

Estimulação elétrica transcutânea do nervo vago como tratamento da migrânea: revisão sistemática

Transcutaneous electrical stimulation of the vagus nerve as a migraine treatment: systematic review

Tania Gouvêa Thomaz¹, Andréa Carolle Mariane Amany Kouassi², Arthur dos Santos Leite Neiva Neves², Gisele Fernandes de Sena²

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240061-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Migrânea é um tipo de cefaleia primária cujo controle se faz principalmente por fármacos para tratamento da crise ou como profilaxia. Os efeitos adversos e o seu alto custo justificam a busca por opções de tratamento não farmacológicas. Existem evidências de que a estimulação elétrica do nervo vago (VNS) é capaz de modular estruturas relacionadas à fisiopatologia da migrânea. O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da VNS de forma transcutânea (tVNS) no tratamento agudo ou profilático da migrânea com e sem aura.

CONTEÚDO: Foi feita uma busca na base de dados Pubmed utilizando todos os descritores para estimulação do nervo vago e migrânea, sem limite temporal e com o filtro “ensaio clínico randomizado” (ECR). Essa estratégia de busca identificou, no final, sete artigos que foram lidos integralmente e submetidos a uma análise de qualidade através da ferramenta do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford.

Dos sete ECRs encontrados, 4 eram estudos de profilaxia e 3 de tratamento agudo.

CONCLUSÃO: Existe algum comprometimento da validade interna de todos os estudos. A profilaxia da migrânea com tVNS não apresentou benefícios relevantes que justifiquem seu uso, principalmente com um protocolo de pouca aderência. O tratamento agudo da migrânea com a tVNS se mostrou eficaz em parte dos pacientes e pode ser uma opção não farmacológica de tratamento. Esses resultados justificam a realização de novos ECRs, de modo que não restem dúvidas sobre a sua validade interna.

Descritores: Estimulação do nervo vago, Revisão, Transtornos de enxaqueca.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Migraine is a type of primary headache that is controlled mainly by drugs to treat the crisis or as prophylaxis. The side effects and high cost of the medication justify the search for non-pharmacological treatment options. There is evidence that electrical stimulation of the vagus nerve (VNS) is capable of modulating structures related to the pathophysiology of migraine. The objective of this review was to investigate the effectiveness of transcutaneous VNS (tVNS) in the acute or prophylactic treatment of migraine with and without aura.

CONTENTS: A search was carried out in the Pubmed database using all descriptors for vagus nerve stimulation and migraine, without time limit and with the filter “randomized clinical trial” (RCT). This search strategy ultimately identified 7 articles that were read in full and subjected to a quality analysis using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine tool. Of the 7 RCTs found, 4 were prophylaxis studies and 3 were acute treatment studies.

CONCLUSION: There is some compromise in the internal validity of all studies. Migraine prophylaxis with tVNS did not present relevant benefits that justify its use, especially with a protocol with poor adherence. Acute treatment of migraine with tVNS proved to be effective in some patients and may be a non-pharmacological treatment option. These results justify the carrying out of new RCTs where there are no doubts about their internal validity.

Keywords: Migraine disorders, Review, Vagus nerve stimulation.

Tania Gouvêa Thomaz – <https://orcid.org/0000-0003-2800-1729>;
Andréa Carolle Mariane Amany Kouassi – <https://orcid.org/0000-0003-3755-0551>;
Arthur dos Santos Leite Neiva Neves – <https://orcid.org/0000-0001-7973-5613>;
Gisele Fernandes de Sena – <https://orcid.org/0000-0002-4074-0164>.

1. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Niterói, RJ, Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense, Graduando do Curso de Medicina, Niterói, RJ, Brasil.

Apresentado em 03 de outubro de 2023.

Aceito para publicação em 04 de setembro de 2024.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- A tVNS traz a possibilidade de um tratamento não farmacológico para a migrânea com o potencial de redução dos efeitos adversos das abordagens terapêuticas atuais.
- Esta revisão também sumariza e discute questões relacionadas à fisiopatologia da migrânea.
- A análise crítica de cada artigo incluído nesta revisão expõe a dificuldade de interpretar os resultados apresentados à comunidade científica, em especial quando a pesquisa é feita em colaboração com a indústria produtora do equipamento em questão.

Editor associado responsável: Camila Squarzon Dale

<https://orcid.org/0000-0002-3421-7799>

Correspondência para:

Tania Gouvêa Thomaz

E-mail: tania_thomaz@id.uff.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

INTRODUÇÃO

A migrânea é um tipo de cefaleia primária que se apresenta de forma episódica ou crônica. Os sintomas se manifestam tipicamente por 4 a 72 horas e podem ser incapacitantes. A dor geralmente é unilateral, pulsátil, piora com o esforço e é acompanhada de sintomas como náuseas e sensibilidade à luz, som ou odores. As auras ocorrem em cerca de 25% dos pacientes, habitualmente logo antes do início da cefaleia. O diagnóstico é essencialmente clínico^{1,2}.

O tratamento da crise de migrânea, com e sem aura, é feito com triptanos, di-hidroergotamina, antieméticos e analgésicos diversos³. Os pacientes migranosos costumam aprender sobre as situações que se configuram como gatilho para uma crise e, por isso, as medidas de prevenção geralmente incluem modificações no estilo de vida. Segundo a Sociedade Brasileira de Cefaleia⁴, os pacientes que apresentam mais do que quatro dias de dor em um mês deveriam ser orientados a usar um fármaco profilático. Entre os fármacos com indicação de profilaxia da migrânea se encontram betabloqueadores, anticonvulsivantes e antidepressivos.

Apesar da vasta oferta de fármacos para o tratamento da crise e para o tratamento profilático, os pacientes migranosos podem passar longos períodos da vida sem um controle eficaz das suas crises de migrânea. Além disso, muitos pacientes gostariam de controlar as crises de migrânea sem o uso de fármacos profiláticos, muitos deles com efeitos adversos importantes. Estes fatores justificam a busca por terapias não farmacológicas para o tratamento agudo e profilático da migrânea⁵.

A fisiopatologia da migrânea evoluiu de uma teoria vascular para uma teoria de desordem do processamento sensorial, se apresentando assim como uma doença neurológica com caráter hereditário. A etiologia da dor migranosa é compreendida pela sensibilização dos neurônios de 1ª ordem do gânglio trigeminal. O comportamento cíclico das crises de migrânea e a presença de sintomas vegetativos sugere o envolvimento do hipotálamo na fisiopatologia da migrânea. Ainda que esta não esteja totalmente esclarecida, diversos estudos demonstraram o envolvimento do hipotálamo na fisiopatologia da migrânea em estudos de imagem em humanos e em estudos de registro eletrofisiológico em roedores⁶⁻⁸.

Por outro lado, a estimulação elétrica do nervo vago (VNS) surgiu no final do século XIX a partir das observações do neurologista americano James Corning. Naquela época as crises convulsivas eram atribuídas a um distúrbio do fluxo sanguíneo cerebral⁹. Corning publicou diversos relatos de que a massagem e/ou compressão da artéria carótida na região do pescoço era capaz de abortar a crise convulsiva de alguns pacientes. Foi o próprio Corning quem relacionou a compressão da artéria carótida com a estimulação do nervo vago e, baseado nesta hipótese, criou o “garfo de Corning”. Além da compressão mecânica, Corning acrescentou uma estimulação elétrica ao seu equipamento, criando assim o primeiro mecanismo de estimulação transcutânea do nervo vago (tVNS)¹⁰. Os resultados da nova técnica de Corning não foram encorajadores e a técnica permaneceu esquecida por aproximadamente meio século.

A partir de 1950, surgiram diversos modelos animais de VNS, baseados na técnica de Corning. Esses modelos trouxeram evidências sobre a ação da estimulação vagal na atividade cortical analisada pelo eletroencefalograma e, conseqüentemente, na atividade epiléptica.

Os estudos em humanos se iniciaram na década de 1990 e já em 1997 a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de um dispositivo de estimulação vagal implantado cirurgicamente. A indicação de uso era restrita à epilepsia refratária e à depressão crônica resistente a tratamento.

A explicação racional para o uso dessa técnica é a de que a estimulação das fibras aferentes do nervo vago alcança estruturas como o núcleo espinal do nervo trigêmeo e, principalmente, o núcleo do trato solitário (NTS). Esse, por sua vez, se conecta com diversas estruturas, entre elas núcleos da rafe, *locus ceruleus*, amígdala, hipotálamo, tálamo e córtex orbitofrontal¹¹⁻¹³; dessa forma sendo capaz de modular a atividade elétrica cortical, impedindo a sincronização excessiva encontrada nas crises convulsivas de diferentes etiologias.

A aprovação do uso do dispositivo de VNS implantado cirurgicamente impulsionou estudos do uso da técnica para outras indicações, além de epilepsia e depressão refratária, em especial para a analgesia. Um estudo de referência¹⁴ foi o primeiro a demonstrar que a estimulação do nervo vago era capaz de suprimir a dor provocada experimentalmente em pacientes epilépticos usando o procedimento. Com o aumento do número de pacientes epilépticos usando a VNS, foi possível observar que alguns pacientes epilépticos, e ao mesmo tempo migranosos, diminuíam significativamente a frequência e intensidade das suas crises de migrânea¹⁵.

Esses estudos influenciaram o posicionamento sobre a neuromodulação nas cefaleias crônicas da Federação Europeia de Cefaleia (*European Headache Federation*), anunciado em 2013. Esse posicionamento considerou que a ativação dos aferentes vagais tem potencial para inibir a transmissão nociceptiva espinal e do complexo trigeminal do tronco encefálico, podendo ser utilizada como tratamento profilático e da crise de migrânea. No entanto, foi enfatizada a necessidade da realização de ensaios clínicos randomizados (ECRs), já que toda evidência existente na época era oriunda dos estudos com VNS implantada cirurgicamente em pacientes epilépticos⁵.

A dificuldade de realização de ECRs dedicados exclusivamente à eficácia da VNS no tratamento das cefaleias se dava principalmente pelo fato do procedimento ser invasivo. Assim sendo, havia um grande interesse em simplificar o procedimento e retomar a técnica original de Corning com uma VNS não invasiva.

Na transição dos séculos XX e XXI surgiu o primeiro dispositivo contemporâneo de tVNS, o Nemos® (Cerbomed GmbH; Erlangen, Alemanha). Através de um estímulo elétrico de intensidade inferior ao limiar de dor, é possível estimular áreas da pele no território do nervo vago, por exemplo a orelha. Esse tipo de estimulação se mostrou capaz de produzir o mesmo padrão de atividade cortical produzido pela VNS invasiva em pacientes epilépticos. Quase simultaneamente surgiu outro dispositivo de tVNS que, utilizando o mesmo conceito da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), aplica o estímulo elétrico abaixo do limiar da dor, sobre o trajeto do nervo vago através do pescoço. O gammaCore® (gammaCore; electroCore LLC; Basking Ridge, NJ, USA) é um dispositivo de tVNS portátil que estimula o nervo vago carotídeo¹⁰. Estudos preliminares não randomizados mostraram resultados promissores do uso desses dispositivos na profilaxia de diversos tipos de cefaleia¹⁶⁻¹⁹.

O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da tVNS no tratamento agudo ou profilático da migrânea com e sem aura através da análise crítica dos ECRs encontrados na literatura.

CONTEÚDO

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e recebeu o código/número CRD 42024510173. Esta revisão foi elaborada para responder a seguinte questão: a tVNS é eficaz no tratamento agudo ou profilático da migrânea com e sem aura? Esta revisão foi formatada como síntese narrativa e desenvolvida de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁰.

Estratégia de pesquisa

Esta revisão foi realizada em março de 2024 por meio de consultas à base de dados bibliográficos *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/Pubmed). A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores: “((*Vagus OR Vagal*) AND (*Nerve Stimul* OR Stimul**)) OR *Transcutaneous Nerve Stimul* OR Transcutaneous Electric Nerve Stimul**) AND (*Migraine OR Migraine Headache OR Migraine Disorder* OR Disorders, Migraine*) NOT (*occipital OR supraorbital*)”. Foi utilizado o filtro “Ensaio clínico randomizado” sem limitação temporal.

Elegibilidade

O principal interesse desta pesquisa foi identificar ECRs que utilizassem a tVNS para o tratamento agudo de uma crise de migrânea ou para o tratamento profilático da migrânea. Não houve nenhuma restrição quanto à população estudada, podendo incluir homens e mulheres de qualquer faixa etária. Como existem várias formas de estimulação elétrica para tratamento e profilaxia da migrânea, houve especial atenção para que a estratégia de busca excluísse os ECRs que utilizavam a estimulação de nervos que não fossem o nervo vago.

Coleta de dados e variáveis de interesse

Todos os pesquisadores foram responsáveis pela seleção dos estudos e coleta de dados. Foi elaborado um formulário para registro dos dados, considerando as principais características do estudo e as questões de interesse. Três pesquisadores buscaram consenso na inclusão ou exclusão de um estudo. Nos casos em que não houve consenso sobre a inclusão de um estudo, o quarto e mais experiente pesquisador analisou o estudo e tomou a decisão sobre sua inclusão ou não. Os dados extraídos incluíram: (i) características da publicação (autor, ano, país, classificação do estudo); (ii) estudos que atenderam ao PICO formulado, que foi: População – pacientes com migrânea com ou sem aura, classificados segundo os critérios da *The International Classification of Headache Disorders*; Intervenção – estimulação elétrica transcutânea do nervo vago; Controle – estímulo SHAM ou estímulo com frequência diferente da intervenção; Desfechos – abolição ou diminuição da dor em estudos de tratamento da crise de migrânea, contagem do número de dias com dor em um mês para os estudos de profilaxia da migrânea.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A qualidade dos estudos foi avaliada pelos quatro pesquisadores através da ferramenta elaborada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (Oxford Center for Evidence-Based Medicine)²¹.

Aspectos éticos

Este trabalho seguiu as recomendações para pesquisas envolvendo seres humanos e foi dispensado de avaliação do comitê de ética em pesquisa por se tratar de pesquisa realizada exclusivamente com textos recuperados da literatura científica.

RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 27 registros, sem artigos duplicados. A triagem por leitura de títulos e resumos resultou na exclusão de 20 artigos por fugirem do assunto de interesse ou não atenderem ao desenho do estudo, restando sete que foram lidos integralmente (Figura 1).

Apesar da consistência dos termos de busca e filtros utilizados, foram encontrados apenas 7 ECRs, 4 deles voltados para o tratamento profilático e 3 voltados para o tratamento agudo (Tabela 1).

Os sete ECRs foram submetidos a uma análise de qualidade através da ferramenta de análise crítica elaborada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford²¹ (tabela 2). A análise pormenorizada da metodologia e dos resultados encontrados nos sete ECRs se mostrou extremamente difícil, já que vários resultados não foram apresentados nos trabalhos originais e sim através dos sites de cadastro de pesquisa clínica. Para cada um dos ECRs, foram avaliados todos os itens da ferramenta.

Dos quatro ECRs voltados para a profilaxia da migrânea, todos consideraram como desfechos principais o número de dias com dor de cabeça/mês e alcançar 50% de redução nos dias com dor de cabeça/mês. Quando os pacientes alcançavam 50% de redução nos dias de dor, eles eram chamados de “respondedores”. Essa última variável, no entanto, foi dada como desfecho secundário e nem sempre os resultados foram apresentados. Dois estudos também avaliaram questionários preenchidos pelos pacientes sobre o grau de incapacidade e o impacto provocado pela migrânea ao longo do estudo e nem sempre apresentaram os resultados.

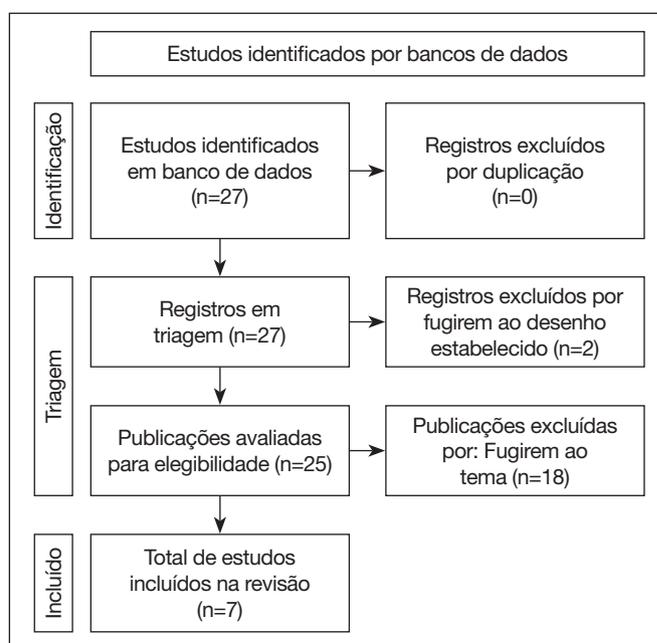


Figura 1. Estudos identificados nas bases de dados

Tabela 1. Relação dos estudos clínicos randomizados resultantes do levantamento bibliográfico

Tratamento profilático					
Autores	População	Intervenção	Controle	Desfechos	Resultados
Straube et al. ²²	40 adultos com migrânea crônica com e sem aura	Estímulo auricular 4 horas de estimulação diária a 25 Hz por 12 semanas Nemos®	Estímulo auricular 4 horas de estimulação diária a 1 Hz por 12 semanas Nemos®	# diminuição do nº de dias de dor de cabeça # respondedor ou não (diminuição de 50% nos dias de dor) # MIDAS # HIT 6	Análise PP e ITT # O grupo controle teve uma redução de 7 dias de dor em um mês; enquanto o grupo intervenção teve uma diminuição de 3,3 dias em um mês* # Pacientes respondedores: Controle – 29,4 % Intervenção – 13,3 % #MIDAS - melhora o escore em comparação com o início do estudo em ambos os grupos intervenção e controle #HIT 6 - melhora o score em comparação com o início do estudo em ambos os grupos intervenção e controle
Silberstein et al. ²³	51 adultos com migrânea crônica com e sem aura. 27 pacientes completaram os 8 meses de estudo	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, 25 Hz, 3x por dia, por até 8 meses Gamma Core®	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, SHAM, 3x por dia, por até 8 meses Gamma Core®	# diminuição do nº de dias de dor de cabeça # uso de fármaco de resgate	Análise PP e ITT # Após 2 meses de uso, redução de 1,4 dias de dor. # Após 4 meses de uso, redução de 2,4 dias de dor. (open-label) # Após 6 meses de uso, redução de 2,8 dias de dor. (open-label) # Após 8 meses de uso, redução de 3,6 dias de dor. (open-label) * # Não se alterou ao longo de todo o estudo em ambos os grupos
Diener et al. ²⁴	341 adultos com migrânea com e sem aura (estudo multicêntrico)	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, 25 Hz, 3x por dia, por até 9 meses. Gamma Core®-Sapphire	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, SHAM, 3x por dia Gamma Core®-Sapphire	#diminuição do nº de dias de migrânea # respondedor ou não (diminuição de 50% nos dias de dor)	Análise ITT # Após 3 meses de uso, redução de 2,26 dias de dor. # Após 3 meses de uso, redução de 2,27 dias de dor * (mITT) e redução de 2,96 dias de dor* (mITT) no subgrupo com aura # Após 6 ou 9 meses (open-label), os resultados se mantiveram os mesmos. # Pacientes respondedores: 3 meses - 28,5% 3 meses - 31,9% (mITT) 6 meses - não apresenta resultados 9 meses - não apresenta resultados
Najib et al. ²⁵	231 adultos com migrânea episódica ou crônica com ou sem aura (estudo multicêntrico)	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, 25 Hz, 3x por dia, durante no mínimo 9 semanas Gamma Core®-Sapphire	Estímulo cervical 2 sessões de 2 minutos com 5 a 10 minutos de descanso, SHAM, 3x por dia, durante no mínimo 9 semanas Gamma Core®-Sapphire	#diminuição do nº de dias de dor de cabeça # respondedor ou não (diminuição de 50% nos dias de dor) # MIDAS # HIT 6	Análise ITT # Redução de 3,12 dias de dor entre a 9ª e a 12ª semana de estimulação. # 44,87 % dos pacientes são respondedores * (mITT) # não apresentou os resultados # não apresentou os resultados
Tratamento agudo					
Tassorelli et al. ²⁶	248 adultos com migrânea com e sem aura (estudo multicêntrico)	Estímulo cervical 25Hz 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Estímulo cervical SHAM 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Primeira crise tratada # ausência de dor após 30 minutos # ausência de dor após 60 minutos # ausência de dor após 120 minutos # alívio da dor após 30 minutos # alívio da dor após 60 minutos # alívio da dor após 120 minutos Todas as crises tratadas # respondedor ou não (ausência de dor após 120 minutos em 50% das crises tratadas)	Análise ITT Primeira crise tratada # 12,7% dos pacientes * tratados com tVNS # 21 % dos pacientes * tratados com tVNS # 30,4% dos pacientes tratados com tVNS # 26,7% dos pacientes tratados com tVNS # 35,8 % dos pacientes tratados com tVNS # 40,8 % dos pacientes* tratados com tVNS Todas as crises tratadas # 32,4 % dos pacientes são respondedores *
Martelletti et al. ²⁷	248 adultos com migrânea com e sem aura (estudo multicêntrico)	Estímulo cervical 25Hz 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Estímulo cervical SHAM 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Todas as crises tratadas # ausência de dor após 30 minutos # ausência de dor após 60 minutos # ausência de dor após 120 minutos # alívio da dor após 30 minutos # alívio da dor após 60 minutos # alívio da dor após 120 minutos # diminuição da pontuação na escala de dor após 30 minutos # diminuição da pontuação na escala de dor após 60 minutos # diminuição da pontuação na escala de dor após 120 minutos	Análise ITT # 8,6 % dos pacientes tratados com tVNS # 16,3 % dos pacientes * tratados com tVNS # 22,9 % dos pacientes * tratados com tVNS # 21,4 % dos pacientes tratados com tVNS # 29,4 % dos pacientes * tratados com tVNS # 35,2 % dos pacientes * tratados com tVNS # -0,33 em pacientes tratados com tVNS # -0,42 em pacientes * tratados com tVNS # -0,50 em pacientes tratados com tVNS

Continua...

Tabela 1. Relação dos estudos clínicos randomizados resultantes do levantamento bibliográfico – continuação

Tratamento profilático					
Autores	População	Intervenção	Controle	Desfechos	Resultados
Grazzi et al. ²⁸	248 adultos com migração com e sem aura (estudo multicêntrico)	Estímulo cervical 25Hz 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Estímulo cervical SHAM 2 minutos de estimulação de cada lado (D e E), dentro de 20 minutos do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistir Gamma Core®	Primeira crise tratada # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 30 minutos # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 60 minutos # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 120 minutos # Percentual de pacientes sem fármaco de resgate Todas as crises tratadas # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 30 minutos # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 60 minutos # Redução >=1 ponto na intensidade da dor após 120 minutos # Percentual de pacientes sem fármaco de resgate	Análise ITT Primeira crise tratada # 32,2 % dos pacientes* tratados com tVNS # 38,8 % dos pacientes* tratados com tVNS # 46,8 % dos pacientes* tratados com tVNS # 59,3 % dos pacientes* tratados com tVNS Todas as crises tratadas # 25,7 % dos pacientes tratados com tVNS # 33,3 % dos pacientes* tratados com tVNS # 39,4 % dos pacientes* tratados com tVNS # 52,3 % dos pacientes* tratados com tVNS

* p<0,5; MIDAS = *Migraine Disability Assessment*; HIT = *Headache Impact Test*; PP = Análise por Protocolo; ITT = Análise por Intenção de Tratamento; mITT = Análise por Intenção de Tratamento modificada.

Tabela 2. Análise crítica através da ferramenta do Centro de medicina Baseada em Evidências de Oxford

Itens do <i>checklist</i> / Artigos	Tratamento profilático				Tratamento agudo		
	Straube et al. ²²	Silberstein et al. ²³	Diener et al. ²⁴	Najib et al. ²⁵	Tassorelli et al. ²⁶	Martelletti et al. ²⁷	Grazzi et al. ²⁸
Os resultados do estudo são válidos (Validade Interna)?							
1a. A distribuição de pacientes aos grupos de tratamento foi aleatória?	Sim	Sim	Sim	Incerto A população alocada foi muito maior do que a população randomizada	Sim	Sim	Sim
1b. Os grupos eram semelhantes no início do ensaio?	Sim	Sim	Sim	Incerto Se a randomização não foi boa, é possível que os grupos não fossem semelhantes	Sim	Sim	Sim
2a. Os grupos foram tratados igualmente? (Além do tratamento alocado)	Não, após revisão dos dados de estimulação encontrados, alguns pacientes receberam treinamento adicional.	Sim	Sim	Sim	Não, no grupo intervenção, uma proporção maior de participantes tratou seu primeiro ataque quando sua intensidade era grave e estavam usando fármacos preventivos	Não, no grupo intervenção, uma proporção maior de participantes tratou seu primeiro ataque quando sua intensidade era grave e estavam usando fármacos preventivos	Não, no grupo intervenção, uma proporção maior de participantes tratou seu primeiro ataque quando sua intensidade era grave e estavam usando fármacos preventivos
2b. Todos os pacientes que entraram no estudo foram contabilizados e analisados? – E eles foram analisados dentro dos grupos aos quais foram randomizados inicialmente?	Sim	Não O texto não é claro quanto a população analisada por PP ou ITT	Não O texto não é claro quanto a população analisada por PP ou ITT. A análise post hoc (mITT) avalia apenas os pacientes aderentes ao protocolo.	Não O texto não é claro quanto a população analisada por PP ou ITT. A análise post hoc (mITT) avalia apenas os pacientes aderentes ao protocolo.	Incerto, o texto não deixa claro quais critérios foram utilizados para análise post hoc (mITT)	Incerto, o texto não deixa claro quais critérios foram utilizados para análise post hoc (mITT)	Incerto, o texto não deixa claro quais critérios foram utilizados para análise post hoc (mITT)
3. As medidas de desfecho são objetivas? Caso contrário, os pacientes e clínicos foram “cegados” para qual tratamento estava sendo recebido?	Sim	Sim, as medidas de desfecho são objetivas. É possível identificar os resultados da fase cega e da fase aberta.	Sim, as medidas de desfecho são objetivas, mas não apresentam todos os resultados.	Sim, as medidas de desfecho são objetivas, mas não apresentam todos os resultados.	Sim, as medidas de desfecho são objetivas. É possível identificar os resultados da fase cega e da fase aberta	Sim, as medidas de desfecho são objetivas. É possível identificar os resultados da fase cega e da fase aberta	Sim, as medidas de desfecho são objetivas. A análise foi feita com resultados da fase cega e da fase aberta conjuntamente.

Continua...

Tabela 2. Análise crítica através da ferramenta do Centro de medicina Baseada em Evidências de Oxford – continuação

Itens do <i>checklist</i> / Artigos	Tratamento profilático				Tratamento agudo		
	Straube et al. ²²	Silberstein et al. ²³	Diener et al. ²⁴	Najib et al. ²⁵	Tassorelli et al. ²⁶	Martelletti et al. ²⁷	Grazzi et al. ²⁸
Quais foram os resultados?							
1a. Risco Relativo (RR)	Desfecho diminuição de 50% nos dias de dor ITT: 0,55 PP: 0,4636363636	Desfecho diminuição de 50% nos dias de dor PP: 6,774193548 Obs: o artigo não disponibiliza os dados da análise ITT	ITT: 1,276	ITT: 1,117647059	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 2,635714286 60min: 1,708333333 120min: 1,419230769	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 1,708333333 60min: 1,863636364 120min: 1,5375	ITT: Desfecho Redução >=1 ponto na intensidade da dor Primeira crise tratada 30 min: 1,6489133043 60 min: 1,50546875 120 min: 1,658088235 % de pcs* sem fármacos de resgate: 1,250847458 Todas as crises tratadas 30 min: 1,310274516 60 min: 1,395442359 120 min: 1,359661786 % de pcs* sem fármacos de resgate: 1,226567169
1b. Redução Absoluta do Risco (RAR)	ITT: -0,1022727273 PP: -0,1577540107	PP: 0,09623655914 Obs: o artigo não disponibiliza os dados da análise ITT	ITT: 0,069	ITT: 0,03095975232	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 0,09308943089 60min: 0,08638211382 120min: 0,08861788618	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 0,03455284553 60min: 0,07723577236 120min: 0,07865853659	ITT: Desfecho Redução >=1 ponto na intensidade da dor Primeira crise tratada 30 min: 0,1213414634 60 min: 0,131504065 120 min: 0,1819105691 % de pcs* sem fármacos de resgate: 0,1203252033 Todas as crises tratadas 30 min: 0,06348556374 60 min: 0,100285094 120 min: 0,1077948869 % de pcs* sem fármacos de resgate: 0,1025102178
1c. Redução Relativa do Risco (RRR)	ITT: 0,45 PP: 0,5363636364	PP: -5,774193548 Obs: o artigo não disponibiliza os dados da análise ITT	ITT: -0,276	ITT: -0,1176470588	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: -1,635714286 60min: -0,7083333333 120min: -0,4192307692	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: -0,7083333333 60min: -0,8636363636 120min: -0,5375	ITT: Desfecho Redução >=1 ponto na intensidade da dor Primeira crise tratada 30 min: -0,6489130435 60 min: -0,50546875 120 min: -0,6580882353 % de pcs* sem fármacos de resgate: -0,2508474576 Todas as crises tratadas 30 min: -0,3102745157 60 min: -0,3954423592 120 min: -0,3596617859 % de pcs* sem fármacos de resgate: -0,2265671693
1d. Número Necessário a Tratar (NNT)	ITT: -9,777777778 PP: -6,338983051	PP: 10,39106145 Obs: o artigo não disponibiliza os dados da análise ITT	ITT: 14,49275362	ITT: 32,3	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 10,74235808 60min: 11,57647059 120min: 11,28440367	ITT: Desfecho remissão completa da dor 30min: 28,94117647 60min: 12,94736842 120min: 12,71317829	ITT: Desfecho Redução >=1 ponto na intensidade da dor Primeira crise tratada 30 min: 8,24120603 60 min: 7,604327666 120 min: 5,497206704 % de pcs* sem fármacos de resgate: 8,310810811 Todas as crises tratadas 30 min: 15,75161251 60 min: 9,971571649 120 min: 9,276877867 % de pcs* sem fármacos de resgate: 9,755125113
2. Quão precisa foi a estimativa do efeito do tratamento?	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05	O valor de p foi apresentado para cada variável e está assinalado na tabela 1 quando p< .05
Os resultados me ajudarão a cuidar do meu paciente (Validade externa)?							
	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

* pcs – pacientes; PP = *Per Protocol*; ITT = *Intention To Treat*; mITT = *modified Intention To Treat*.

Em ordem cronológica, o primeiro estudo realizado²² investigou pacientes com migrânea crônica, ou seja, eles tinham, no mínimo, 15 dias de cefaleia/mês. O estudo em questão se diferenciou dos outros não só pelo uso do dispositivo auricular, mas também pela frequência do estímulo. Outro estudo²² utilizou a frequência de 25Hz como intervenção e 1 Hz como controle. Após 12 semanas de estimulação diária por 4 horas, o grupo controle, e não o grupo intervenção, obteve maior redução do número de dias com dor de cabeça/mês. Apenas um terço dos pacientes foi considerado “respondedor” à tVNS.

Apesar do resultado encontrado pela pesquisa anteriormente mencionada²², os três outros estudos voltados para a profilaxia da migrânea que se seguiram, agora com o uso do estímulo cervical feito pelo dispositivo gammaCore™, utilizaram a frequência de 25Hz como intervenção e um estímulo SHAM de 0,1 Hz como controle. Os autores dos estudos não ofereceram nenhuma argumentação para o uso desse protocolo de estimulação.

Em um estudo²³, também sobre pacientes com migrânea crônica, a redução dos dias de dor de cabeça/mês após os 2 primeiros meses foi de 1,4 dias. Apesar da redução dos dias de dor de cabeça/mês após 8 meses aumentar para 3,6 dias, é necessário considerar que os pacientes estavam cegos em relação ao tratamento somente nos 2 primeiros meses. Todos os outros resultados se referem à fase aberta do estudo. O melhor resultado, encontrado após 8 meses de estimulação, foi o resultado dos pacientes da fase aberta que se mantiveram no estudo, visto que grande quantidade de pacientes abandonou o experimento.

O terceiro estudo profilático²⁴ foi realizado em 2019 e possui um desenho bastante semelhante ao anterior. Ao contrário dos dois estudos anteriores, esse estudo incluiu pacientes com um nível moderado de crises de migrânea, mas ainda abaixo do diagnóstico de migrânea crônica. Os resultados foram apresentados de forma a separar um “dia de migrânea” de um “dia de dor de cabeça, sem que fosse definida a diferença entre esses 2 episódios.

Os resultados, em 3, 6 ou 9 meses foram homogêneos e, apesar de uma pequena vantagem para a tVNS, a diminuição dos dias de dor/mês não foi estatisticamente diferente entre intervenção e controle. Um estudo²⁴ fez uma análise *post hoc* nomeada “análise por intenção de tratamento modificada” (mITT), que incluía apenas os pacientes com mais de 67% de aderência à estimulação e, assim, com 3 meses de estimulação, a diminuição dos dias de dor de cabeça no grupo que recebeu a tVNS se tornou estatisticamente significativa. Esse efeito do tratamento foi maior no subgrupo de pacientes que apresentavam aura migranosa.

O quarto e último estudo profilático²⁵ incluiu pacientes com migrânea crônica e esporádica, mas manteve o desenho experimental dos outros ECRs. A intenção era avaliar após 12 semanas com duplo cegamento, mas o estudo mostrou resultados a partir da nona semana de profilaxia. Houve uma redução de 3,12 dias de dor após um mínimo de 9 semanas de profilaxia. Para esse estudo, a análise *post hoc* (mITT) mostrou uma taxa de pacientes respondedores (diminuição de 50% nos dias de dor), no grupo intervenção, de 44,87%, o que é estatisticamente significativo.

Os três ECRs voltados para o tratamento agudo da migrânea tratam, na verdade, da mesma amostra de pacientes. O segundo e o terceiro artigo apenas trazem resultados adicionais ao primeiro. Nos dois pri-

meiros estudos^{26,27}, o desfecho primário foi a remissão completa da dor entre 30 e 120 minutos após a tVNS, na primeira crise tratada e em todas as crises tratadas durante o período de cegamento do estudo. Os desfechos secundários foram o alívio da dor também entre 30 e 120 minutos após a tVNS, a diminuição da intensidade da dor e a porcentagem de pacientes que tinham remissão da dor em 50% das crises tratadas.

Os resultados desses estudos²⁶⁻²⁷ mostraram que a tVNS é mais eficaz na remissão completa da dor do que o estímulo SHAM em 30 e 60 minutos. Em relação ao alívio da dor, a tVNS é mais eficaz apenas em 120 minutos. Provavelmente com o objetivo de fazer uma correlação com o parâmetro usado para os estudos de profilaxia, também foi avaliada a quantidade de pacientes “respondedores”. Nesse caso, em 50% das crises tratadas dentro do período de cegamento os pacientes ficaram sem nenhuma dor após 120 minutos da estimulação. Para esse parâmetro a tVNS foi superior ao estímulo SHAM. Um estudo²⁷ analisou o conjunto de todas as crises tratadas. Considerando todas as crises tratadas durante o período de cegamento, a tVNS foi eficaz na remissão completa da dor em 60 e 120 minutos após a estimulação. O mesmo acontece para o parâmetro alívio da dor em 60 e 120 minutos após a estimulação. Quanto à diminuição da pontuação na escala de dor, a tVNS foi eficaz somente 60 minutos após a estimulação.

O terceiro estudo²⁸, utilizou como desfecho primário a diminuição de, ao menos, 1 ponto na escala de intensidade da dor em 30, 60 ou 120 minutos, na primeira crise tratada e em todas as crises tratadas. Para essa análise, a tVNS foi eficaz em diminuir a intensidade da dor em ao menos 1 ponto em qualquer um dos tempos propostos, tanto na primeira crise tratada quanto no conjunto das crises tratadas.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática pode ser observado o desenvolvimento da metodologia ao longo do tempo. Os estudos se iniciam com uma população modesta e se tornam estudos multicêntricos a partir dos quais é possível fazer análises *post hoc* ou de subgrupos. Nesse percurso, e sem apresentarem nenhuma argumentação, os estudos passam de uma apresentação dos dados através de dois protocolos: PP (Per Protocol) e ITT (Intention To Treat) para a apresentação unicamente da ITT e de variações desta, o que os autores chamaram de “ITT modificada” (mITT). Ainda que os autores tenham definido o que seria uma mITT, a análise feita pelos pesquisadores foge ao estabelecido pela epidemiologia e pelas boas práticas na análise estatística. O uso da tVNS como profilaxia da migrânea era bastante coerente pois esperava-se que, a médio prazo, a tVNS promovesse uma dessensibilização do hipotálamo, envolvido na origem das crises migranosas e reduzisse o risco de uma depressão alastrante cortical, fenômeno conhecido principalmente na migrânea com aura¹⁰. Os estudos de profilaxia sugerem que a eficácia clínica da tVNS aumenta de acordo com o tempo de profilaxia realizada, o que corrobora essa hipótese, já que a tVNS estaria fazendo uma modulação modificadora da doença²⁹.

Os resultados dos 4 estudos profiláticos apresentaram resultados fracos. O tempo de estimulação recomendado praticamente inviabilizou a aderência ao tratamento. A apresentação dos resultados e a análise estatística utilizada foram, em geral, pouco claras e são signi-

ficativas apenas nas análises *post hoc*, nas quais os pacientes que não responderam a tVNS foram excluídos da análise.

Os 3 estudos sobre tratamento agudo²⁶⁻²⁸ foram publicados no mesmo ano (2018) e apresentaram a mesma amostra de 248 pacientes, mas foram publicados em duas revistas diferentes. Além disso, nos 3 estudos um dos autores é o representante da fabricante do dispositivo utilizado, o gammaCore™.

Como tratamento agudo a tVNS foi utilizada dentro de 20 minutos a partir do início da dor, com repetição após 15 minutos se a dor persistisse. O desfecho primário foi a remissão da dor em até 120 minutos, o que concorda com o consenso de que um tratamento eficaz da crise de migrânea elimina a dor em até 2 horas após a administração, seja de um fármaco, seja de qualquer outro procedimento³⁰.

Os resultados apresentados para o tratamento agudo da crise de migrânea com a tVNS não são irrelevantes, principalmente se comparados com a eficácia de outras opções farmacológicas, mais sujeitas à ocorrência de efeitos adversos indesejáveis.

Dos 7 ECRs incluídos nesta revisão, 4 deles foram incluídos em uma meta-análise³¹, dois eram estudos profiláticos^{23,24} e dois estudos eram sobre tratamento agudo^{26,27}. A metanálise³¹ analisou e incluiu estudos com pacientes migranosos e com cefaleia em salvas. Essa meta-análise não conseguiu demonstrar o benefício da tVNS na taxa de 50% de diminuição nos dias de dor/mês, parâmetro usado nos estudos profiláticos. No entanto, ficou demonstrado que a tVNS é eficaz como tratamento agudo de uma crise, seja de migrânea ou de uma cefaleia em salvas, no parâmetro resolução da dor em 30 minutos após a estimulação, e é eficaz também no parâmetro de alívio da dor em 30 e 60 minutos após a estimulação.

A análise de qualidade dos artigos mostrou que, de forma geral, os 7 ECRs são bem desenhados e parecem cumprir com as exigências do que se considera um ECR de boa qualidade: randomização, cegamento duplo, grupo controle, análise estatística adequada (ITT ou PP), tempo de *follow-up*, entre outros³²⁻³³. No entanto, em todos os ECRs, a informação para responder aos itens do *checklist* parece estar camuflada, sendo encontrada somente com grande dificuldade.

Como já foi comentado, o primeiro ECR realizado²² obteve melhores resultados com a frequência de estimulação usada no grupo controle (1Hz) e não no grupo tratamento (25 Hz). Por conta disso, e para qualquer tipo de análise, PP ou ITT, o NNT encontrado é negativo, o que, a princípio, indicaria que o tratamento tem um efeito prejudicial.

Apesar desse resultado, os 6 ECRs que se seguiram ao primeiro estudo, seja com uma abordagem de profilaxia ou de tratamento agudo, mantiveram a estimulação no grupo tratamento a 25 Hz e adotaram como controle uma estimulação sham de 0,1 Hz. O estímulo a 0,1 Hz é tão fraco a ponto de os pacientes relatarem que não sentiam nada e consequentemente se identificarem como pertencentes ao grupo controle.

Em praticamente todos os estudos profiláticos, o cegamento foi precário e a chamada fase “*open-label*”, sem nenhum tipo de cegamento, foi bem maior que a fase cegada.

Na presente avaliação, ainda que tenha sido evidente a preocupação com desenhos de estudo e protocolos adequados, houve ao menos um problema de validade interna para cada estudo avaliado.

Na seção resultados do *checklist*, a dificuldade em encontrar os valores correspondentes a cada parâmetro (RR, RAR, RRR, NNT)

se intensificou, sendo necessário recorrer a outras publicações e aos sites de cadastro de pesquisa clínica³⁴. Na maioria dos casos não foi possível recuperar todos os dados necessários para o cálculo de todos os desfechos avaliados.

A validade externa diz respeito à aplicabilidade dos resultados no mundo real. A questão fundamental aqui é se os pacientes do estudo são representativos da população à qual se deseja aplicar os resultados. Um outro ponto a ser considerado é o quanto o procedimento ou tratamento estudado é viável no mundo real quando comparado a um estudo controlado³⁵. Na análise feita na tabela 2, todos os ECRs obtiveram uma resposta positiva nesse item. Em todos os ECRs aqui incluídos a população estudada foi representativa, ainda que não tenham sido descritas diferenças entre migrânea episódica e crônica ou entre migrânea com aura e sem aura. O protocolo de estimulação, tanto para o tratamento agudo quanto, principalmente, para o tratamento profilático parece ser inviável no mundo real, mas essa hipótese não foi abordada por nenhum dos estudos. O fato de muitos pacientes abandonarem os estudos a partir do segundo mês pode argumentar a favor dessa hipótese.

Por outro lado, a validade externa só pode ser adequadamente considerada se houver validade interna. Se os resultados de um estudo não são internamente válidos, a validade externa é irrelevante³³.

Apesar dos autores dos 3 últimos estudos profiláticos incluídos nesta revisão²³⁻²⁵ interpretarem seus resultados de forma otimista, a metanálise³¹ que incluiu dois desses estudos profiláticos^{23,24} não mostrou benefício com o uso da tVNS de forma profilática. Esse resultado, aliado à análise crítica dos estudos (tabela 2), desestimula a recomendação da tVNS como profilaxia da migrânea.

A opinião de especialistas, coautores dos estudos que investigaram a tVNS como tratamento profilático³⁶ e incluídos nesta revisão, é, no entanto, otimista e considera a tVNS como uma opção viável e com menores riscos de abuso, fenômeno frequentemente visto em relação às opções farmacológicas.

Em relação ao uso da tVNS como tratamento agudo da migrânea, a mesma metanálise³¹ concluiu que o tratamento agudo com a tVNS é eficaz. Esse resultado, no entanto, aglutina os resultados dos pacientes migranosos com os pacientes com cefaleia em salvas e se baseia na mesma amostra de pacientes.

A análise crítica de estudos individuais têm sido uma forma de trazer para o mundo real os resultados estatísticos apresentados nos diversos estudos. É aconselhável que, em algum momento, os resultados de estudos individuais contribuam para a tomada de decisão clínica. Um estudo³⁷ analisou criticamente um dos estudos avaliados nesta revisão, o estudo PRESTO²⁶, voltado para o tratamento agudo da crise de migrânea. De forma menos sistemática do que a apresentada pelo *checklist* de Oxford usado nesta revisão, o referido estudo descreveu as mesmas falhas metodológicas e enfatizou o fato do estudo ter sido financiado pela electroCore LLC, produtora do equipamento utilizado.

Dos 7 ECRs encontrados, apenas o mais antigo²², de 2015, usou o dispositivo Nemos® fabricado pela empresa alemã Cerbomed GmbH. O estudo foi feito 2 anos após o posicionamento positivo da Federação Europeia de Cefaleia⁵ em relação à neuromodulação nas cefaleias e foi financiado pela fabricante do dispositivo. Além do financiamento do estudo, dois autores receberam auxílio adicional da Cerbomed. Todos os outros seis ECRs utilizaram o dispositivo

gammaCore®, fabricado pela empresa americana ElectroCore e, em todos eles, um dos autores do artigo é um representante da ElectroCore. A Cerbomed encerrou suas atividades em 2017 enquanto a ElectroCore continua ativa.

LIMITAÇÕES

Esta revisão buscou artigos somente na base de dados Pubmed cujo principal motor de busca é o Medline. Essa base de dados online promove a indexação de periódicos dos Estados Unidos e de mais 80 países. Apesar de o Medline ser o buscador mais usado na área de saúde, não é possível afirmar que os sete ECRs encontrados aqui sejam os únicos existentes na literatura.

CONCLUSÃO

A análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão evidenciou algum comprometimento da validade interna em cada um dos estudos, o que diminui a força dos resultados.

Os estudos voltados para a profilaxia da migrânea com a tVNS não apresentaram benefícios relevantes que justifiquem o uso de um protocolo de estimulação que provoca pouca aderência ao tratamento. Por outro lado, o tratamento agudo da crise de migrânea com a tVNS apresentou melhores resultados e é considerado uma opção viável por especialistas.

Os resultados encontrados na amostra de pacientes que receberam a tVNS como tratamento agudo de uma crise de migrânea, associados à busca por uma opção não farmacológica para o tratamento agudo da migrânea, justifica a realização de novos ECRs, de modo que não restem dúvidas sobre a sua validade interna.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Tania Gouvêa Thomaz

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Andrée Carolle Mariane Amany Kouassi

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Revisão e Edição

Arthur dos Santos Leite Neiva Neves

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Revisão e Edição

Gisele Fernandes de Sena

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

- Ashina M. Migraine. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-82.
- Recomendações para o tratamento profilático da migrânea: Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2002;60(1):159-69.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, Franzini A, Fontaine D, Heiland M, Jürgens TP, Leone M, Magis D, Paemeleire K, Palmisani S, Paulus W, May A; European Headache Federation. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14(1):86.
- May A, Burstein R. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1710-9.
- Stankewitz A, Keidel L, Rehm M, Irving S, Kaczmarz S, Preibisch C, Witkovsky V, Zimmer C, Schulz E, Toelle TR. Migraine attacks as a result of hypothalamic loss of control. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102784.
- Gollion C, De Icco R, Dodick DW, Ashina H. The premonitory phase of migraine is due to hypothalamic dysfunction: revisiting the evidence. *J Headache Pain*. 2022;23(1):158.
- Lanska DJ. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*. 2002;58(3):452-9.
- Howland RH. Vagus nerve stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014;1(2):64-73.
- Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part II. *Headache*. 2016;56(2):259-66.
- Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part III. *Headache*. 2016;56(3):479-90.
- Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*. 2000;55(8):1167-71.
- Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27(2):130-8.
- Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*. 2005;25(2):82-6.
- Magis D, Gérard P, Schoenen J. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):P198.
- Hord ED, Evans MS, Muced S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*. 2003;4(9):530-4.
- Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia*. 2008;28(4):392-5.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International J Surg*. 2010;8(5):336-41.
- Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. *Critical Appraisal Tools -Centre for Evidence-Based Medicine*. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.
- Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain*. 2015;16(1):63.
- Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, Simmons KA, Mullin C, Liebler EJ, Goadsby PJ, Saper JR; EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016;87(5):529-38.
- Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karaghali MAM, Sinclair A, Mitsikostas D, Magis D, Pozo-Rosich P, Irimia Sieira P, Láinez MJ, Gaul C, Silver N, Hoffmann J, Marin J, Liebler E, Ferrari MD. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: the multicentre, double-blind, randomized, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1475-87.
- Najib U, Smith T, Hindiyeh N, Saper J, Nye B, Ashina S, McClure CK, Marmura MJ, Chase S, Liebler E, Lipton RB. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: The multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial. *Cephalalgia*. 2022;42(7):560-9.
- Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Dorlas S, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*. 2018;91(4):e364-e373.
- Martelletti P, Barbanti P, Grazi L, Pierangeli G, Rainero I, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Tassorelli C, Liebler E, De Tommaso M. Consistent effects of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: additional findings from the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J Headache Pain*. 2018;19(1):101.
- Grazi L, Tassorelli C, De Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P. Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: apost-hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J Headache Pain*. 2018;19(1):98.
- Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve stimulation and headache. *Headache*. 2017;57(Suppl 1):29-33.
- Tfelt-Hansen P, Diener HC. Pain freedom after 2 hours should be the primary outcome in controlled trials treating migraine attacks. *Cephalalgia*. 2020;40(12):1331-5.
- Lai YH, Huang YC, Huang LT, Chen RM, Chen C. Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation*. 2020;23(6):721-31.
- Warner WS, Mahan MA. What is a high-quality randomized controlled trial? *Pain Med*. 2022;23(4):607-9.
- Patino CM, Ferreira JC. Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):183.
- National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *Lancet*. 2005;365(9453):82-93.
- Lipton RB, Goadsby PJ. Comment: Noninvasive neurostimulation for migraine should be part of the general neurologist's therapeutic armamentarium. *Neurology*. 2018;91(4):167.
- Blech B, Starling AJ, Marks LA, Wingerchuk DM, O'Carroll CB. Is Noninvasive vagus nerve stimulation a safe and effective alternative to medication for acute migraine control? *Neurologist*. 2020;25(4):97-100.