disposição para esclarecimentos de qualquer dúvida que possa surgir e antecipadamente agradeço sua colaboração.

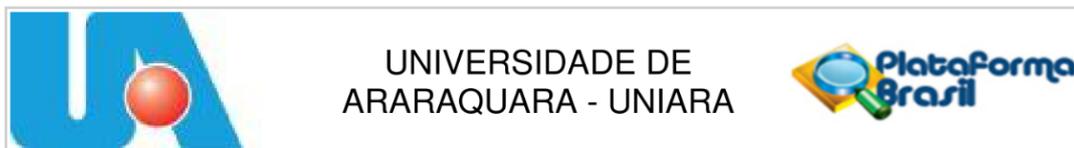
Ana Heloisa Gomes

Pesquisadora Responsável

De Acordo: _____

**Prof. Me. Carlos Roberto Grazziano (Coordenador do Curso de Fisioterapia da
UNIARA)**

Araraquara, 28 de agosto de 2018



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO DUPLO-CEGO, CRUZADO E RANDOMIZADO SOBRE OS EFEITOS ANALGÉSICOS NA MIGRÂNEA POR IRRADIAÇÃO TRANSCUTÂNEA NA ARTÉRIA RADIAL COM O LASER DE 660nm

Pesquisador: Ana Heloisa Gomes

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 87653418.2.0000.5383

Instituição Proponente: ASSOCIACAO SAO BENTO DE ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.943.978

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo randomizado, em dupla ocultação, cruzado, que objetiva verificar a eficácia da terapia laser em 50 participantes com diagnóstico médico de migrânea.

Será usado o Laser Vermelho Therapy ILIB, de 660nm e a irradiação será extracorpórea, transcutânea, não invasiva e indolor.

Os indivíduos elegíveis serão randomizados (1:1) para receber o tratamento com laser 2x/semana durante um mês, enquanto, consecutivamente, o outro grupo receberá dose placebo de laser. Após 30 dias de washout, os grupos serão cruzados.

Antes e após cada tratamento serão avaliadas as respostas da Escala de percepção global de mudança, frequência em dias, intensidade (escala de 0 a 3) e duração (em horas) da migrânea, realizadas por meio de questionários, e as variações do Estresse oxidativo e nitrosativo serão verificadas por meio de coletas sanguíneas antes e após cada etapa de tratamento.

Como a cefaleia pode ser produzida por alterações vasculares e a ILIB promove melhora do quadro inflamatório, tem efeito analgésico e reduz o estresse oxidativo e nitrosativo, acredita-se que a utilização desse tipo de terapia irá favorecer a diminuição da frequência, intensidade e duração da migrânea.

Objetivo da Pesquisa:

Os autores apontam como objetivo "Avaliar os efeitos da irradiação transcutânea com o Laser de

Endereço: Rua Voluntários da Pátria nº1309

Bairro: Centro

CEP: 14.801-320

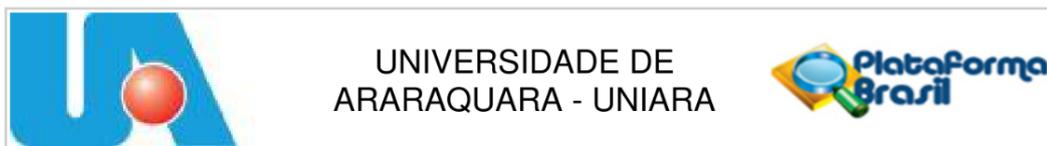
UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-7263

Fax: (16)3301-7144

E-mail: comitedeetica@uniara.com.br



Continuação do Parecer: 2.943.978

660nm na migrânea".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos apresentados pelos pesquisadores são: Para realizar a medida adequada da verificação do peso, a balança digital passará previamente por um processo de calibração. Após essa análise, a balança será colocada em um local plano, firme e liso da sala de avaliação e não será deslocada para evitar interferências na calibração, o que pode

alterar a verificação do peso. O paciente será orientado a utilizar roupas leves e o horário de verificação do peso deverá ser aproximadamente o mesmo para as medidas realizadas. O mesmo será auxiliado para subir descalço na balança para evitar quedas, devendo se manter ereto, com os pés juntos e com os membros superiores estendidos ao longo do corpo. Ao obter o valor, o peso será imediatamente anotado e informado ao paciente, para evitar o esquecimento e o paciente será auxiliado a descer da balança para evitar quedas. Em seguida ele será direcionado ao local da sala (sem rodapé) em que a fita métrica encontra-se aderida a uma parede, tendo a extensão de 2,00m, dividida em centímetros e subdividida em milímetros. O paciente será orientado a permanecer em pé, ereto, com os pés juntos, membros superiores ao longo do corpo e deverá manter a cabeça ereta, olhando para frente. O avaliador irá marcar o ponto exato do ápice da cabeça sobre a fita, e em seguida, irá anotar o valor na ficha de avaliação, informando o mesmo ao paciente. O índice de massa corpórea (IMC) será realizado pelo avaliador e será conferido por outro avaliador para evitar erros de cálculo. Durante a coleta sanguínea, o paciente poderá sofrer dor com a punção, hematoma no local, desconforto com a colocação do garrote, contaminação do local da punção ou troca da sua amostra de sangue pela de outra pessoa. Além disso, o profissional que irá realizar a coleta poderá se contaminar com a amostra coletada.

Para minimizar ou eliminar esses riscos, serão adotadas técnicas de biossegurança, como utilização de cadeira de altura adequada para posicionamento do membro superior na maca, uso de álcool etílico 70% e algodão para antisepsia do local, garrote, agulha e seringa descartável, com sistema coletor à vácuo, tubos de ensaio com tampa, etiquetas para identificação das amostras, estante para colocação dos tubos e caixa térmica com gelox para armazenamento das amostras. O profissional fará uso de todos os EPIs como jaleco de manga longa, luvas de procedimento descartáveis, máscara, calça comprida e sapato fechado. O descarte do material perfurocortante será realizado em coletor específico para esses materiais.

Em relação ao laser utilizado para o procedimento, a técnica de aplicação será feita por dois membros da equipe, previamente treinados e acompanhados pelos responsáveis, para evitar riscos aos aplicadores e aos pacientes.

Endereço: Rua Voluntários da Pátria nº1309
Bairro: Centro **CEP:** 14.801-320
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-7263 **Fax:** (16)3301-7144 **E-mail:** comitedeetica@uniara.com.br



UNIVERSIDADE DE
ARARAQUARA - UNIARA



Continuação do Parecer: 2.943.978

Esse tipo de laser é aplicado por meio da colocação de uma pulseira específica que faz parte dos componentes do aparelho. Para evitar que essa pulseira fique apertada no pulso do paciente e cause desconforto, o paciente será orientado a retirar todos os acessórios que estiverem presentes no membro que receberá a terapia e será questionado sobre o conforto. Um problema na aplicação do laser refere-se à reflexão e refração, pois se

o feixe de luz atingir os olhos diretamente ou por reflexão, ele atravessa o cristalino, que converge os feixes e os encaminha para um ponto da retina, concentrando energia o que pode produzir desde a formação de um ponto cego na retina até a destruição por queimadura de uma zona maior, levando à cegueira. Em razão da existência desse risco, o terapeuta e o paciente usarão durante toda a sessão óculos de proteção específico para a utilização do laser e serão orientados a não olhar diretamente para o local em que o aparelho está fixado. Vale ressaltar que caso seja detectado algum efeito indesejado o tratamento será interrompido.

Os benefícios aos participantes são: Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para a possível descoberta de um tratamento eficaz para a enxaqueca, doença que atinge uma porcentagem considerável da população. Além disso, como benefícios, espera-se que a aplicação desse tipo de laser diminua os ataques cefalálgicos (ataques de dor de cabeça), assim como os sintomas secundários, e, conseqüentemente, diminua os episódios incapacitantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta grande relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Sugerimos que os pesquisadores não excluam os resultados 'negativos' relacionados o tratamento, como relatos de aumento da intensidade e crises de enxaqueca. Entendemos que estes dados devam fazer parte dos resultados finais do trabalho, visto que podem apontar para um possível efeito clínico não esperado da terapia proposta, e assim, importante para as conclusões sobre a efetividade da técnica.

Recomenda-se que sigam os objetivos e a metodologia proposta neste projeto.

Endereço: Rua Voluntários da Pátria nº1309	CEP: 14.801-320
Bairro: Centro	
UF: SP	Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-7263	Fax: (16)3301-7144
	E-mail: comitedeetica@uniara.com.br



UNIVERSIDADE DE
ARARAQUARA - UNIARA



Continuação do Parecer: 2.943.978

Qualquer dúvida no decorrer do projeto este colegiado se coloca disposição e recomendamos que consulte a Resolução 466/12 CNS, (disponível no site do CEP) que seguimos para as análises éticas dos trabalhos endereçados a este CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a avaliação do projeto de pesquisa por este CEP o mesmo foi considerado APROVADO, estando desta forma adequado para ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Projeto de pesquisa encontra-se adequado e aprovado, de acordo com colegiado e com a Resolução 466/12 CNS. Qualquer alteração que venha ocorrer, em especial Eventos Adversos, pedimos a gentileza de informar este CEP por meio de Emenda e/ou Notificação, junto a Plataforma Brasil e, no decorrer do desenvolvimento da pesquisa solicitamos o encaminhamento do Relatório Parcial, e após a conclusão do mesmo o envio do Relatório Final, procedimentos esses de cunho obrigatório.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1045916.pdf	26/09/2018 07:57:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2.docx	26/09/2018 06:48:55	Ana Heloisa Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/09/2018 18:05:14	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA2.docx	30/08/2018 08:59:42	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto1.docx	30/08/2018 08:58:19	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Outros	Autorizacao2.jpg	28/08/2018 11:08:32	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Outros	Autorizacao1.jpg	28/08/2018 11:07:40	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	15/04/2018 09:39:42	Ana Heloisa Gomes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo.pdf	17/03/2018 17:49:20	Ana Heloisa Gomes	Aceito

Endereço: Rua Voluntários da Pátria nº1309

Bairro: Centro

CEP: 14.801-320

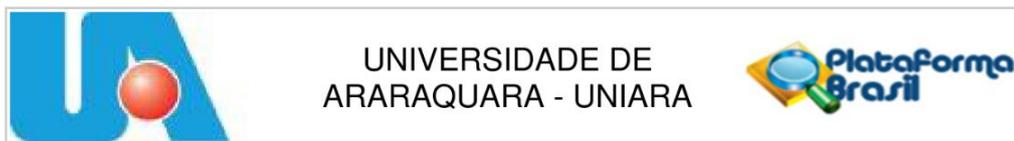
UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-7263

Fax: (16)3301-7144

E-mail: comitedeetica@uniara.com.br



Continuação do Parecer: 2.943.978

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 05 de Outubro de 2018

Assinado por:
Adilson César Abreu Bernardi
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Voluntários da Pátria nº1309
Bairro: Centro **CEP:** 14.801-320
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-7263 **Fax:** (16)3301-7144 **E-mail:** comitedeetica@uniara.com.br