

The use of noninvasive neuromodulation in the treatment of chronic pain in individuals with temporomandibular dysfunction

O uso da neuromodulação não invasiva no tratamento da dor crônica em indivíduos com disfunção temporomandibular

Tatyanne dos Santos Falcão Silva¹, Melyssa Kelyanne Cavalcanti Galdino¹

DOI 10.5935/1806-0013.20170128

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Faced with mechanisms of maladaptive neuroplasticity that can generate a memorization of pain sensation in individuals with temporomandibular dysfunction, the transcranial direct current stimulation emerges as a possible treatment strategy for chronic pain. However, further studies are needed to demonstrate the efficacy of this therapeutic modality and its long-term effect. Thus, the present study aims to discuss the use of transcranial direct current stimulation in the treatment of temporomandibular dysfunction in individuals with chronic pain.

CONTENTS: The present review encompasses 40 articles, published between the years 2000 and 2016. The temporomandibular dysfunction is a disease characterized by a set of signs and symptoms that may include joint noise, pain in the muscles of mastication, limitation of mandibular movements, facial pain, joint pain and/or dental wear. Pain appears as a very present and striking symptom, with a tendency to chronicity, a condition that is difficult to treat and often associated with psychological factors such as anxiety and depression. Studies using transcranial direct current stimulation in patients with chronic pain symptomatology have been showing good results through neuromodulation of neuronal excitability. It is worth noting that it corresponds to a non-invasive technique, low cost, easy and quick to apply, besides having minimal adverse effects.

CONCLUSION: The transcranial direct current stimulation has shown promising results in the treatment of temporomandibular dysfunction pain, with the possibility of becoming a complementary technique to the existing treatments, and thus, providing a professional assistance of better quality and resolution to the patient with this disorder.

Keywords: Analgesia, Facial pain, Rehabilitation, Temporomandibular joint disorders, Transcranial direct current stimulation.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diante de mecanismos de neuroplasticidade mal adaptativa, que podem levar a uma memorização da sensação dolorosa em indivíduos com disfunção temporomandibular, a estimulação transcraniana por corrente contínua surge como uma possível estratégia de tratamento para a condição algica crônica. No entanto, é necessário o desenvolvimento de estudos subsequentes que comprovem a eficácia dessa modalidade terapêutica e de seu efeito em longo prazo. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo discorrer sobre o uso da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da disfunção temporomandibular em indivíduos com dor crônica.

CONTEÚDO: O presente estudo engloba 40 artigos, publicados entre 2000 e 2016. A disfunção temporomandibular é uma doença caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que pode incluir ruídos articulares, dor nos músculos da mastigação, limitação dos movimentos mandibulares, dor na articulação e/ou desgaste dental. A dor aparece como um sintoma bastante presente e marcante, com tendência à cronicidade, sendo essa uma condição de difícil tratamento, muitas vezes associada a fatores psicológicos de ansiedade e depressão. Estudos utilizando a estimulação transcraniana por corrente contínua, em pacientes com sintoma doloroso crônico, vêm demonstrando bons resultados por meio da neuromodulação da excitabilidade neuronal. Trata-se de uma técnica não invasiva, de baixo custo, de fácil e rápida aplicação, além de possuir efeitos adversos mínimos.

CONCLUSÃO: A estimulação transcraniana por corrente contínua vem apresentando resultados promissores no tratamento da dor na disfunção temporomandibular, havendo a possibilidade de se tornar uma técnica complementar aos tratamentos já existentes, e desse modo, proporcionar uma assistência profissional de melhor qualidade e resolutividade ao paciente portador dessa desordem.

Descritores: Analgesia, Dor orofacial, Estimulação transcraniana por corrente contínua, Reabilitação, Transtornos da articulação temporomandibular.

INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição patológica que engloba problemas clínicos relacionados à musculatura mastigatória, articulação temporomandibular (ATM), ou ambas as estruturas¹. Em muitos casos, indivíduos portadores dessa doença apresentam a dor como sintoma mais marcante, podendo ser aguda

1. Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Psicologia, João Pessoa, PB, Brasil.

Apresentado em 05 de junho de 2017.

Aceito para publicação em 27 de outubro de 2017.

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

Endereço para correspondência:

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Psicologia - Castelo Branco

58033-455 João Pessoa, PB, Brasil.

E-mail: tatyannefalcao@yahoo.com.br

ou crônica, possuindo essa última um caráter disfuncional, com tendência a persistir mesmo após a remoção da causa inicial².

Através de investigações científicas, observou-se que os circuitos neuronais responsáveis pelo processamento da dor e emoção estão associados, um sobrepondo-se ao outro, sugerindo uma relação de influência mútua^{3,4}. Esses resultados corroboram a frequente associação da dor crônica com disfunções psicológicas, como ansiedade e depressão⁵⁻⁸. Com base nesses dados, constatou-se que a sensação dolorosa não depende apenas da natureza e da intensidade do estímulo, trata-se de uma experiência multidimensional composta de aspectos emocionais, sensoriais e cognitivos^{3,4,9}.

Tendo em vista que a dor crônica é um fenômeno complexo e multidimensional¹, requer um tratamento multidisciplinar, abordando diferentes terapias⁵⁻⁷. Contudo, alguns pacientes possuem uma resposta temporária e/ou não satisfatória, levando a uma suspeita de que os componentes emocionais da dor estão, muitas vezes, subjacentes à refratariedade ao tratamento. Destaca-se também o desenvolvimento de uma memória para a dor^{1,5,10}, em virtude de mudanças estruturais e fisiológicas reversíveis no córtex cerebral¹¹.

Considerando que mudanças neuroplásticas cumprem uma função importante na manutenção da dor crônica na DTM, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) emerge como mais uma opção de tratamento, buscando modificar o padrão de atividade cortical e restabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor^{12,13}.

A aplicação de protocolos de estimulação tem se mostrado promissora em alguns estudos, com resultados satisfatórios quanto à redução dos sintomas dolorosos em pacientes com dor crônica¹³⁻¹⁷. O efeito analgésico proporcionado pela ETCC tem sido relatado por meio da estimulação anódica, principalmente, no córtex motor primário (M1)^{15,17,18}. Contudo, existe outra opção de protocolo de estimulação, com o ânodo na região dorsolateral do córtex pré-frontal (DLPFC), que também vem demonstrando efeito terapêutico na dor^{15,19}. Entretanto, esses resultados ainda são inconclusivos, o que indica a necessidade de maiores investigações^{16,20-22}.

Nesse contexto, torna-se pertinente a investigação de métodos alternativos no tratamento da DTM crônica objetivando ampliar o leque de possibilidades e, portanto, promover o alívio da dor, recuperação funcional, e consequentemente, melhor qualidade de vida a um maior número de pacientes^{1,6,11}.

O objetivo deste estudo foi discorrer acerca do uso terapêutico da ETCC em indivíduos com dor crônica decorrente de DTM muscular.

CONTEÚDO

Trata-se de um levantamento bibliográfico realizado entre janeiro e setembro de 2016 na Pubmed e Biblioteca Virtuais em Saúde (BI-REME), escolhidas pelo fato de agregarem diferentes bases de dados, tanto internacional quanto nacional. Foram selecionados alguns livros e diversos artigos, publicados entre os anos de 2000 e 2016, que abordavam a temática do presente estudo. Empregou-se descritores como “Analgésia”, “Dor orofacial”, “Estimulação transcraniana por corrente contínua”, “Reabilitação”, “Transtornos da articulação temporomandibular”, bem como os termos equivalentes em inglês, “Analgésia”, “Facial pain”, “Transcranial direct current stimulation”, “Rehabilitation” e “Temporomandibular joint disorders”. Foram se-

leccionados 40 artigos para compor a revisão da literatura, uma vez que se adequavam ao objetivo deste estudo.

A DTM enquadra-se em um subgrupo de dor craniofacial, constituindo a principal causa de dor orofacial de origem não dental que pode envolver músculos mastigatórios, ATM e/ou estruturas associadas²³. Tem sido definida como uma condição patológica caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas podendo incluir ruídos articulares, dor nos músculos da mastigação, limitação dos movimentos mandibulares, dores faciais, de cabeça, na articulação e/ou desgaste dental^{1,23,24}. Nota-se que os sintomas se manifestam de forma variada, estando relacionada aos componentes anatômicos que entram em colapso pela desordem, a depender da tolerância fisiológica de cada estrutura do sistema estomatognático¹.

Estima-se que aproximadamente 40 a 60% da população apresenta algum sinal clínico detectável de DTM, sendo mais frequente em pessoas entre 20 e 40 anos de idade^{1,25}. Uma doença bastante prevalente, cuja etiologia é considerada complexa e multifatorial, sendo resultado de uma interrelação entre alguns fatores etiológicos principais: condição oclusal, trauma, alterações psicológicas, fontes de estímulo de dor profunda e atividades parafuncionais^{1,6,24}. Estudos na área comportamental observaram que a DTM, muitas vezes encontrava-se relacionada a psicopatologias, as quais podem se apresentar como um fator iniciante, precipitante e até mesmo perpetuante^{5,6,8,26}.

DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DESORDENS EMOCIONAIS

A dor aparece de modo bastante marcante e presente na DTM, podendo afetar o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, bem como a qualidade de vida (IASP-International Association for the Study of Pain). Principalmente quando crônica, a dor relaciona-se com fatores emocionais, como ansiedade e depressão, possivelmente em decorrência de um compartilhamento e proximidade de vias neuronais de processamento^{3,4,27-29}. Estudos realizados com portadores de DTM crônica corroboram essa relação ao observarem uma correlação positiva entre a gravidade dessa doença e os níveis de ansiedade e depressão apresentados pelos pacientes⁵⁻⁸. Além disso, as mulheres demonstraram maior propensão para apresentar estresse emocional e transtornos psiquiátricos concomitantes²⁶.

SINTOMAS DOLOROSOS

Segundo a IASP, a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, estando associada ou relacionada a uma lesão real ou potencial dos tecidos. Aproximadamente 10% da população mundial apresenta dor facial decorrente de DTM (IASP), e esse sintoma doloroso pode caracterizar-se como agudo ou crônico^{1,2}.

A dor aguda possui um caráter fisiológico e protetor, é autolimitante e responde às terapias convencionais. Geralmente cessa após tratamento do fator causal. Já a dor crônica não tem caráter biológico e persiste após remoção da causa, com tendência a não responder as terapias convencionais, sendo necessário tratamento multidisciplinar para o controle da dor^{2,30}.

Mesmo eliminando o estímulo nociceptivo, a dor não cederá, pois, mecanismos de neuroplasticidade relacionados ao aprendizado po-

dem levar a uma memorização da sensação dolorosa¹¹, tornando-a crônica, principalmente se for uma condição algica constante, sem períodos de remissão completa¹. Essa memória para a dor é decorrente de mudanças funcionais e estruturais nas sinapses subjacentes à experiência dolorosa, em virtude de um estímulo doloroso repetitivo que reforça esse circuito, e culmina no estabelecimento de traços de memória cerebrais que mantêm a sensação da dor^{1,31,32}.

A experiência dolorosa mostra-se um fenômeno complexo, que fisiologicamente pode ser iniciada por um fator somático, mas sua permanência decorre de modificações corticais estruturais e funcionais importantes como atrofia cortical e hiperatividade neuronal em diferentes regiões do sistema nervoso central (SNC)^{11,27}. Envolve áreas cerebrais responsáveis pela emoção, percepção, planejamento motor, comportamento e memória, como a ínsula anterior, córtex cingulado anterior, somatossensorial, área motora, sistema límbico e tálamo³¹⁻³³.

Estudos observaram que os circuitos neuronais responsáveis pelo processamento da dor e emoção estão associados, sobrepondo-se, sugerindo uma relação de influência mútua^{3,4,28,29}. Com base nesses dados, reforça-se o princípio de que sensação dolorosa não depende apenas da natureza e da intensidade do estímulo. Trata-se de uma experiência multidimensional composta de aspectos emocionais, sensoriais, e cognitivos^{3,4,9}. Dessa forma, a compreensão da dor crônica deve abordar o conceito de aprendizagem, estado emocional e motivacional, além do mecanismo de memória^{1,31}.

Frente à complexidade e multidimensionalidade da experiência dolorosa, o diagnóstico da DTM deve ser criterioso, compreendendo a história do paciente, exame clínico e exames complementares, sendo as informações coletadas principalmente durante a anamnese¹. Requer uma pesquisa de fatores psicológicos, físicos e sociais, sendo necessária, geralmente, a atuação de uma equipe multidisciplinar^{6,10,30,34}.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Diante do exposto, quando se trata de dor crônica, o modelo mecanicista de tratamento é insuficiente, devendo o cirurgião-dentista compreender o homem como um ser biopsicossocial a fim de implementar e/ou encaminhar o paciente para a(s) alternativa(s) terapêutica(s) mais indicada(s). Algumas visam tratar a musculatura, outras agem sobre a oclusão dentária ou estruturas articulares e há aquelas cujo foco principal é o fator psicoemocional^{6,10,30,34}.

Na área odontológica, existem várias modalidades de tratamento para DTM, visto que essa doença possui uma variedade de sintomas. Dentre elas estão incluídas a educação do paciente com relação ao autocuidado, modificação do comportamento (incluindo técnicas de relaxamento), fármacos, terapia física, acupuntura, placas oclusais estabilizadoras, terapia oclusal (ortodontia, reabilitação oral) e cirurgia. Ressalta-se a necessidade de dar-se preferência a procedimentos reversíveis e não invasivos. Destarte, procedimentos invasivos como os cirúrgicos, ortodôntico e de ajuste oclusal não são tratamentos de primeira escolha e sua eficácia ainda é questionável^{1,35,36}. Dentre as terapias promovidas por profissionais de outras áreas encontram-se o *biofeedback*, iontoforese, ultrassom, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), terapia cognitivo-comportamental e meditação^{1,35,36}.

Apesar da grande variedade de estratégias utilizadas para o tratamento de pacientes com DTM, alguns pacientes possuem uma resposta de alívio temporária e/ou não satisfatória, o que gera hipóteses de que os componentes emocionais estão muitas vezes subjacentes à refratariedade ao tratamento, e ao desenvolvimento de uma memória para a dor^{1,5,10,12,31}. Tendo em vista que a dor crônica gera mudanças estruturais e fisiológicas no córtex cerebral e essas, por sua vez, não são irreversíveis¹¹.

Sendo assim, evidencia-se a necessidade de uma terapêutica que atue diretamente sobre o SNC. Essa ação pode ocorrer através de fármacos, contudo, muitos indivíduos se mostram refratários ou apresentam efeitos adversos, como dependência e/ou tolerância^{1,35,36}. Desse modo, destaca-se a importância de novos tratamentos que envolvam mecanismos de neuromodulação e neuroplasticidade, como a ETCC, que pode tornar-se uma alternativa complementar aos diferentes tipos de tratamento já em uso^{12,13}.

Estimulação transcraniana por corrente contínua

Mudanças neuroplásticas cumprem uma função importante na manutenção da dor, dessa forma a estimulação cerebral surge como uma possível estratégia terapêutica, diferenciando-se das alternativas de tratamento já existentes por sua ação direta a nível de SNC¹². Dentre as técnicas de neuromodulação, encontra-se a ETCC, que se baseia no uso de uma corrente elétrica contínua com o objetivo de modificar o potencial de membrana neuronal e consequentemente alterar o padrão de atividade cortical, além de restabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor^{13,15,16,26}.

O aparelho de ETCC possui dois eletrodos: um ânodo (pólo positivo) e um cátodo (pólo negativo) que geram um fluxo de corrente contínua de baixa intensidade. A depender da montagem, o fluxo será anódico, catódico ou ambos, em que a estimulação anódica resulta em um aumento da excitabilidade neuronal, ao passo que a estimulação catódica resulta no efeito oposto^{12,13}. Além de interferir na atividade neuronal de áreas localizadas logo abaixo dos eletrodos, a referida técnica também afeta as regiões corticais e subcorticais interligadas^{16,17}.

Os efeitos da ETCC podem ser divididos essencialmente em neuromodulatórios e neuroplásticos. O primeiro corresponde à mudança gerada no potencial de repouso da membrana, sem efeitos significativos sobre a plasticidade sináptica. Já os efeitos secundários ocorrem por modificações da força sináptica após o período de estimulação, sendo dependentes da modulação de sinapses Gabaérgicas e glutamatérgicas. Sendo assim, a eficácia da ETCC é influenciada pela densidade da corrente aplicada, que envolve a duração da estimulação, amplitude da corrente, localização e tamanho do eletrodo. Em geral, os parâmetros de estimulação utilizados são: duração entre 5 a 30 minutos, intensidade de 0,5 a 2,0 mA, o tamanho dos eletrodos entre 20 e 37 cm²³⁷.

Trata-se de uma técnica simples, de baixo custo, segura, não invasiva, bem tolerada, e indolor, que é capaz de modular a atividade cerebral localmente, apresentando efeitos terapêuticos^{13,15,17,38}. Essas características favoráveis estimularam o desenvolvimento de vários estudos clínicos envolvendo distúrbios neurológicos e psiquiátricos como no transtorno depressivo maior, dor aguda e crônica, reabilitação motora, dependência de drogas, entre outras doenças³⁸.

A aplicação dos protocolos da estimulação ativa tem se mostrado promissora em alguns estudos, com bons resultados quanto à redução do sintoma doloroso em pacientes com dor crônica quando comparados com a estimulação placebo^{13-18,22}. Estudos realizados com ETCC obtiveram significativo efeito analgésico, através da estimulação anódica no córtex motor primário (M1)^{15,17,18}, possivelmente em virtude da ativação secundária do tálamo ipsilateral e de outras regiões ligadas ao processamento e modulação da dor, como o córtex cingulado, córtex pré-frontal e estriatum^{12,39}. Índícios também apontam que a estimulação do córtex M1 inibe a atividade do córtex somatossensorial primário ipsilateral (S1)⁴⁰. Para tanto, o ânodo é posicionado sobre o córtex M1 contralateral ao lado afetado em caso de dor unilateral ou sobre o M1 do hemisfério dominante em caso de dor bilateral, e o cátodo sobre a região supraorbitária contralateral ao ânodo^{13,15-18,41}.

Esse efeito terapêutico sobre a dor após a estimulação da região M1 foi reproduzido em diferentes grupos de pacientes com dor crônica decorrente de doenças como a neuralgia trigeminal, DTM, dor pós-acidente vascular cerebral e fibromialgia^{13,17,18}. Contudo, existe outra opção de montagem, aplicando-se o ânodo na região dorsolateral do córtex pré-frontal esquerdo (DLPFC), que também vem demonstrando efeito terapêutico^{15,16,19,41}, uma vez que essa região demonstra estar hipoativa em indivíduos com condição algica crônica^{27,33}.

Apesar de menos explorada, a estimulação na região DLPFC pode ser uma estratégia útil para modular redes cognitivas afetivo-emocionais associadas com o processamento da dor em pacientes com dor crônica, alterando sua percepção por meio de vias córtico-subcortical e corticocortical, uma vez que essa área parece desempenhar um papel importante no processamento cortical dos aspectos emocionais da dor^{19,41,42}. Dessa forma, poderia ser uma boa alternativa em casos de dor crônica, na qual os componentes emocionais estão, muitas vezes, subjacentes à refratariedade ao tratamento, possivelmente em virtude de uma relação anatômica de bastante proximidade entre os circuitos de dor e emoções^{1,3,4,28}. Embora a ETCC demonstre ser um instrumento de fácil uso, há um risco mínimo de efeitos adversos graves¹⁴. Por meio de uma revisão sistemática, observou-se que os efeitos secundários mais comuns da ETCC ativa foram pruridos (39,3%), formigamento (22,2%), dor de cabeça (14,8%), desconforto (10,4%), e sensação de ardor (8,7%)⁴³. Desse modo, as pesquisas devem seguir protocolos de aplicação da ETCC, os quais incluem os parâmetros como: duração, intensidade, padronização de avaliação de efeitos adversos e relatórios, entre outros¹⁴.

Apesar de a técnica citada ter potencial para o tratamento da dor, o limitado número de ensaios clínicos randomizados disponíveis e seus resultados heterogêneos, evidenciam a necessidade de maiores investigações científicas no que diz respeito à eficácia da técnica, visando tanto identificar os parâmetros ideais de estimulação (intensidade, taxa de repetição, tempo, posições dos eletrodos e polaridade de estimulação), uma vez que a otimização dos protocolos de estimulação em relação a populações específicas de pacientes é um aspecto importante na eficácia da referida técnica terapêutica; bem como acompanhar seus efeitos analgésicos e provável repercussão a nível psicológico a curto, médio e longo prazos^{16,19,22}.

CONCLUSÃO

A ETCC vem apresentando resultados promissores no tratamento da dor crônica na DTM, cujo diferencial da técnica envolve uma ação direta no SNC, por meio da neuromodulação dos centros de processamento do estímulo doloroso. Desse modo, apresenta-se como uma possível estratégia terapêutica, com a finalidade de complementar o leque de alternativas de tratamento já existentes.

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.
- Flaten MA, Al'Absi M. The Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion: Psychological and Clinical Implications. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Curr Opin Psychiatr*. 2001;14(3):241-5.
- Piccin CF, Pozzebon D, Chiodelli L, Bouffeu J, Pasinato F, Correa 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.
- 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.
- Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex*. 2007;17(5):1139-46.
- Jakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14:37.
- Rodríguez-Raecke R, Niemeier 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;24(44):13746-50.
- Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. 1ª ed. 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.
- 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.
- 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.
- Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:628.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(9):1443-52.
- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008208.
- 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.
- Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2693-705.

24. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain*. 2011;12(11 Suppl):T27-45.
25. Mello VV, Barbosa AC, Morais MP, Gomes SG, Vasconcelos MM, Caldas Júnior Ade F. Temporomandibular disorders in a sample population of the Brazilian northeast. *Braz Dent J*. 2014;25(5):442-6.
26. 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.
27. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47(3):987-94.
28. Duquette M, Roy M, Leporé F, Peretz I, Rainville P. [Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion]. *Rev Neurol*. 2007;163(2):169-79. French.
29. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288(5472):1769-72.
30. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70(3):678-90.
31. 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.
32. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137(1):7-15.
33. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55(3):377-91.
34. Gremillion HA. Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *Gen Dent*. 2002;50(2):178-89.
35. Wieckiewicz 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.
36. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):430-51.
37. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*. 2011;17(1):37-53.
38. 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.
39. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapp*. 2012;33(10):2499-508.
40. Chiou RJ, Lee HY, Chang CW, Lin KH, Kuo CC. Epidural motor cortex stimulation suppresses somatosensory evoked potentials in the primary somatosensory cortex of the rat. *Brain Res*. 2012;1463:42-50.
41. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2011;23(51). pii 2744.
42. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003;126(5):1079-91.
43. 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.