

Use of non-invasive neuromodulation in the treatment of pain in temporomandibular dysfunction: preliminary study

Uso da neuromodulação não invasiva no tratamento da dor em disfunção temporomandibular: um estudo preliminar

Tatyanne dos Santos Falcão Silva¹, Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino¹, Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade¹, Luciana Barbosa Sousa de Lucena¹, Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha¹, Evelyn Thais de Almeida Rodrigues¹

DOI 10.5935/2595-0118.20190027

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: In temporomandibular disorder, the pain is a very present and striking symptom, with a tendency to chronicity, through mechanisms of maladaptive neuroplasticity. In the face of this, transcranial direct current stimulation appears as a possible strategy for the treatment of chronic pain in the temporomandibular disorder. This study aimed to evaluate the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation in the pain symptoms and anxiety levels in individuals with chronic myofascial temporomandibular disorder.

METHODS: The participants received three different types of intervention in a randomized order: anodic in the primary motor cortex, in the dorsolateral prefrontal cortex and sham stimulation.

RESULTS: There were significant improvements in clinical pain in all stimulation protocols, with a relief of approximately 40% ($p=0.001$). There was no significant difference in the effect of the transcranial direct current stimulation between the different types of stimulation ($p=0.14$). There was a positive impact on anxiety symptoms, leading to a significant decrease in state anxiety levels ($p=0.035$) and trait ($p=0.009$).

CONCLUSION: The use of the transcranial direct current stimulation improved the health status of patients with chronic myofascial temporomandibular disorder, promoting pain relief, decreased level of anxiety, and quality of life.

Keywords: Orofacial pain, Rehabilitation, Transcranial stimulation by continuous current.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Na disfunção temporomandibular, a dor aparece de forma frequente e marcante, com tendência à cronicidade, através de mecanismos de neuroplasticidade mal adaptativo. Diante disso, a estimulação transcraniana por corrente contínua surge como uma possível estratégia de tratamento da dor crônica em disfunção temporomandibular. O presente estudo objetivou avaliar a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua anódica nos sintomas dolorosos e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular crônica.

MÉTODOS: Os participantes receberam três tipos diferentes de intervenção cuja ordem foi randomizada: anódica no córtex motor primário, na região cortical dorsolateral pré-frontal e estimulação simulada.

RESULTADOS: Houve melhorias significativas para a dor clínica em todos os protocolos de estimulação, com um alívio de aproximadamente 40% ($p=0,001$). Não houve diferença significativa no efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua entre os diferentes tipos de estimulação ($p=0,14$). Ocorreu impacto positivo sobre os sintomas de ansiedade, com diminuição significativa nos níveis de ansiedade estado ($p=0,035$) e traço ($p=0,009$).

CONCLUSÃO: O uso da estimulação transcraniana por corrente contínua melhorou a condição de saúde dos portadores de disfunção temporomandibular muscular crônica, promovendo um alívio do quadro algíco, diminuição do nível de ansiedade, além de gerar qualidade de vida.

Descritores: Dor orofacial, Estimulação transcraniana por corrente contínua, Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma doença de elevada prevalência que acomete a musculatura da mastigação e/ou articulação temporomandibular. Dentre os sintomas, a dor aparece de modo frequente e marcante, com tendência à cronicidade^{1,2}. As dores crônicas representam um problema expressivo de saúde pública, que afeta o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, bem como a qualidade de vida (QV) dos pacientes, gerando um alto custo para a sociedade e para o sistema de saúde^{1,3-5}. Estudos apontam que a dor crônica decorre de um estímulo constante no sistema nervoso central (SNC), que por sua vez

Tatyanne dos Santos Falcão Silva - <https://orcid.org/0000-0002-0744-3504>;
Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino - <https://orcid.org/0000-0001-7180-3458>;
Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade - <https://orcid.org/0000-0002-6801-0462>;
Luciana Barbosa Sousa de Lucena - <https://orcid.org/0000-0002-2097-0544>;
Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha - <https://orcid.org/0000-0003-0352-4689>;
Evelyn Thais de Almeida Rodrigues - <https://orcid.org/0000-0003-2169-9052>.

1. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Apresentado em 30 de setembro de 2018.

Aceito para publicação em 11 de março de 2019.

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

Endereço para correspondência:

Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco III

58051-085 João Pessoa, PB, Brasil.

E-mail: tatyannefalcao@yahoo.com.br

leva à sensibilização central, na qual ocorrem mudanças na excitabilidade da membrana neuronal em razão de alterações fisiológicas e estruturais. Esse mecanismo caracteriza-se por neuroplasticidade mal adaptativa, mas que pode ser revertida mediante tratamento⁶⁻⁸. A dor crônica em DTM é um fenômeno complexo e multidimensional que está frequentemente associado a um estado emocional alterado⁹⁻¹⁶, necessitando um tratamento multidisciplinar, o qual envolve diferentes terapias. Algumas visam tratar a musculatura, outras agem sobre a oclusão dentária ou estruturas articulares e há aquelas cujo foco principal é o fator psicoemocional^{1,17-19}.

Acredita-se que essa modificação a nível neuronal, somado ao desequilíbrio emocional presente em muitos pacientes portadores dessa disfunção, acarreta uma resposta não satisfatória às terapias tradicionais, tais como a educação do paciente com relação ao autocuidado, farmacoterapia, acupuntura, placas oclusais estabilizadoras, *biofeedback*, ultrassom, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), terapia cognitivo-comportamental, entre outras^{1,6,9,12,17,18}.

Diante desse contexto, evidencia-se a necessidade de uma terapêutica que atue diretamente sobre o SNC. Essa ação pode ocorrer através de fármacos, contudo, muitos pacientes se mostram refratários ou apresentam efeitos adversos, como a dependência e/ou a tolerância^{1,17,18}. Desse modo, destaca-se a importância de novos tratamentos que envolvam mecanismos de neuromodulação e neuroplasticidade, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que pode tornar-se uma alternativa terapêutica, bem como complementar aos diferentes tipos de tratamento já em uso²⁰⁻²³. Além disso, a ETCC corrobora a necessidade de dar-se preferência a procedimentos reversíveis e não invasivos^{1,17,18}.

A ETCC emerge como possível modalidade de tratamento na DTM. Busca modificar o padrão de atividade cortical e restabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor, e consequentemente, promover o alívio do quadro algico^{22,23}. Trata-se de uma técnica simples, de baixo custo, não invasiva, indolor, segura e bem tolerada^{20,23-27}.

O uso de protocolos de ETCC tem se mostrado promissor em alguns estudos, com bons resultados quanto à redução dos sintomas dolorosos em pacientes com dor crônica^{20,23,24,26,28-31}. O efeito analgésico tem sido relatado através da estimulação anódica, principalmente, no córtex motor primário (M1)^{26-28,30,32-37}. Contudo, existe outra opção de protocolo de estimulação anódica que corresponde à região dorsolateral do córtex pré-frontal (DLPF), que demonstra envolvimento no processamento do componente emocional da dor^{13,24,35,38-40}. Entretanto, esses resultados ainda são escassos e inconclusivos, o que indica a necessidade de maiores investigações, sobretudo quando se trata de DTM^{21,31,32,39,41,42}.

Nesse contexto, torna-se pertinente a investigação de métodos alternativos no tratamento da DTM muscular crônica objetivando ampliar o leque de possibilidades e, portanto, promover o alívio da dor, recuperação funcional, e consequentemente, melhor QV à maior número de pacientes^{1,3,10,22}. Com essa finalidade, e ao considerar a falta de pesquisas comparando o efeito da ETCC nas regiões M1 e DLPF em pacientes com DTM muscular crônica, o presente estudo objetivou avaliar e comparar a eficácia da ETCC anódica, aplicada em diferentes regiões corticais (M1 e DLPF), nos sintomas dolorosos e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em pacientes com DTM muscular com dor crônica.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo preliminar, controlado, duplamente encoberto, do tipo cruzado, com três braços de intervenção, cuja sequência foi determinada aleatoriamente.

Inicialmente, a amostra foi composta por pacientes com DTM muscular crônica que buscaram tratamento no Serviço de Controle da Dor Orofacial do Hospital Universitário Lauro Wanderly (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Devido à dificuldade em encontrar participantes para o estudo, foram utilizados anúncios impressos e eletrônicos, contato direto ou por meio de referências de profissionais de saúde para o recrutamento dos voluntários. Após contato por parte dos voluntários, foram agendados horários de triagem para a avaliação dos critérios de seleção.

Os participantes foram avaliados por um pesquisador treinado (P1), por meio dos Critérios Diagnósticos de Pesquisa em Disfunção Temporomandibular (RDC/DTM) para confirmação do diagnóstico de DTM. Aqueles que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo. Dos que concordaram, solicitou-se assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, após minuciosa leitura e explicação acerca de todos os procedimentos da pesquisa.

Para ser incluído no estudo, o indivíduo deveria: (1) ter assinado, previamente, o TCLE; (2) estar na faixa etária dos 18-60 anos de idade, independentemente do sexo; (3) ter um diagnóstico de dor pela DTM muscular correspondente ao grupo I do Eixo I do RDC/TMD); (4) possuir um escore de dor equivalente a 4 ou superior na escala analógica visual (EAV), presente regularmente há 6 meses ou mais; (5) presença de sintomas depressivos moderados mediante avaliação pela escala SCL-90 do Eixo II, (RDC/TMD); (6) não estar grávida; (7) não possuir dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados na cabeça; (8) não possuir história de abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses; (9) não fazer uso de carbamazepina nos últimos 6 meses (uso de fármacos moduladores da atividade do SNC); (10) não possuir histórico de epilepsia, acidente vascular cerebral, de moderada a grave lesão cerebral traumática, ou enxaqueca; (11) não ter realizado neurocirurgia; (12) não possuir transtorno psiquiátrico, como esquizofrenia ou transtorno bipolar; (13) não possuir outra fonte de dor semelhante à DTM muscular, como fibromialgia.

O presente estudo teve os seguintes critérios de exclusão: (1) duas faltas no decorrer das sessões do tratamento; (2) durante a pesquisa, ir de encontro a algum critério de inclusão, como no caso de mulheres, engravidar.

Para a caracterização da amostra aplicou-se um questionário socio-demográfico, com a finalidade de coletar informações sobre idade, sexo, religião, estado civil, escolaridade, renda familiar, histórico de doença, uso de fármacos, tratamentos realizados ou em andamento. Para a avaliação dos níveis de ansiedade, dor e percepção global de mudança utilizou-se, respectivamente, os seguintes instrumentos: Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), EAV e Escala de Percepção Global de Mudança (EPGM):

- O IDATE possui a finalidade de avaliar objetivamente ambos os aspectos da ansiedade: traço e estado. É um instrumento com 40 afirmações descritivas a respeito dos sentimentos da pessoa, distribuído em duas partes (traço e estado de ansiedade), em que cada parte é formada por 20 afirmações e as respostas são dadas em escala

do tipo *Likert* de quatro pontos (1 – absolutamente não a 4 – muitíssimo). A pontuação em cada questionário varia de 20 a 80, com classificação do nível de ansiedade em: baixa (20 a 33), média (33 a 49) e alta (49 a 80)⁴³.

- A EPGM é um instrumento compreensível e capaz de medir a percepção de mudança do estado de saúde e satisfação com o tratamento de pacientes com dor crônica de natureza musculoesquelética. Trata-se de medida unidimensional na qual os indivíduos classificam a sua melhoria associada à intervenção numa escala de 7 itens que varia entre 1 (sem alterações) e 7 (Muito melhor)⁴⁴.

- A EAV permite converter a experiência subjetiva da dor em dados numéricos. Os sujeitos foram convidados a marcar um ponto na escala de classificação horizontal, de zero a 10, que representa a intensidade da dor, na qual zero representa a ausência de dor, (1-3) dor leve, (4-7) moderada e (8-10) intensa. Trata-se de um instrumento amplamente utilizado, com resultados válidos e reproduzíveis no tocante à medida da dor⁴⁵.

Os participantes foram alocados em um grupo único, os quais receberam três diferentes tipos de intervenção cuja ordem foi randomizada para cada participante. Os diferentes protocolos de tratamento foram: 1. ETCC anódica sobre o córtex M1 esquerdo (C3) e catódica na região supraorbital direita (Fp2), 2. ânodo sobre o DLPF esquerdo (F3) e cátodo na região supraorbital direita (Fp2), e 3. ETCC simulada (placebo) com a mesma disposição dos eletrodos do primeiro protocolo (C3 e Fp2), porém a corrente foi interrompida após 30 segundos, seguindo o protocolo de estudos anteriores^{21,22,39,42}.

O neuroestimulador utilizado foi o TCT (Versão Research) desenvolvido pela *Trans Cranial Research Limited* (Hong Kong, China), com o *kit* contendo os fixadores do neuroestimulador, esponjas, borracha, eletrodos e cabos de conexão. O posicionamento dos eletrodos seguiu o sistema internacional 10/20 do eletroencefalograma. Eles foram envoltos por 5x7cm de esponja umedecidas com solução fisiológica a 0,9%.

O procedimento ocorreu em três etapas, cada etapa envolveu cinco sessões. Cada sessão durava 20 minutos e foi realizada diariamente (de segunda a sexta). Aplicou-se uma corrente de 2mA com a densidade de corrente equivalente a 0,05 A/m². O protocolo de estimulação utilizado (em relação à intensidade, frequência das sessões, o tamanho/posição dos eletrodos e duração do tratamento) baseou-se em estudos prévios^{21-23,39,42}.

Os sintomas dolorosos e o nível de ansiedade foram quantificados antes do início do tratamento. Em seguida, fez-se a randomização da ordem dos três tipos de intervenção que cada participante recebeu, e posteriormente, deu-se início às intervenções. Ao término das cinco sessões de cada tipo de intervenção, foram realizadas reavaliações quanto aos níveis de dor, ansiedade, além da aplicação de escalas quanto à percepção global de mudança e nível de confiança. Com base em estudos prévios foi definido um período de lavagem (*wash-out*) de quatro semanas entre os diferentes tipos de estimulação objetivando evitar efeitos residuais indesejados (*carry-over*)^{21,46-48}. Dessa forma, os participantes foram reavaliados quanto aos níveis de dor e ansiedade, antes e após cada etapa de cinco sessões de estimulação, com um intervalo de quatro semanas (período de *wash-out*), entre os diferentes protocolos de tratamento. Durante o estudo, nenhum participante recebeu qualquer outro tipo de tratamento para a doen-

ça em questão, evitando qualquer efeito além da neuromodulação (exceto o uso esporádico de analgésico no período *wash-out*).

A randomização foi feita por um programa de computador online (www.random.org). A equipe envolvida no estudo foi devidamente treinada e encoberta. Para tanto, cada pesquisador foi responsável por uma etapa, sem acesso às demais informações. Em relação à função de cada pesquisador (P) teve-se: diagnóstico (P1), randomização e alocação oculta (P2), tratamento (P3), coleta de dados (P1) e análise dos dados (P1).

Com a finalidade de ocultar a alocação, utilizou-se envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. Os participantes foram identificados por códigos e não tinham conhecimento acerca do tipo de intervenção que receberam no estudo.

O ensaio clínico foi registrado no clinicaltrials.gov (registro de número NCT03285685) após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HULW da UFPB (Parecer de CAAE: 64862817.0.0000.5183).

Análise estatística

Os dados numéricos foram apresentados em média e desvio padrão, e sua distribuição foi avaliada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. O valor de alfa foi estabelecido como 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com o pacote estatístico SPSS versão 21.0. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste *post-hoc* de Bonferroni. A variável dependente primária foi a intensidade da dor e os fatores foram os diferentes locais de estimulação (M1, DLPF e placebo) e tempo (no estado basal, após as cinco sessões de estimulação e quatro semanas depois). A variável dependente secundária, nível de ansiedade traço-estado, foi analisada de modo semelhante, sendo os escores apresentados em termos de médias e desvio padrão.

Os efeitos adversos foram investigados após cada sessão de estimulação, e a análise dos dados também foi feita pela ANOVA de medidas repetidas. Já os resultados das escalas Percepção Global de Mudança e Nível de confiança foram apresentados por médias e desvio padrão, cuja análise foi feita pela ANOVA de uma via. A presença de correlações entre as variáveis estudadas foi investigada por meio do coeficiente de correlação de Pearson.

RESULTADOS

O presente estudo teve início em março de 2017 e foi finalizado em dezembro de 2017. Um total de 151 pacientes foi triado, dentre eles 13 se encaixaram nos critérios de elegibilidade, mas apenas nove aceitaram participar do estudo. Após assinatura do TCLE, a sequência de recebimento dos diferentes tipos de estimulação foi randomizada. Durante o estudo, quatro indivíduos foram excluídos da pesquisa.

Com relação à perda de seguimento, um participante só recebeu a primeira etapa de ETCC e foi excluído, pois não sentiu mais dor. Outros três participantes desistiram da última etapa por indisponibilidade de tempo. Sendo assim, apenas cinco participantes concluíram o estudo (Figura 1).

Na tabela 1 estão descritas as principais variáveis que caracterizaram a amostra como gênero, idade, duração da dor, dados da EAV, e dos IDATE T e E. A amostra foi composta apenas por mulheres, possivelmente em virtude de estudos observarem que o sexo feminino apresenta de duas a três vezes mais risco de desenvolver DTM^{48,50,51}.

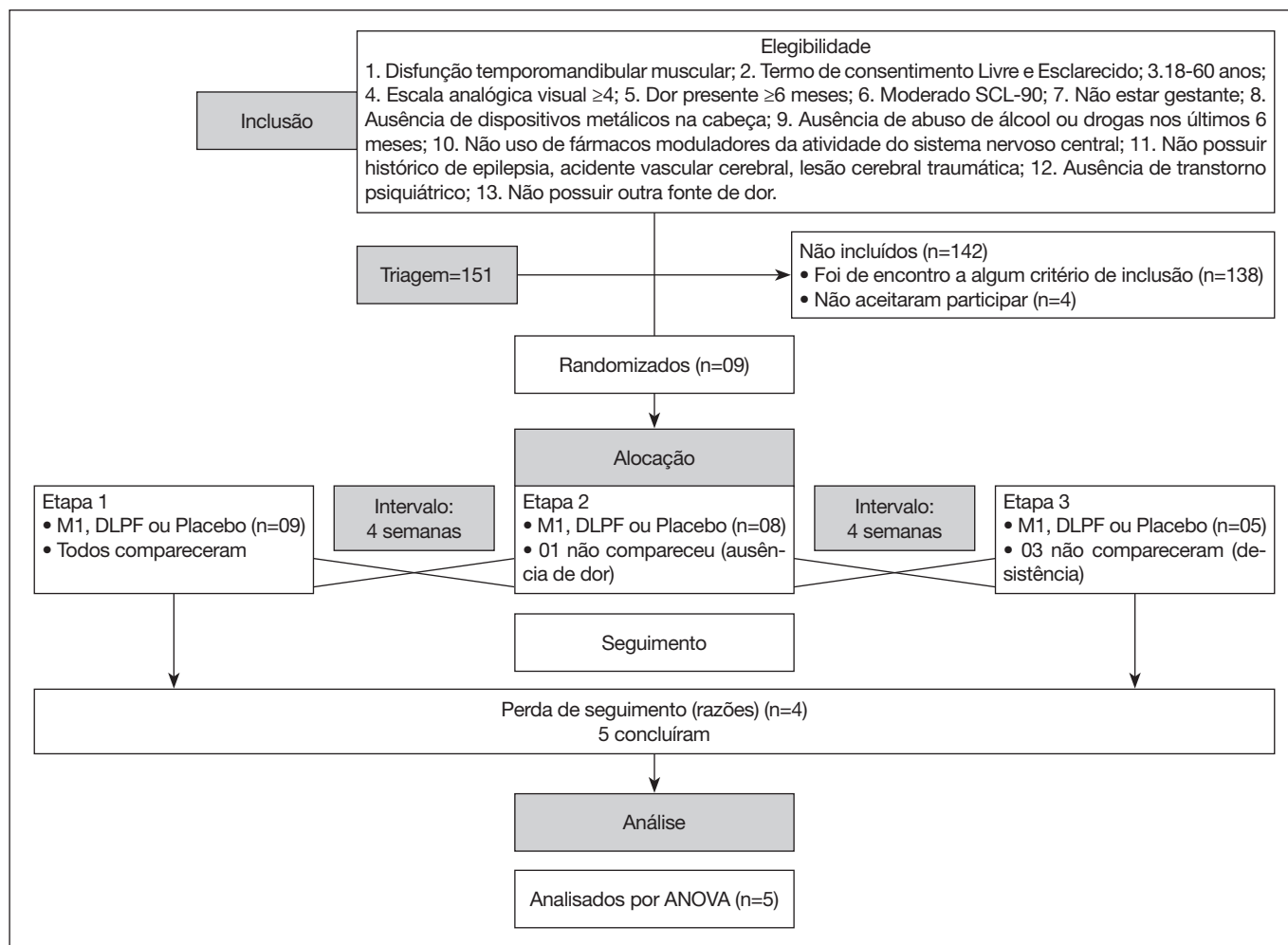


Figura 1. Fluxograma CONSORT com a sequência do desenvolvimento do estudo
DLPF = região dorsolateral do córtex pré-frontal.

Tabela 1. Caracterização da amostra com dados clínicos e demográficos

Caracterização da amostra (n=5)	Média (DP)	Mínima	Máxima
Idade (anos)	31 (10)	22	48
Duração da dor (meses)	16 (12)	08	36
EAV	6,8 (0,8)	36	50
IDATE-E	44,8 (6)	33	55
IDATE-T	47,2 (9,7)	04	15

DP = desvio padrão; n= número de participantes; BDI = inventário de depressão de Beck; EAV = escala analógica visual; IDATE = Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Todas as participantes tinham utilizado algum tipo de fármaco analgésico e/ou relaxante muscular, antes do estudo. Esporadicamente, relatou-se o uso de analgésicos (paracetamol ou dipirona) que ocorreu no período *wash-out*, de modo a não influenciar os resultados do estudo. Nenhuma tomava fármacos de ação central durante a participação no estudo ou apresentava alguma comorbidade.

De acordo com os escores pré e pós-tratamento da EAV, tanto as duas estimulações ativas quanto a placebo geraram melhora significativa ($p=0,001$ e IC: 0,93-3,47), com diminuição equivalente a 37% na intensidade da dor. Na ETCC em M1 observou-se diferença média pré e pós-tratamento de 2,8 (40%) ($p=0,012$ e IC: 0,6-5)

no escore da dor. Já na região DLPF foi menor, apenas 1 escore ($p=0,69$ e IC: -1,2-3,2) de melhora. Contudo, não foi detectada diferença significativa no efeito do ETCC entre os tipos de intervenção ($p=0,14$) (Tabela 2).

Na tabela 2, observou-se melhora substancial no quadro doloroso, principalmente na estimulação em M1 e placebo ($p=0,012$ e IC: 0,6 – 5). Todavia, após quatro semanas da estimulação placebo, houve grande diminuição na analgesia, incluindo uma piora em três dos cinco participantes ($p=0,003$ e IC: -6,29– -1,3).

Tabela 2. Efeito da ETCC na intensidade da dor nos tempos pré, pós-intervenção e após 4 semanas

Tipo de ETCC	EAV pré, média (DP)	EAV pós, média (DP)	Valor de p	EAV pós-4s, média (DP)	Valor de p
M1	7 (1)	4,2 (2,6)	0,14	4,4(1,6)	0,28
DLPF	4,4 (2,6)	3,4 (1,8)		2,6 (1,6)	
Placebo	4,8 (1,7)	2 (1)		5,8 (2,7)	
Total	5,4 (2)	3,2 (2)	0,001*	4,2 (2,3)	0,15

p = valor representa a significância pelo teste ANOVA de medidas repetidas; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; DLPF = região dorsolateral do córtex pré-frontal; EAV = escala analógica visual; * $p<0,05$.

Na figura 2 percebeu-se que após quatro semanas o alívio no quadro doloroso permaneceu nos protocolos de estimulação ativa (M1 e DLPF), havendo melhora no quadro algíco na região DLPF, equivalente a 41%. Entretanto, de acordo com o teste ANOVA de medidas repetidas não houve diferença entre os diferentes protocolos de estimulação ($p=0,28$).

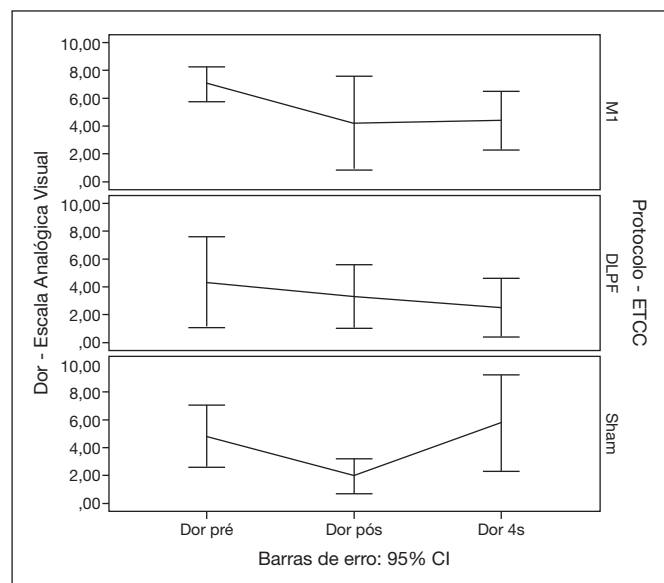


Figura 2. Medidas de escores pela escala analógica visual por protocolo de estimulação em função do tempo (pré, pós-intervenção e após 4 semanas)

ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; DLPF = região dorso-lateral do córtex pré-frontal.

A ETCC gerou um impacto positivo sobre os sintomas de ansiedade rastreados pelo IDATE (Tabela 3). Houve diminuição significativa nos níveis de ansiedade estado ($p=0,035$) e traço ($p=0,009$) após sessões de estimulação. No entanto, não houve diferença entre os tipos de intervenção tanto no estado de ansiedade ($p=0,43$) quanto no traço ($p=0,69$). Ademais, o coeficiente de correlação de Pearson não detectou relação linear entre as variáveis dor e ansiedade (estado: $r=0,46$ e $p=0,081$; traço: $r=0,47$ e $p=0,86$) (Tabela 3).

Tabela 3. Efeito médio da ETCC no nível de ansiedade estado e traço após intervenção

Variáveis	Média (DP)	IC95%	Valor de p
IDATE-E	4,8 (7,3)	0,39 – 9,2	0,035
IDATE-T	4,1 (5,2)	1,2 – 7	0,009

p = valor representa a significância pelo teste ANOVA de medidas repetidas; IC = intervalo de confiança; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; IDATE = Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Os participantes demonstraram um nível de confiança elevado no tratamento recebido, numa escala que varia de 1 a 5. Vale ressaltar que quando os participantes receberam a estimulação placebo relataram confiança ligeiramente mais elevada (Média [DP]: 4,4 [0,8] e IC: 3,5-5,5) em comparação às regiões M1 (Média [DP]: 4 [0,7] e IC: 3-4,8) e DLPF (Média [DP]: 4,2 [0,8] e IC: 3-5,2), não havendo diferença significativa ($p=0,74$). Houve correlação negativa entre

nível de confiança e intensidade da dor após o tratamento ($r=-0,61$ e $p=0,015$), além de correlação positiva entre confiança e percepção global de mudança ($r=0,612$ e $p=0,015$).

Através da EPGM os participantes demonstraram mudança moderada e significativa no seu estado de saúde, desenvolvimento de suas atividades cotidianas, emoções e QV em virtude da melhora no quadro algíco, com escore médio de aproximadamente 5 (DP=1,3 e IC: 4,1-5,7), numa escala de zero a 7. Essa mudança possuiu um valor discretamente maior na ETCC na área cortical M1 (Média [DP]: 5,4 [1,1] e IC: 4-6,8), mas não houve diferença entre os diferentes protocolos de estimulação ($p=0,67$).

Com relação aos efeitos adversos durante as sessões de ETCC, os três tipos de estimulação foram bem tolerados. Quando presentes, apresentaram baixa intensidade, não havendo diferença entre diferentes protocolos de estimulação ($p>0,05$). Após cada sessão de estimulação, os participantes responderam a um questionário que listava alguns efeitos adversos, classificando-os numa escala de 1 a 4 em ausente, leve, moderado ou forte. Não foi observada nenhuma lesão cutânea sob ou nas regiões vizinhas às áreas onde os eletrodos foram posicionados. Nenhum participante relatou grave desconforto ou piora no quadro clínico durante a intervenção. Sendo assim, confirmou-se que a ETCC é segura e bem tolerada. Estando o formigamento, a coceira e a queimação entre os sintomas adversos mais prevalentes^{39,52,53}.

Em se tratando de estudo encoberto, quando questionados após o tratamento, todos os sujeitos que participaram da pesquisa acreditaram ter recebido a corrente ativa.

DISCUSSÃO

O presente estudo observou como desfecho primário melhora significativa em todos os protocolos de estimulação. Principalmente na estimulação em M1 e placebo, logo após estimulação, quando comparados à região DLPF. Após quatro semanas, o efeito analgésico perdurou especialmente nos protocolos de estimulação ativa. Todavia, não houve diferença significativa relacionada à percepção da dor entre os diferentes protocolos de estimulação. Vale destacar que conforme as recomendações padronizadas da *Iniciativa sobre Métodos, Medição, e Avaliação da dor em Ensaios Clínicos IMM-PACT* (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trial), a diminuição na intensidade da dor em 50% é considerada substancialmente importante, já uma redução em 30% é considerada melhora clínica moderadamente satisfatória.

De modo semelhante, três ensaios clínicos controlados e do tipo paralelo pesquisaram o uso da ETCC em sujeitos com DTM, mas a estimulação foi apenas no córtex M1. Oliveira et al.³⁴ não encontraram diferença significativa entre os grupos, mas observaram grande melhora na intensidade da dor após o tratamento, principalmente no grupo de estimulação ativa somada a exercícios fisioterápicos. Já Sakrajai et al.³⁰ e Donnell et al.²⁸ observaram diferença significativa no quadro de dor no grupo que recebeu ETCC ativa, ressaltando que esse último utilizou um aparelho de ETCC de alta definição sobre M1, o qual permite a emissão da corrente de forma mais focal. O protocolo mais frequente corresponde à estimulação anodal sobre M1 durante 20 minutos em cinco dias consecutivos, no qual o efeito de alívio da dor perdura de duas a seis semanas^{26,28,30,36,37}. O efeito

analgésico da neuroestimulação mensurado pela EAV, após quatro semanas da intervenção, mostrou grande diminuição na analgesia decorrente da estimulação placebo, diferentemente da ETCC ativa em M1 e DLPF, nos quais o tamanho do efeito tendeu a permanecer, com uma melhora de 37 e 41%, respectivamente.

Quanto às regiões eleitas na neuromodulação não invasiva para o tratamento da dor, sabe-se que os córtices M1, somatossensorial (S1) e dorsolateral pré-frontal integram o que se chama “matriz da dor”, que podem ser diretamente alcançadas pela ETCC, e desse modo influenciar a via disfuncional de como a dor está sendo processada, atingindo componentes subcorticais de modo indireto^{31,32,54,55}.

Estudos mostraram que a estimulação em M1, principalmente no lado esquerdo, produz melhorias clínicas significativas nos pacientes com dor crônica, o que fez com que essa região cortical tenha se tornado o principal alvo de várias técnicas neuromoduladoras, incluindo a ETCC, dedicadas à melhoria da dor crônica em ensaios clínicos^{26-28,30,32,33}. Os intrincados mecanismos neurofisiológicos que explicam a eficácia clínica da estimulação M1 para o alívio da dor não são completamente compreendidos. Entretanto, acredita-se que seus mecanismos analgésicos envolvem a ativação de controles de “cima para baixo” (top down) relacionados à excitação de fibras horizontais intracorticais e facilitação do controle descendente de inibição da dor. Estudos de neuroimagem revelaram a presença de mediação química da dor através de neurotransmissões opioidérgicas, glutamatérgicas, GABAérgicas e serotoninérgicas^{21,32,33}.

Acredita-se que a dor decorrente da DTM muscular esteja fortemente relacionada a distúrbios emocionais^{9-16,56}. E o córtex DLPF é o fulcro de várias redes cerebrais envolvidas no processamento cognitivo, afetivo e sensorial, cuja estimulação provavelmente medeia os efeitos analgésicos através da modulação de redes afetivo-emocionais relacionadas à dor^{13,38,39}.

A região cortical DLPF esquerda desempenha um papel no controle ativo sobre a percepção da dor através da modulação de vias córticosubcortical e córticocortical bilateralmente⁵⁷. Além disso, alguns estudos compararam o efeito da ETCC nos córtices M1 e DLPF em indivíduos com dor crônica, nos quais a estimulação na região DLPF gerou alívio da dor tão bom quanto o grupo M1, e por vezes, maior^{24,35,58}.

Considerando estudos prévios e a relação da área DLPF esquerda com os aspectos emocionais da dor, o presente estudo hipotetizou que a neuromodulação anódica no lado esquerdo promoveria efeito analgésico mais intenso no protocolo de estimulação na região DLPF do córtex em comparação à estimulação no córtex M1, uma vez que aquela área demonstra ser responsável pelo processamento do componente emocional da dor, muitas vezes subjacente à refratariedade ao tratamento^{1,40}. Apesar dos participantes relatarem melhora no quadro algico quando receberam a corrente anódica no córtex DLPF, logo após o tratamento, o efeito analgésico foi maior na ETCC em M1. Entretanto, o tamanho do efeito analgésico de ambos os locais de estimulação foi semelhante após quatro semanas. Um estudo envolvendo pacientes com fibromialgia comparou os protocolos de 10 sessões, uma por dia, com intensidade de 2mA e duração de 20 minutos. A ETCC foi aplicada no córtex M1 ou DLPF do lado esquerdo, e observou que ambas regiões induziram melhorias significativas em relação à dor e QV. Contudo, o grupo M1 foi mais eficaz em manter a diminuição observada das pontua-

ções de dor por até 60 dias³⁵. Esse mesmo grupo de estudiosos utilizou anteriormente um protocolo de cinco sessões, no qual apenas a estimulação no córtex M1 gerou melhora significativa no quadro de dor³⁷. Nessa linha lógica é possível que um aumento do número de sessões de ETCC, de cinco para 10, permita um efeito analgésico mais pronunciado após a estimulação na região DLPF.

O fator psicossocial parece estar associado à DTM⁹⁻¹⁶, estando os pacientes com altos níveis de ansiedade e/ou depressão mais propensos a essa disfunção. E quanto mais duradoura a dor, maiores serão os riscos de problemas comportamentais, psicossociais e cognitivos, o que piora o prognóstico¹⁴.

Como desfecho secundário, avaliou-se os níveis de ansiedade traço e estado após as sessões de estimulação, de acordo com o IDATE-E e T. Alguns estudos apoiam a associação entre dor e ansiedade, principalmente quando a dor é muscular^{14,56}. Na pesquisa em questão, observou-se diminuição significativa dos níveis de ansiedade traço e estado após a terapia. No entanto, não houve diferença entre os diferentes tipos de intervenção, nem correlação positiva entre dor e ansiedade, possivelmente em virtude da pequena amostra. Donnell et al.²⁸ não observaram diferença significativa no estado de ansiedade após tratamento, já Oliveira et al.³⁴ detectaram melhora nos sintomas depressivos.

Os participantes relataram mudança moderada e significativa no seu estado de saúde, mas não houve diferença entre os tipos de intervenção ($p=0,67$). Esses dados corroboram estudos anteriores que mostraram a existência de relação de influência negativa entre o quadro algico e o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, bem como a QV dos pacientes³⁻⁵.

O efeito placebo corresponde a benefícios atribuíveis às respostas cérebro-mente ao contexto em que um tratamento é administrado. Esse efeito, somado ao fato de os pacientes relatarem alto nível de confiança no tratamento recebido, justifica a elevada melhora dos participantes que receberam ETCC placebo. Semelhante melhora no grupo controle ocorreu nos estudos de Donnell et al.²⁸, Oliveira et al.³⁴ e Sakrajai et al.³⁰. Nesse último, aproximadamente um terço, a metade dos pacientes experimentaram algum tipo de alívio da dor. Em estudos envolvendo neuromodulação no tratamento da dor esse fenômeno é bastante observado^{59,60}.

Alguns estudos também observaram a redução da ansiedade em voluntários alocados em grupo placebo⁶¹. Efeito também observado no presente estudo.

Por outro lado, na estimulação placebo, o quadro de dor piorou de forma mais acentuada após 04 semanas quando comparado à ETCC ativa. O que pode ser justificado pelo efeito otimizado a níveis moleculares e clínicos do ETCC real em relação ao placebo^{60,62}, somado ao fato de os efeitos clínicos da ETCC serem cumulativos e se desenvolverem de forma lenta, possivelmente devido a mudanças neuroplásticas^{21,23,28}.

Com base em descobertas de análises de imagens cerebrais, considera-se que a analgesia decorrente de placebo é um fenômeno real, ou seja, biologicamente mensurável. Eles são mediados por diversos processos – incluindo aprendizado, expectativas e cognição social – e podem influenciar vários resultados clínicos e fisiológicos relacionados à saúde. A evidência emergente na neurociência acredita que múltiplos sistemas cerebrais e mediadores neuroquímicos estão envolvidos, incluindo opioides e dopamina⁶¹⁻⁶³.

Limitações do estudo e perspectivas futuras

Uma limitação do presente estudo corresponde à pequena amostra, por trata-se de um estudo preliminar. Possivelmente a amostra foi insuficiente para detectar efeitos estatisticamente significantes nas variáveis entre os protocolos estudados. Também não houve um acompanhamento da atividade cerebral antes e depois do tratamento, portanto não se pode fornecer resultados acerca de possíveis mecanismos neurofisiológicos relacionados à ETCC.

A permanência do efeito analgésico da ETCC, principalmente nas estimulações ativas após quatro semanas, mostra que o período de *wash-out* adotado entre as etapas do estudo possivelmente não foi suficiente para evitar os efeitos residuais da estimulação realizada na etapa anterior, apesar desse período de lavagem ter sido definido com base em estudos prévios^{21,46-48}.

Ressalta-se a dificuldade na aderência do participante à pesquisa, uma vez que sua presença é necessária durante 15 sessões. Ademais, entre cada cinco sessões existiu um espaçamento de quatro semanas, fazendo com que o estudo durasse aproximadamente quatro meses para cada participante. Além disso, a falta de comparação entre a eficácia da ETCC e outras técnicas convencionais, como a placa oclusal, configura-se como outra limitação, sugerindo que pesquisas posteriores avaliem de forma fatorial tais aspectos.

Os resultados desta pesquisa não devem ser extrapolados para a aplicação clínica de ETCC no tratamento da dor crônica em DTM. Sugere-se o desenvolvimento de novos estudos com um tamanho de amostra significativo, objetivando quantificar o tamanho do efeito e diferenças entre os tipos de intervenção, buscando facilitar a tomada de decisão quanto à melhor escolha de tratamento. Tendo em vista que se trata de um estudo com dados preliminares, os resultados precisam ser interpretados com cautela.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que o uso da ETCC melhorou a condição de saúde dos portadores de DTM muscular crônica, promovendo um alívio do quadro algico, diminuição do nível de ansiedade, além de contribuir positivamente na QV. O córtex M1 foi a área estimulada que demonstrou melhor resultado, levando em consideração o efeito do tratamento logo após as cinco sessões de neuroestimulação. Vale ressaltar que a ETCC demonstrou ser um instrumento seguro e bem tolerado.

REFERÊNCIAS

- Okeson JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(1):57-91.
- Blyth FM, Van Der Windt DA, Croft PR. Chronic disabling pain: a significant public health problem. *Am J Prev Med*. 2015;49(1):98-101.
- Shueb SS, Nixdorf DR, John MT, Alonso BF, Durham J. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? *J Dent*. 2015;43(10):1203-10.
- International Association for the Study of Pain – IASP (2013) Recuperado em 16 agosto, 2016, do https://https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Temporomandibular_Disorders_BRZ.pdf.
- Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(1):129-39.
- Rodriguez-Raecke R, Niemeir A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2004;29(44):13746-50.

- Ji, RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*. 2001;8(1):1-10.
- Piccin CF, Pozzebon D, Chioldelli L, Boufleus J, Pasinato F, Corrêa EC. Aspectos clínicos e psicossociais avaliados por critérios de diagnóstico para disfunção temporomandibular. *Rev CEFAC*. 2016;18(1):113-9.
- Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med*. 2015;88(4):473-8.
- Sipilä K, Mäki P, Laajala A, Taanila A, Joukamaa M, Veijola J. Association of depression with chronic facial pain: a longitudinal study. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):644-9.
- Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14:37.
- Maeoka H, Matsuo A, Hiyamizu M, Morioka S, Ando H. Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neurosci Lett*. 2012;512(1):12-6.
- Yoon HJ, Lee SH, Hur JY, Kim HS, Seok JH, Kim HG, et al. Relationship between stress levels and treatment in patients with temporomandibular disorders. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2012;38:326-31.
- Türk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consult Clin Psychol*. 2002;70(3):678-90.
- Auerbach SM, Laskin DM, Frantsve LM, Orr T. Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(6):628-34.
- Wickiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2015;16:106.
- List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):430-51.
- Gremillion HA. Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *Gen Dent*. 2002;50(2):178-89.
- Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff*. 2015;32(1):22-35.
- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11(4):CD008208.
- Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Sarvier; 2012.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(Pt3):633-9.
- Choi YH, Jung SJ, Lee CH, Lee SU. Additional effects of transcranial direct-current stimulation and trigger-point injection for treatment of myofascial pain syndrome: a pilot study with randomized, single-blinded trial. *J Altern Complement Med*. 2014;20(9):698-704.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011;17(1):37-53.
- Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890-903.
- George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):301-16.
- Donnell A, Nascimento T, Lawrence M, Gupta V, Zieba T, Truong DQ, et al. High-definition and non-invasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic TMD. *Brain Stimul*. 2015;8(6):1085-92.
- Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(3):167-78.
- Sakrajai P, Janyacharoen T, Jensen MP, Sawanyawisuth K, Auvichayap N, Tunkamnerdthai O, et al. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *Clin J Pain*. 2014;30(12):1076-83.
- Knokkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:628.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92.
- DosSantos MF, Ferreira N, Toback RL, Carvalho AC, DaSilva AF. Potential mechanisms supporting the value of motor cortex stimulation to treat chronic pain syndromes. *Front Neurosci*. 2016;10:18.
- Oliveira LB, Lopes TS, Soares C, Maluf R, Goes BT, Sá KN, Baptista AF. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2015;42(10):723-32.
- Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberio M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia:

- results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009;2(3):353-61.
36. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):188-91.
 37. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3988-98.
 38. Seminowicz DA, Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J Pain.* 2017;18(9):1027-35.
 39. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23(10):1489-99.
 40. Boggio PS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia.* 2009;47(1):212-7.
 41. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(9):1847-58.
 42. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4):CD008208.
 43. Biaggio AM, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psicol Aplicada.* 1977;29(3):31-44.
 44. Domingues L, Cruz E. Adaptação cultural e contributo para a validação da escala Patient Global Impression of Change. *Ifisionline.* 2011;2(1):31-7.
 45. Bolton JE, Wilkinson RC. Responsiveness of pain scales: a comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *J Manipulative Physiol Ther.* 1998;21(1):1-7.
 46. O'Neill F, Sacco P, Nurmikko T. Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:186.
 47. Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam, N, Aree-Uea B, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behav Neurol.* 2014;2014:173073.
 48. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain.* 2013;154(10):2178-84.
 49. Bagis B, Ayaz EA, Turgut S, Durkan R, Özcan M. Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. *Int J Med Sci.* 2012;9(7):539-44.
 50. Schmid-Schwab M, Bristela M, Kundi M, Piehslinger E. Sex-specific differences in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2013;27(1):42-50.
 51. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs.* 2001;169(3):187-92.
 52. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizziero BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1133-45.
 53. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5(3):175-95.
 54. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):111-24.
 55. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, Nascimento TD, Fregni F, Cummiford C, et al. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Front Psychiatry.* 2012;3:93.
 56. Bertoli E, de Leeuw R. Prevalence of suicidal ideation, depression, and anxiety in chronic temporomandibular disorder patients. *J Oral Facial Pain Headache.* 2016;30(4):296-301.
 57. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J Headache Pain.* 2011;12(2):185-91.
 58. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci.* 2017;378:225-32.
 59. Antal A, Paulus W, Rohde V. New results on brain stimulation in chronic pain. *Neuro Int Open.* 2017;1:E312-5.
 60. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *J Orofac Pain.* 2009;23(2):92-107.
 61. Holmes RD, Tiwari AK, Kennedy JL. Mechanisms of the placebo effect in pain and psychiatric disorders. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):491-500.
 62. DosSantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, Love TM, DeBoer MD, Schambra HM, et al. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One.* 2014;9(7):e102350.
 63. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):403-18.