

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC**

**TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO NA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR CRÔNICA: ESTUDO PRELIMINAR, RANDOMIZADO,
CONTROLADO E DUPLO-CEGO**

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento, na linha de pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica.

João Pessoa

Março, 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC**

**TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO NA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR CRÔNICA: ESTUDO PRELIMINAR, RANDOMIZADO,
CONTROLADO E DUPLO-CEGO**

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

**ORIENTADORA: Profª. Drª. Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino
COORIENTADORA: Profª. Drª. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento, na linha de pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica.

**João Pessoa
Março, 2018**

S586t

Silva, Tatyanne dos Santos Falcão.

Tratamento não-farmacológico na disfunção temporomandibular crônica: estudo preliminar, randomizado, controlado e duplo-cego /Tatyanne dos Santos Falcão Silva. - João Pessoa, 2018.

76 p. : il.

Orientação: Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino.

Coorientação: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Psicologia. 2. Disfunção Temporomandibular. 3. Estimulação Transcraniana. I. Galdino, Melyssa Kellyane Cavalcanti. II. Andrade, Suellen Mary Marinho dos Santos. III. Título.

UFPB/BC

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC

**TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO NA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR CRÔNICA: ESTUDO PRELIMINAR, RANDOMIZADO,
CONTROLADO E DUPLO-CEGO**

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

COMISSÃO EXAMINADORA:

Melyssa K. Cavalcanti Galdino

Profª Drª Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino
Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB
Orientadora/Presidente

Bernardino

Prof.º Dr.º Bernardino Fernández Calvo (UFPB)
Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB

Luciana B. Lucena

Prof.ª Dr.ª Luciana Barbosa Sousa de Lucena (CCS/UFPB)

João Pessoa

Março, 2018

AGRADECIMENTOS

À **Presença Divina em mim**, que iluminou o meu caminho durante esta árdua, desafiante, enriquecedora e divertida caminhada. Dando-me a paz, alegria e confiança para desenvolver esse trabalho.

Aos meus **pais, Francisco Ailson e Marluce**, agradeço grandiosamente por todos os valores que me transmitiram, e sem dúvida, são os grandes responsáveis pela minha formação pessoal e profissional. Exemplos de vida, honra e dignidade, que sempre nortearam os meus caminhos, e sobremaneira, auxiliaram a minha trajetória acadêmica, com muito carinho e apoio sem igual.

As minhas **irmãs, Lidyanne, Vivyanne e Auricélia**, queridas companheiras da vida, fonte de apoio, força e amizade em todas as horas. Agradeço pelo carinho, união e presença constante.

Aos **amigos**, tanto os que reencontrei quanto os que tive o privilégio de conhecer durante o Curso de Mestrado. Gratidão por toda ajuda e incentivo.

Ao meu **cunhado, Raphael**, pelo apoio e amizade. E a toda minha **família**, pelo acompanhamento e estímulo.

A minha **orientadora, Profª. Drª. Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino**, pela dedicação, gentileza, empenho, apoio, paciência, incentivo, competência e disponibilidade de tempo. Conduziu-me durante todo o processo de elaboração do trabalho acadêmico. Sua orientação foi fundamental para o amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos, culminando com a execução e conclusão desta dissertação.

A minha **coorientadora, Profª. Drª. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade**, pela paciência, solicitude e solidariedade perante minhas dificuldades. Foi de fundamental importância na construção e desenvolvimento desta pesquisa.

À **Profª. Drª. Luciana Barbosa Sousa de Lucena** que me recebeu com sorriso e braços abertos. Sempre solícita, seu apoio e instrução foram determinantes na elaboração desta pesquisa.

À **Evelyn e Renata**, pessoas especiais e fundamentais, que me ajudaram demasiadamente e tornaram essa pesquisa possível.

Aos meus **colegas de curso e de laboratório**, que cresceram comigo nesses dois anos, através dos quais presenciei e experenciei momentos de parceria genuína. Sempre os guardarei em minhas lembranças com muito carinho.

A todos os **professores do Curso de Mestrado** que foram tão importantes, e extremamente solícitos para colaborar no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os **participantes** dessa pesquisa, sem os quais não seria possível a realização da mesma. Agradeço a confiança.

A todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Àqueles que de alguma forma passaram pela minha vida e participaram da construção de quem sou hoje. Só tenho a agradecer.

“E aprendi que se depende sempre
De tanta, muita, diferente gente
Toda pessoa sempre é as marcas
Das lições diárias de outras tantas pessoas
É tão bonito quando a gente entende
Que a gente é tanta gente
Onde quer que a gente vá.
É tão bonito quando a gente sente
Que nunca está sozinho
Por mais que pense estar...” (Caminhos do coração – Gonzaguinha).

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	10
APRESENTAÇÃO.....	11
1. CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO.....	13
2. CAPÍTULO II. ARTIGO 1.....	17
O uso da neuromodulação não invasiva no tratamento da dor crônica em indivíduos com disfunção temporomandibular.....	17
3. CAPÍTULO III. ARTIGO 2.....	32
Uso da neuromulação não-invasiva no tratamento da dor crônica em Disfunção Temporomandibular: um estudo preliminar.....	32
4. CAPÍTULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
5. REFERÊNCIAS.....	62
6. ANEXOS.....	69
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	69
Anexo B: Parecer Consustanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	72

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

1. ARTIGO 2 - USO DA NEUROMULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: ESTUDO PRELIMINAR, RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO-CEGO

Figura 1. Fluxograma CONSORT com a sequência do desenvolvimento do estudo.....	42
Tabela 1. Caracterização da amostra com dados clínicos e demográficos.....	43
Tabela 2. Efeito da ETCC na intensidade da dor nos tempos pré, pós-intervenção e após quatro semanas.....	44
Figura 2. Gráfico das médias dos escores de EVA por protocolo de estimulação em função do tempo (pré, pós-intervenção e após quatro semanas).....	45
Tabela 3. Efeito médio da ETCC no nível de ansiedade estado e traço após intervenção.....	45
Tabela 4. Média dos efeitos adversos durante sessão de ETCC.....	47

RESUMO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) é uma doença caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, na qual a dor aparece de forma frequente e marcante, com tendência à cronicidade. A dor crônica é uma condição de difícil tratamento, que envolve mecanismos de neuroplasticidade mal adaptativa. Diante disso, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) surge como uma possível estratégia de tratamento da dor crônica, contudo, necessita de maiores investigações acerca de seu efeito terapêutico na DTM. O presente estudo teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia da ETCC anódica, aplicada em duas regiões corticais separadamente (motor primário e dorsolateral pré-frontal), na sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em indivíduos com DTM muscular crônica. Para tanto, realizou-se um ensaio preliminar, randomizado, duplo-cego, controlado, do tipo cruzado. Foram incluídos indivíduos diagnosticados com DTM muscular crônica pelo RDC/TMD. Os mesmos receberam três diferentes tipos de intervenção cuja ordem foi randomizada: anódica no córtex motor primário (M1) esquerdo, na região cortical dorsolateral pré-frontal (DLPF) esquerda e estimulação simulada. A intervenção ocorreu diariamente (excluindo os finais de semana) por um período de vinte minutos, durante uma semana, totalizando 05 sessões. Os participantes foram avaliados em relação à intensidade da dor e ansiedade, antes e após o tratamento, através dos seguintes instrumentos: Escala Visual Analógica (EVA) e Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE), respectivamente. Houve melhorias significativas para a dor clínica em todos os protocolos de estimulação, com um alívio de aproximadamente 40% através da EVA ($p=0,001$). Não houve uma diferença significativa no efeito do ETCC entre os diferentes tipos de estimulação ($p=0,14$). Ocorreu um impacto positivo sobre os sintomas de ansiedade rastreados pelo IDATE, revelando uma diminuição significativa nos níveis de ansiedade estado ($p=0,035$) e traço ($p=0,009$) após tratamento. No entanto, não houve diferença entre os tipos de estimulação, tanto no estado de ansiedade ($p=0,43$) quanto no traço ($p=0,69$). Os participantes relataram uma mudança moderada, mas significante no seu estado de saúde, desenvolvimento de suas atividades cotidianas, emoções e qualidade de vida. Conclui-se que o uso da ETCC melhorou a condição de saúde dos portadores de DTM muscular crônica, promovendo um alívio do quadro álgico, diminuição do nível de ansiedade, além de gerar qualidade de vida.

Palavras-Chave: Analgesia; Dor orofacial; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Reabilitação; Transtornos da Articulação Temporomandibular.

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00-1 - Psicologia

Subárea conforme classificação CNPq: 70706000 - Psicologia Cognitiva

ABSTRACT

Temporomandibular Dysfunction (TMD) is a disease characterized by a set of signs and symptoms, in which the pain is a very present and striking symptom, with a tendency to chronicity. The chronic pain is a difficult treatment condition, caused by mechanisms of maladaptive neuroplasticity. In face of this, Transcranial direct current stimulation (tDCS) appears as a possible strategy for the treatment of chronic pain however, it needs further investigation of its therapeutic effect in TMD. The present study had as objective evaluate and to compare the efficacy of anodic tDCS, applied in two cortical regions separately (primary motor and dorsolateral prefrontal), in the pain symptomatology and, as well as, anxiety levels in individuals with chronic myofascial TMD. Therefore, a randomized, double-blind, controlled, cross-over, preliminary study was conducted. Individuals diagnosed with TMD chronic muscular were included by RDC/TMD. They received three different types of intervention whose order was randomized: anodic in the left primary motor cortex (M1), in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and sham stimulation. The intervention occurred daily (excluding the weekend) for a period of twenty minutes, during a week, totaling 05 sessions. Participants were assessed in relation to the intensity of pain and anxiety before and after treatment, through the following instruments: Visual Analog Scale (VAS) and State-trait anxiety Inventory (STAI), respectively. There were significant improvements in clinical pain in all stimulation protocols, with a relief of approximately 40% through the Visual Analogue Scale ($p=0.001$). There was no significant difference in the effect of tDCS between the different types of stimulation ($p = 0.14$). There was a positive impact in anxiety symptoms tracked by IDATE, revealing a significant decrease in state anxiety levels ($p=0.035$) and trait ($p=0.009$) after treatment. However, there was no difference between the types of stimulation in both the anxiety state ($p=0.43$) and trait ($p=0.69$). Participants reported a moderate change, but significant in their health status, development of their daily activities, emotions and quality of life. It was concluded that the use of tDCS improved the health status of patients with chronic myofascial TMD, promoting relief of pain, decreased level of anxiety, and quality of life.

Keywords: Analgesia; Orofacial pain; Transcranial Stimulation by Continuous Current; Rehabilitation; Temporomandibular Joint Disorders.

APRESENTAÇÃO

A dor crônica é um problema de saúde pública que afeta o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes, além de gerar um alto custo para a sociedade (Shueb, 2015; Blyth, 2015; International Association for the Study of Pain – IASP, 2013; Okeson, 2013). Trata-se de um sintoma marcante e debilitante presente na Disfunção Temporomandibular (DTM), doença que afeta os músculos da mastigação e/ou articulação temporomandibular (Okeson, 2013). A presença da dor crônica piora o prognóstico do tratamento da DTM, uma vez que a mesma é frequentemente associada a um estado emocional alterado, além de envolver mudanças na excitabilidade neuronal periférica e no Sistema Nervoso Central (SNC) (Piccin et al., 2016; Chisnou et al., 2015; Fillingim, 2013; Sipilä et al., 2013; Yoon et al., 2012; Zakrzewska, 2013; Turk & Okifuji, 2002; Auerbach et al., 2001). Essa modificação neuronal caracteriza-se por uma neuroplasticidade mal adaptativa, mas que pode ser revertida mediante tratamento (Mansour, Farmer, & Apkarian, 2014; Rodriguez-Raecke, 2004).

Diante desse contexto, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma alternativa terapêutica não-invasiva, segura e bem tolerada. Atua a nível de SNC, através de uma corrente elétrica de baixa intensidade, emitida de forma contínua diretamente na área cerebral de interesse, por meio de pequenos eletrodos. Essa neuromodulação, dentre outras funções, modifica o padrão de atividade cortical, buscando reestabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & DeSouza, 2014; Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012; Choi et al., 2014; Antal, Terney, Kühnl, & Paulus, 2010; ; George & Aston-Jones, 2010; Nitsche & Paulus, 2000).

Todavia, os estudos utilizando a ETCC no tratamento da dor crônica em DTM são escassos e inconclusivos, requerendo uma maior investigação dos seus efeitos analgésicos e parâmetros ideais de estimulação (Knotkova et al., 2013; Vaseghi et al., 2014; O'Connell et al., 2014). Para tanto, a presente pesquisa objetivou avaliar e comparar a eficácia da ETCC anódica, aplicada em duas regiões corticais separadamente (motor primário e dorsolateral pré-frontal), na sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em indivíduos com DTM muscular crônica.

A dissertação é dividida em quatro capítulos. O Capítulo I corresponde a uma breve introdução considerando as variáveis e hipóteses do estudo. O Capítulo II refere-se a um artigo de revisão acerca da temática da pesquisa. O Capítulo III corresponde a um artigo que

aborda os resultados da pesquisa em questão. Por fim, no capítulo IV realizou-se algumas considerações sobre a dissertação como um todo.

1. CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) é uma doença multifatorial cujos sintomas clínicos envolvem os músculos da mastigação, articulação temporomandibular ou ambas estruturas (Okeson, 2013). Dentre a sintomatologia complexa da DTM encontra-se a dor como sintoma mais marcante. A dor é uma experiência subjetiva e multidimensional, decorrente geralmente de estímulos nociceptivos, cujo processamento envolve uma avaliação sensorial-discriminativa, cognitivo-avaliativa e afectiva-motivacional (Maeoka, Matsuo, Hiyamizu, Morioka, & Ando, 2012; Tracey & Mantyh, 2007).

A sintomatologia dolorosa quando crônica possui caráter disfuncional, com tendência a persistir mesmo após remoção da causa inicial, uma vez que envolve mudanças na excitabilidade neuronal periférica e no Sistema Nervoso Central (SNC) (Mansour et al., 2014; Rodriguez-Raecke et al., 2004; Ji & Woolf, 2001; Sessle, 2000). Primeiramente, ocorre uma sensibilização periférica, mediante diminuição do limiar de excitabilidade neuronal, tornando a área mais sensível a um novo estímulo. Esse processo pode se tornar crônico caso o estímulo doloroso mantenha-se, provocando uma sensibilização central, com aumento e prolongamento da resposta dolorosa, mesmo na ausência de estímulos nociceptivos (Mansour et al., 2014; Ji & Woolf, 2001).

Tendo em vista que a dor crônica é um fenômeno complexo e multidimensional (Okeson, 2013; Chisnou et al., 2015; Piccin et al., 2016; Sipilä et al., 2013), a mesma requer um tratamento multidisciplinar, abordando diferentes terapias. Umas visam tratar a musculatura, outras agem sobre a oclusão dentária ou estruturas articulares e há aquelas cujo foco principal é o fator psicoemocional (Wieckiewicz, Boening, Wiland, Shiau, & Paradowska-Stolarz, 2015; Okeson, 2013; List & Axelsson, 2010; Gremillion, 2002).

Escassas são as intervenções que agem diretamente sobre o SNC, a não ser por meio de medicamentos. No entanto, os fármacos não são eficazes para todos os casos, e alguns pacientes desenvolvem tolerância, além da presença de efeitos adversos (Okeson, 2013; Wieckiewicz et al., 2015; List & Axelsson, 2010).

Contudo, alguns pacientes possuem uma resposta temporária e/ou não satisfatória, levando a uma suspeita de que os componentes emocionais estão, muitas vezes, subjacentes à refratariedade ao tratamento, destacando também o desenvolvimento de uma memória para a dor (Okeson, 2013; Piccin et al., 2016; Mansour et al., 2014; Zakrzewska, 2013).

Achados científicos defendem que os circuitos neuronais responsáveis pelo processamento da dor e emoção estão associados, um sobrepondo-se ao outro, sugerindo uma relação de influência mútua (Flaten, & Al'Absi, 2016; Rhudy, & Meagher, 2001). Esses dados corroboram com a frequente associação da dor crônica com disfunções psicológicas, como ansiedade e depressão (Bertoli & Leeuw, 2016; Piccin et al., 2016; Chisnou et al., 2015; Sipilä et al., 2013; Maeoka et al., 2012; Yoon et al., 2012; Zakrzewska, 2013; Turk & Okifuji, 2002; Yap, Tan, Prosthodont, Chua, & Tan, 2002; Auerbach, Laskin, Frantsve, & Orr, 2001).

Tendo em vista que alterações fisiológicas e estruturais disfuncionais desempenham um papel importante na manutenção da dor crônica na DTM, torna-se interessante a investigação de novas abordagens terapêuticas com ação a nível de SNC. Nesse contexto, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) emerge como uma modalidade terapêutica que busca modificar o padrão de atividade cortical e reestabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor (Fregni et al., 2012; Nitsche & Paulus, 2000).

A aplicação dos protocolos de ETCC tem se mostrado promissora em alguns estudos, com bons resultados quanto à redução da sintomatologia dolorosa em pacientes com dor crônica (Fregni et al., 2015; Oliveira et al., 2015; Choi et al., 2014; Jensen, Day, & Miró, 2014; Sakrajai et al., 2014; Knotkova et al., 2013; Antal et al., 2010; Nitsche & Paulus, 2000). Essa neuromodulação é feita através de uma corrente constante de baixa intensidade (entre 0,5 e 2 mA), que flui através do córtex cerebral por meio de eletrodos posicionados no couro cabeludo. Dependendo da polarização da estimulação, a ETCC pode aumentar (anódica) ou diminuir (catódica) a excitabilidade cortical nas regiões do cérebro sobre as quais é aplicada. Destaca-se que corresponde a uma técnica não invasiva, de baixo custo, fácil e rápida aplicação, além de possuir efeitos adversos mínimos (Oliveira et al., 2015; O'Connell et al., 2014; Choi et al., 2014; Fregni et al., 2012; Stagg & Nitsche, 2011; Antal et al., 2010; George, & Aston-Jones, 2010; Nitsche & Paulus, 2000).

A matriz da dor é composta por uma extensa rede de estruturas cerebrais envolvidas no processamento dos aspectos sensoriais e/ou afetivos da informação. Estudos de ressonância magnética funcional (IRMf) e tomografia por emissão de positrões (PET) mostraram que múltiplas estruturas mais profundas são alcançadas indiretamente pela estimulação dos córtices M1 (motor primário) ou DLPF (dorsolateral pré-frontal). (Sankarasubramanian et al., 2017; O'Connell et al., 2014; Fregni et al., 2012; Boggio et al., 2008). Entretanto, os mecanismos subjacentes ao efeito analgésico gerado pela

neuromodulação ainda não estão devidamente claros, necessitando de maiores investigações (Sankarasubramanian et al., 2017; Jensen et al., 2014; O'Connell et al., 2014; Boggio et al., 2008).

Estudos mostram que a estimulação em M1 produz melhorias clínicas significativas nos pacientes com dor crônica, o que fez com que essa esta região cortical tenha se tornado o principal alvo de várias técnicas neuromoduladoras, incluindo a ETCC em ensaios clínicos (Lefaucheur et al., 2017; DosSantos, Ferreira, Toback, Carvalho, & DaSilva, 2016; Donnell et al., 2015; Oliveira et al., 2015; Sakrajai et al., 2014; Antal et al., 2010; George & Aston-Jones, 2010; Valle et al., 2009; Fregni, Freedman, & Pascual-Leone, 2007; Fregni et al., 2006). Acredita-se que a estimulação dessa região limita o processamento de sinais nociceptivos, enviando sinais inibitórios para o tálamo, que reduz hiperatividade talâmica, e consequentemente gera alívio do quadro doloroso (O'Connell et al., 2014; Chiou et al., 2012; Polanía, Paulus, & Nitsche, 2012).

Contudo, existe outra opção de protocolo de estimulação anódica. Corresponde à região cortical DLPF, que demonstra envolvimento no processamento do componente emocional da dor (Seminowicz & Moayedi, 2017; Cruccu et al., 2016; Choi et al., 2014; Maeoka et al., 2012; Boggio, Zaghi, & Fregni, 2009; Valle et al., 2009). Suspeita-se que o efeito analgésico seja mediado pela facilitação do sistema inibidor descendente da dor (Maeoka et al., 2012).

Entretanto, esses achados ainda são escassos e inconclusivos, o que indica a necessidade de maiores investigações, sobretudo na DTM. É necessário o desenvolvimento de estudos subsequentes que comprovem a eficácia dessa modalidade terapêutica, além de buscar os parâmetros ideais de estimulação (Lefaucheur et al., 2017; Cruccu et al., 2016; O'Connell et al., 2014; Vaseghi et al., 2014; Knotkova et al., 2013).

A dor crônica causa um alto custo para a sociedade, gerando grande impacto na vida social e profissional do indivíduo, uma vez que prejudica sua qualidade de vida e desenvolvimento das atividades cotidianas (Shueb, 2015; Blyth, 2015; IASP, 2013; Okeson, 2013). Considerando a alta prevalência da DTM na população em geral, torna-se pertinente a investigação de métodos alternativos no tratamento da DTM crônica, buscando agregar conhecimento científico e proporcionar uma assistência profissional de melhor qualidade e resolutividade ao paciente portador dessa desordem (Chisnou et al., 2015; Okeson, 2013; Fregni et al., 2012). Com essa finalidade, o presente estudo pretendeu avaliar e comparar a eficácia da ETCC anódica, aplicada nas regiões corticais M1 e DLPF separadamente, na

sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, no nível de ansiedade em indivíduos com DTM muscular crônica.

A presente pesquisa hipotetiza que o uso da ETCC anódica no tratamento de pacientes com DTM muscular apresentando dor crônica, terá efeito positivo, promovendo diminuição na sintomatologia dolorosa através de uma ação a nível de Sistema Nervoso Central (neuromodulação) em comparação a estimulação placebo. Em virtude da influência mútua entre a dor e fatores psicológicos, é esperado que ao alcançar um efeito analgésico por meio da ETCC, esse resultado irá repercutir positivamente nos níveis de ansiedade. Ademais, acredita-se na ocorrência de um efeito analgésico mais intenso no protocolo de estimulação na área DLPF do córtex em comparação a estimulação no M1, uma vez que essa região demonstra ser responsável pelo processamento do componente emocional da dor, muitas vezes subjacente à refratariedade ao tratamento (Boggio et al., 2009; DaSilva et al., 2011; Okeson, 2013).

2. CAPÍTULO II. ARTIGO 1

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

Revista Dor (Classificação: Qualis CAPES B1, Outubro de 2017).

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino

Departamento de Psicologia

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Universidade Federal da Paraíba

Cidade Universitária Campus I

Bairro: Castelo Branco

Estado/País: Paraíba – Brasil

CEP: 58059-900

E-mail: tatyannefalcao@yahoo.com.br

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

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 (DTM), a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) surge como uma possível estratégia de tratamento para a condição álgica 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 tem como objetivo discorrer sobre o uso da ETCC no tratamento da disfunção temporomandibular em indivíduos com dor crônica.

CONTEÚDO: A presente revisão engloba 40 artigos, publicados entre os anos de 2000 e 2016. A DTM 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 ETCC em pacientes com sintomatologia dolorosa crônica vêm demonstrando bons resultados por meio da neuromodulação da excitabilidade neuronal. Destaca-se que corresponde a uma técnica não invasiva, de baixo custo, fácil e rápida de aplicação, além de possuir efeitos adversos mínimos.

CONCLUSÃO: A ETCC vem apresentando resultados promissores no tratamento da dor na DTM, 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.

Palavras-Chave: Analgesia; Dor orofacial; Estimulação Transcraniana por Corrente contínua; Reabilitação; Transtornos da Articulação Temporomandibular.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Faced with mechanisms of maladaptive neuroplasticity that can generate a memorization of pain sensation in individuals with Temporomandibular Dysfunction (TMD), the Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) 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 TDCS 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 TMD 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 TDCS 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 TDCS has shown promising results in the treatment of TMD 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; Transcranial Direct Current Stimulation; Rehabilitation; Temporomandibular joint disorders.

INTRODUÇÃO

A Disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição patológica que engloba problemas clínicos relacionados à musculatura mastigatória, articulação temporomandibular ou ambas as estruturas¹. Em muitos casos, indivíduos portadores dessa doença apresentam a dor como sintoma mais marcante, podendo a mesma ser aguda ou crônica, possuindo essa última um caráter disfuncional, com tendência a persistir mesmo após 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 achados corroboram com a frequente associação da dor crônica com disfunções psicológicas, como ansiedade e depressão^{5,6,7,8}. 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, a mesma requer um tratamento multidisciplinar, abordando diferentes terapias^{5,6,7}. 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, subjacente 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 reestabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor^{12,13}.

Aplicação de protocolos de estimulação tem se mostrado promissora em alguns estudos, com resultados satisfatórios quanto à redução da sintomatologia dolorosa em pacientes com dor crônica^{13,14,15,16,17}. O efeito analgésico proporcionado pela ETCC tem sido relatado através 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 cortical dorsolateral pré-frontal (DLPF), que também vem demonstrando efeito terapêutico na dor^{15,19}. Entretanto, esses achados ainda são inconclusivos, o que indica a necessidade de maiores investigações^{16,20,21,22}.

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}. Com essa finalidade, o presente estudo pretende discorrer acerca do uso terapêutico da ETCC em indivíduos com dor crônica decorrente de DTM muscular.

CONTEÚDO

Trata-se de um levantamento bibliográfico realizado de janeiro a setembro de 2016 na Pubmed e Biblioteca Virtuais em Saúde (BIREME), 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 “Analgesia”, “Dor orofacial”, “Estimulação Transcraniana por Corrente contínua”, “Reabilitação”, “Transtornos da Articulação Temporomandibular”, bem como os termos equivalentes em inglês, “Analgesia”, “Facial pain”, “Transcranial Direct Current Stimulation”, “Rehabilitation” e “Temporomandibular joint disorders”. Foram selecionados 40 artigos para compor a revisão da literatura, uma vez que se adequavam ao objetivo da revisão bibliográfica.

A Disfunção Temporomandibular (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, articulação temporomandibular 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 a sintomatologia se manifesta 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 40-60% 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 inter-relação 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}.

DTM 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 (Association for International the Study of Pain - IASP).

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^{3,4,27,28,29}. Estudos realizados com portadores de DTM crônica corroboram com essa relação, ao observarem uma correlação positiva entre a severidade dessa doença e os níveis de ansiedade e depressão apresentados pelos pacientes^{5,6,7,8}. Além disso, as mulheres demonstraram maior propensão para apresentar estresse emocional e transtornos psiquiátricos concomitantes²⁶.

Sintomatologia dolorosa

Segundo a *International Association for the Study of Pain*, 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 essa sintomatologia dolorosa pode caracterizar-se como aguda ou crônica^{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 controle da dor^{2,30}.

Mesmo eliminando o estímulo nociceptivo, a dor não cederá, pois mecanismos de neuroplasticidade relacionados ao aprendizado podem levar a uma memorização da sensação dolorosa¹¹, tornando-a crônica, principalmente se for uma condição álgica constante, sem períodos de remissão completa¹. Essa memória para a dor é decorrente de mudanças funcionais e estruturais nas sinapses subjacentes a experiência dolorosa, em virtude de um

estímulo doloroso repetitivo que reforçam esse circuito, e culmina no estabelecimento de traços de memória cerebrais que mantém 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 tálamo^{31,32,33}.

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, à 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 a 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), medicamentos, 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 o 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 o 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 sistema nervoso central (SNC). Essa ação pode ocorrer através de medicamentos, contudo, muitos indivíduos se mostram refratários ou apresentam efeitos colaterais, como a dependência e/ou a 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 (ETCC)

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, a qual baseia-se 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 reestabelecer 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, onde 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 mA - 2,0 mA, o tamanho dos eletrodos entre 20cm²-35cm²³⁷.

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 da sintomatologia dolorosa em pacientes com dor crônica quando comparados com a estimulação placebo^{13,14,15,16,17,18,22}. 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}. Indícios também apontam que a estimulação do córtex M1 inibe a atividade do córtex somatosensorial 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 supra-orbitária contralateral ao ânodo^{13,15,16,17,18,41}.

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-AVC, e fibromialgia^{13,17,18}. Contudo, existe outra opção de montagem, aplicando-se o ânodo na região dorsolateral do córtex pré-frontal esquerdo

(DLPF), 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 DLPF 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 corticosubcortical 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, subjacente 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 ETCC demonstre ser uma ferramenta 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 ativo foram pruridos (39,3%), formigamento (22,2 %), dor de cabeça (14,8 %), desconforto (10,4 %), e sensação de ardor (8,7%)⁴³. Deste modo, as pesquisas devem seguir protocolos de aplicação do ETCC, os quais incluem os parâmetros como: duração, intensidade, padronização de avaliação de efeitos adversos e relatórios, entre outros¹⁴.

Apesar de a técnica supracitada 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^{16,19,20,21,22}.

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. Deste modo, apresenta-

se como uma possível estratégia terapêutica, com a finalidade de complementar o leque de alternativas de tratamento já existentes. Sendo assim, poderá proporcionar uma assistência profissional de melhor qualidade e resolutividade ao paciente portador dessa desordem, além de corroborar com a necessidade de dar-se preferência a procedimentos reversíveis e não invasivos.

REFERÊNCIAS

- 1 Okeson J.P. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão (2013). Rio de Janeiro: Elsevier.
- 2 Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000; 11(1), 57-91.
- 3 Flaten MA, Al'Absi, M. The Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion: Psychological and Clinical Implications. 1^a edição. Elsevier; 2016.
- 4 Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*. 2001; 14(3), 241-245.
- 5 Piccin CF, Pozzebon D, Chiodelli L, Boufleus J, Pasinato F, Corrêa ECR. Aspectos clínicos e psicossociais avaliados por critérios de diagnóstico para disfunção temporomandibular. *Revista CEFAC*. 2016; 18(1), 113-119.
- 6 Chisnou AM, Picos AM, Popa S, Chisnou PD, Lascu L, Picos A, Chisnou R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders-a literature review. *Clujul Medical*. 2015; 88(4), 473.
- 7 Sipilä K, Mäki P, Laajala A, Taanila A, Joukamaa M, Veijola J. Association of depressiveness with chronic facial pain: a longitudinal study. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013; 71(3-4), 644-649.
- 8 Auerbach SM, Laskin DM, Frantsve LME, Orr T. Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2001; 59(6), 628-633.
- 9 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. *Cerebral Cortex*. 2007; 17(5), 1139-1146.
- 10 Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *The journal of headache and pain*. 2013; 14(1), 1.
- 11 Rodriguez-Raecke R, Niemeire A, Ihlek K, Ruether W, May A. Brain Gray Matter decrease in chronic Pain is the Consequence and not the cause of Pain. *The journal of Neuroscience*. 2004; 29(44):13746-50.
- 12 Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. 1^a edição. São Paulo: Sarvier; 2012.
- 13 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000; 527(3), 633-639.
- 14 Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, Simis M. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation

- (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. Clinical research and regulatory affairs. 2015 32(1), 22-35.
- 15 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. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2014 20(9), 698-704.
 - 16 Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. Frontiers in Human Neuroscience. 2013 7(628), 56-60.
 - 17 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. Journal of pain and symptom management. 2010 39(5): 890-903.
 - 18 Donnell A, Nascimento TD, Lawrence M, Gupta V, Zieba T, Truong DQ, DaSilva AF. High-definition and non-invasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic TMD. Brain stimulation. 2015 8(6), 1085-1092.
 - 19 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), 212-217.
 - 20 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. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014 17(09), 1443-1452.
 - 21 O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. The Cochrane Library. 2014, 1-221.
 - 22 Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. Clinical Neurophysiology. 2014 125(9), 1847-1858.
 - 23 Scrivani S J, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. New England Journal of Medicine. 2008 359(25), 2693-2705.
 - 24 Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, ... Maixner W. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. The Journal of Pain. 2011 12(11), T27-T45.
 - 25 Mello VVCD, Barbosa ACDS, Moraes MPLDA, Gomes SGF, Vasconcelos MMVB, Caldas Júnior ADF. Temporomandibular disorders in a sample population of the Brazilian northeast. Brazilian dental journal, 2014 25(5), 442-446.
 - 26 Yoon HJ, Lee SH, Hur JY, Kim HS, Seok JH, Kim HG, Huh JK. Relationship between stress levels and treatment in patients with temporomandibular disorders. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2012 38, 326-331.

- 27 Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47(3), 987-994.
- 28 Duquett M, Roy M, Leporé F, Peretz I, Rainville P. Mécanismes cérébraux impliqués dans l'interaction entre la douleur et les émotions. *Revue neurologique*. 2007;163(2), 169-179.
- 29 Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288(5472), 1769-1772.
- 30 Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2002;70(3), 678-690.
- 31 Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*. 2014;32(1), 129-139.
- 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), 377-391.
- 34 Gremillion HA. Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *General dentistry*. 2002;50(2), 178-189.
- 35 Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiao YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *The journal of headache and pain*. 2015;16(1), 1-12.
- 36 List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation*. 2010;37(6), 430-451.
- 37 Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 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), 301-316.
- 39 Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*. 2012;33(10), 2499-2508.
- 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 research*. 2012;1463, 42-50.
- 41 DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2011;(51), 1-11.
- 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), 1079-1091.

- 43 Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Ferrucci R. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*. 2012;5(3):175-195.

3. CAPÍTULO III. ARTIGO 2

Uso da neuromulação não-invasiva no tratamento da dor em Disfunção Temporomandibular:
um estudo preliminar

Revista Ciência & Saúde Coletiva (Classificação: Qualis CAPES A2, Abril de 2018)

Será realizado o encaminhamento para apreciação e possível publicação do texto intitulado “Uso da neuromulação não-invasiva no tratamento da dor em Disfunção Temporomandibular: estudo preliminar, randomizado, controlado e duplo-cego.” Trata-se de um trabalho inédito e original, que seguiu os procedimentos éticos.

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino

Luciana Barbosa Sousa de Lucena

Renata Emanuela Lyra de Brito Aranha

Evelyn Thais de Almeida Rodrigues

Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

Departamento de Psicologia

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Universidade Federal da Paraíba

Cidade Universitária Campus I

Bairro: Castelo Branco

Estado/País: Paraíba – Brasil

CEP: 58059-900

Uso da neuromulação não-invasiva no tratamento da dor crônica em Disfunção Temporomandibular: um estudo preliminar

RESUMO

Na Disfunção Temporomandibular (DTM) 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 (ETCC) surge como uma possível estratégia de tratamento da dor crônica em DTM. O presente estudo objetivou avaliar a eficácia da ETCC anódica na sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em indivíduos com DTM muscular crônica. Os participantes do ensaio clínico receberam três diferentes tipos de intervenção cuja ordem foi randomizada: anódica no córtex motor primário, na região cortical dorsolateral pré-frontal e estimulação simulada. Houve melhorias significativas para a dor clínica em todos os protocolos de estimulação, com um alívio de aproximadamente 40% ($p=0,001$). Não houve uma diferença significativa no efeito do ETCC entre os diferentes tipos de estimulação ($p=0,14$). Ocorreu um impacto positivo sobre os sintomas de ansiedade, ocorrendo uma diminuição significativa nos níveis de ansiedade estado ($p=0,035$) e traço ($p=0,009$). Concluiu-se que o uso da ETCC melhorou a condição de saúde dos portadores de DTM muscular crônica, promovendo um alívio do quadro álgico, diminuição do nível de ansiedade, além de gerar qualidade de vida.

Palavras-Chave: Dor orofacial; Estimulação Transcraniana por Corrente contínua; Reabilitação.

ABSTRACT

In Temporomandibular Dysfunction (TMD) the pain is a very present and striking symptom, with a tendency to chronicity, through mechanisms of maladaptive neuroplasticity. In face of this, Transcranial direct current stimulation (tDCS) appears as a possible strategy for the treatment of chronic pain in TMD. This study aimed to evaluate the efficacy of anodic tDCS in the pain symptomatology and, as well as, anxiety levels in individuals with chronic myofascial TMD. The participants of the clinical trial received three different types of intervention whose order was randomized: anodic in the primary motor cortex, in the dorsolateral prefrontal cortex and sham stimulation. There were significant improvements for clinical pain in all stimulation protocol, with a relief of approximately 40% ($p = 0.001$). There was no significant difference in the effect of tDCS between the different types of stimulation ($p = 0.14$). There was a positive impact in anxiety symptoms, occurring a significant decrease in state anxiety levels ($p = 0.035$) and trait ($p = 0.009$). It was concluded that the use of tDCS improved the health status of patients with chronic myofascial TMD, promoting relief of pain, decreased level of anxiety, and quality of life.

Keywords: Orofacial pain; Transcranial Stimulation by Continuous Current; Rehabilitation.

INTRODUÇÃO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) é uma doença de elevada prevalência que acomete a musculatura da mastigação e/ou articulação temporomandibular. Dentre os seus sintomas, a dor aparece de modo frequente e marcante, com tendência à cronicidade^{1,2}. As dores crônicas representam um problema de saúde pública expressivo, que afeta o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, bem como a qualidade de vida dos pacientes, gerando um alto custo para a sociedade e para o sistema de saúde^{1,3,4,5}. Estudos apontam que a dor crônica decorre de um estímulo constante no Sistema Nervoso Central (SNC), que por sua vez leva a uma memorização desse estímulo doloroso por meio de alterações neuronais fisiológicas e estruturais. Esse mecanismo caracteriza-se por uma neuroplasticidade mal adaptativa, mas que pode ser revertida mediante tratamento^{6,7,8}.

A dor crônica em DTM é um fenômeno complexo e multidimensional que está frequentemente associado a um estado emocional alterado^{9,10,11,12,13,14,15,16}, requerendo 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^{1,17,18,19}.

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, a modificação do comportamento (incluindo técnicas de relaxamento), medicamentos, 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 SNC. Essa ação pode ocorrer através de medicamentos, contudo, muitos indivíduos se mostram refratários ou apresentam efeitos colaterais, 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 complementar aos diferentes tipos de tratamento já em uso^{20,21,22,23}. Além disso, a ETCC corrobora com a necessidade de dar-se preferência a procedimentos reversíveis e não invasivos^{1,17,18}.

A ETCC emerge como uma possível modalidade de tratamento na DTM. Busca modificar o padrão de atividade cortical e reestabelecer a ativação normal dos centros de processamento da dor, e consequentemente, promover o alívio do quadro álgico^{22,23}. Trata-se de uma técnica simples, de baixo custo, não invasiva, indolor, segura e bem tolerada^{20,23,24,25,26,27}.

O uso de protocolos de ETCC tem se mostrado promissor em alguns estudos, com bons resultados quanto à redução da sintomatologia dolorosa em pacientes com dor crônica^{20,23,24,26,28,29,30,31}. O efeito analgésico tem sido relatado através da estimulação anódica, principalmente, no córtex motor primário (M1)^{26,27,28,30,32,33,34,35,36,37}. Contudo, existe outra opção de protocolo de estimulação anódica, corresponde à região dorsolateral do córtex pré-frontal (DLPF), que demonstra envolvimento no processamento do componente emocional da dor^{13,24,35,38,39,40}. Entretanto, esses achados ainda são escassos e inconclusivos, o que indica a necessidade de maiores investigações, sobretudo quando se trata de DTM^{21,31,32,39,41}.

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 qualidade de vida a um 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), na sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade em indivíduos com DTM muscular com dor crônica.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo preliminar, controlado, duplo-cego, do tipo cruzado, com três braços de intervenção, cuja sequência foi determinada aleatoriamente. As diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), formuladas em 2010, serviram como guia para o desenvolvimento da presente pesquisa⁴². O ensaio clínico foi registrado no clinicaltrials.gov (registro de número NCT03285685) após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB (Parecer de CAAE: 64862817.0.0000.5183).

Seleção de participantes

Inicialmente, a amostra foi composta por indivíduos com DTM muscular crônica que buscaram tratamento no Serviço de Controle da Dor Orofacial – HULW/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 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. Àqueles que se enquadram 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.

Critérios de elegibilidade

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 Critérios Diagnósticos de Pesquisa para Disfunção Temporomandibular (RDC/TMD); (4) possuir um escore de dor equivalente a 4 ou superior na escala visual analógica (EVA), 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 medicamentos moduladores da atividade do SNC); (10) não possuir histórico de epilepsia, acidente vascular cerebral, de moderada a severa 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 supracitado, como no caso de mulheres, engravidar.

Instrumentos (coleta de dados)

Para caracterização da amostra aplicou-se um questionário sociodemográfico, com a finalidade de coletar informações sobre idade, sexo, religião, estado civil, escolaridade, renda familiar, histórico de doença, uso de medicamentos, tratamentos realizados ou em andamento.

Para avaliação dos níveis de ansiedade, dor e percepção global de mudança utilizou-se, respectivamente, os seguintes instrumentos: Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) Escala Visual Analógica (EVA), e Escala de Percepção Global de Mudança (EPGM):

- Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE) possui a finalidade de avaliar objetivamente ambos os aspectos da ansiedade: traço e estado. Assim, o estado de ansiedade refere-se ao nível de ansiedade no momento específico em que se realiza o teste e o traço de ansiedade investiga o grau de disposição do indivíduo, em termos de personalidade, para reagir às situações de tensão. 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 Escala de Percepção Global de Mudança (EPGM) é a versão em português de um instrumento comprehensível, adequado, de fácil e rápida utilização, capaz de medir a percepção de mudança do estado de saúde e satisfação com o tratamento de indivíduos com dor crônica de natureza músculo-esquelética. Trata-se de um instrumento 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). Esta escala tem sido utilizada em diversos estudos relativos à dor crônica, disponibilizando informação facilmente interpretável acerca da importância clínica das mudanças do estado de saúde percepcionadas pelos indivíduos quando submetidos a determinados tipos de intervenção^{44,45}.
- A Escala Visual Analógica (EVA) permite converter a experiência subjetiva da dor em dados numéricos. Os sujeitos foram convidados a marcar um ponto na escala de classificação horizontal, de 0 a 10, que representa a intensidade da dor, na qual (0) representa a ausência de dor, (1-3) dor leve, (4-7) dor moderada e (8-10) dor intensa. Trata-se de um instrumento amplamente utilizado, com resultados válidos e reproduutíveis no tocante à medida da dor⁴⁶.

Intervenções

Os participantes receberam três diferentes tipos de intervenção cuja ordem foi randomizada. Os diferentes protocolos de tratamento foram: 1. ETCC anódica sobre o córtex M1 esquerdo (C3) e catódica na região supra-orbital direita (Fp2), ou 2. ânodo sobre o DLPF esquerdo (F3) e cátodo na região supra-orbital direita (Fp2), ou 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^{21,22,39,47}.

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. Os mesmos foram envoltos por 5 x 7 cm de esponja umedecidas com solução salina (0,9% de NaCl).

A intervenção ocorreu em três etapas, cada etapa envolveu cinco sessões. Cada sessão durava vinte 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^{21,22,23,39}.

A sintomatologia dolorosa e nível de ansiedade foram quantificados antes do início do tratamento e, em seguida, fez-se a randomização da ordem dos diferentes tipos de intervenção que cada participante iria receber. Posteriormente, deu-se início à intervenção com a neuromodulação. Ao término das cinco sessões de tratamento, foram realizadas reavaliações quanto aos níveis de dor, ansiedade, além da aplicação de escalas quanto à percepção global de mudança e nível de confiança. Dessa forma, os participantes foram reavaliados, 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. Destacando que cada participante foi reavaliado com relação à dor, 04 semanas após conclusão do último protocolo de estimulação. Com base em estudos prévios foi definido um período de lavagem (*wash-out*) de 04 semanas entre os diferentes tipos de estimulação objetivando evitar efeitos residuais indesejados (*carry-over*)^{21,48,49,50}. Durante o estudo, nenhum participante recebeu qualquer outro tipo de tratamento para a doença em questão, evitando qualquer efeito além da neuromodulação.

Randomização e cegamento

A randomização foi feita por um programa de computador online (www.random.org). A equipe envolvida no estudo foi devidamente treinada e cega. Para tanto, cada pesquisador foi responsável por uma etapa, sem acesso as 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.

Análise dos dados

Os dados numéricos foram apresentados em termos de média e desvio padrão, e sua distribuição foi avaliada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. O valor de alfa foi estabelecido como 5% ($p < 0,05$). 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 à 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 pelo teste 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 pelo teste 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 termo de consentimento, a sequência de recebimento dos diferentes tipos de estimulação foi randomizada. Quatro indivíduos desistiram de participar da pesquisa após a avaliação inicial, devido à indisponibilidade de horários.

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).

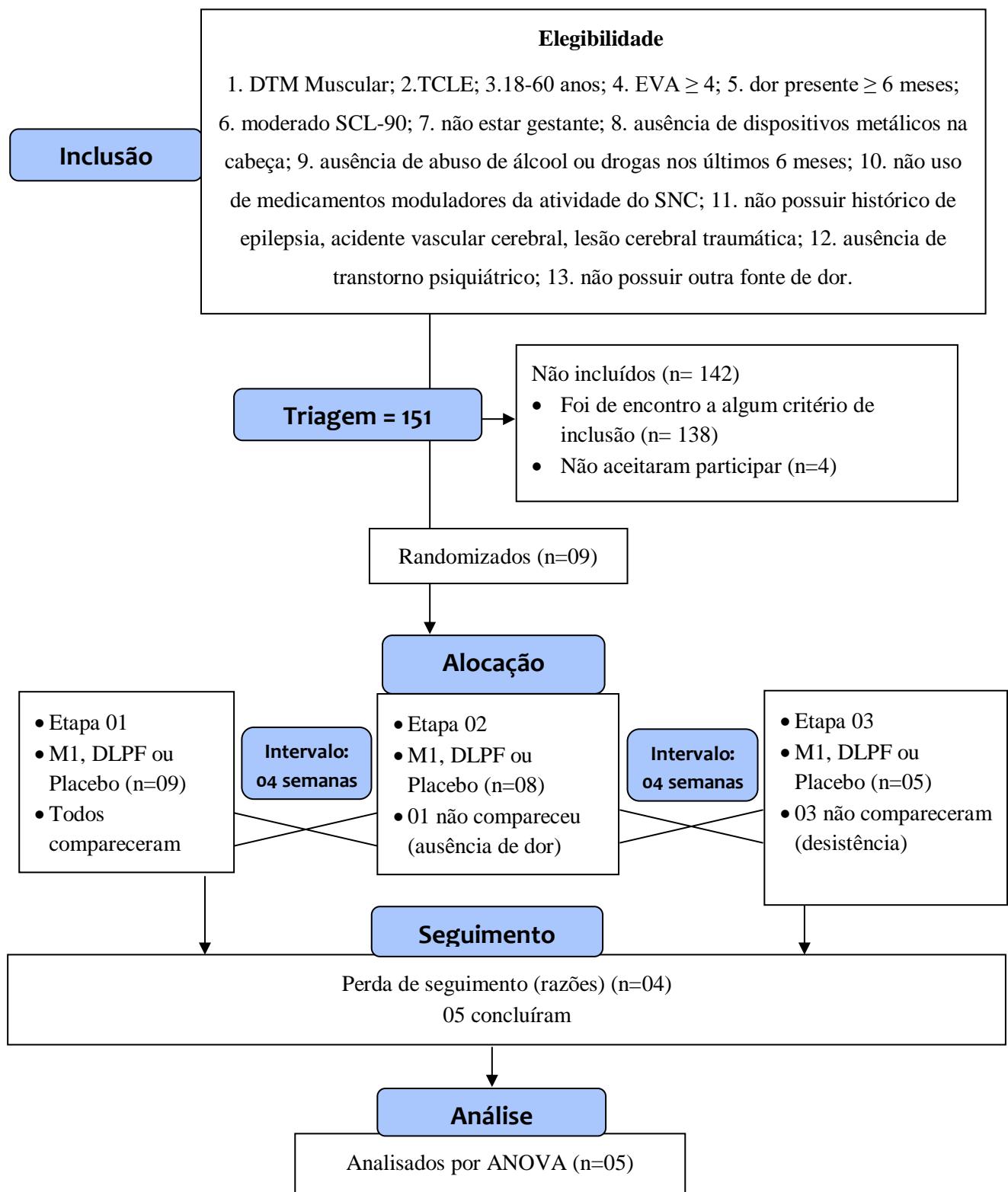


Figura 1: Fluxograma CONSORT com a sequência do desenvolvimento do estudo

Na Tabela 1 estão descritas as principais variáveis que caracterizaram a amostra: como gênero, idade, duração da dor, EVA, 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^{51,52,53}.

Todas participantes usavam algum tipo de medicação analgésica e/ou relaxante muscular, antes do estudo. Esporadicamente, relataram o uso de analgésicos durante o desenvolvimento da pesquisa. Nenhuma tomava medicamentos de ação central durante a participação no estudo ou apresentava alguma comorbidade.

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
EVA	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; EVA, Escala Visual Analógica; IDATE, Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Intensidade da dor

De acordo com os escores pré e pós tratamento da escala EVA, tanto a estimulação ativa quanto a placebo geraram uma melhora significativa ($p=0,001$ e IC: 0,93 – 3,47), com uma diminuição equivalente a 37% na intensidade da dor. Na ETCC em M1 observou-se uma diferença média pré-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 (23%) ($p=0,69$ e IC: -1,2 – 3,2) de melhora. Contudo, não foi detectada uma diferença significativa no efeito do ETCC entre os tipos de intervenção ($p=0,14$) (Tabela 2).

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

Tipo de ETCC	EVA pré, média (DP)	EVA pós, média (DP)	p	EVA pós-4s, média (DP)	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

*p<0,05

Conforme as recomendações padronizadas da Iniciativa sobre Métodos, Medição, e Avaliação da dor em Ensaios Clínicos (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trial - IMMPACT), uma diminuição na intensidade da dor no valor de 50% é considerada substancialmente importante, já uma redução em 30% é considerada uma melhora clínica moderadamente satisfatória. Na tabela 02, observa-se uma melhora substancial no quadro doloroso, principalmente na estimulação em M1 e placebo ($p=0,012$ e IC: 0,6 – 5). Todavia, após 04 semanas, houve uma grande diminuição na analgesia, incluindo uma piora em 3 dos 5 participantes ($p=0,003$ e IC: -6,29 – -1,3).

Através do gráfico (Figura 2), percebe-se que após quatro semanas o alívio no quadro doloroso permaneceu principalmente nos protocolos de estimulação ativa (M1 e DLPF). Havendo uma melhora no quadro álgico 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 ($p=0,28$).

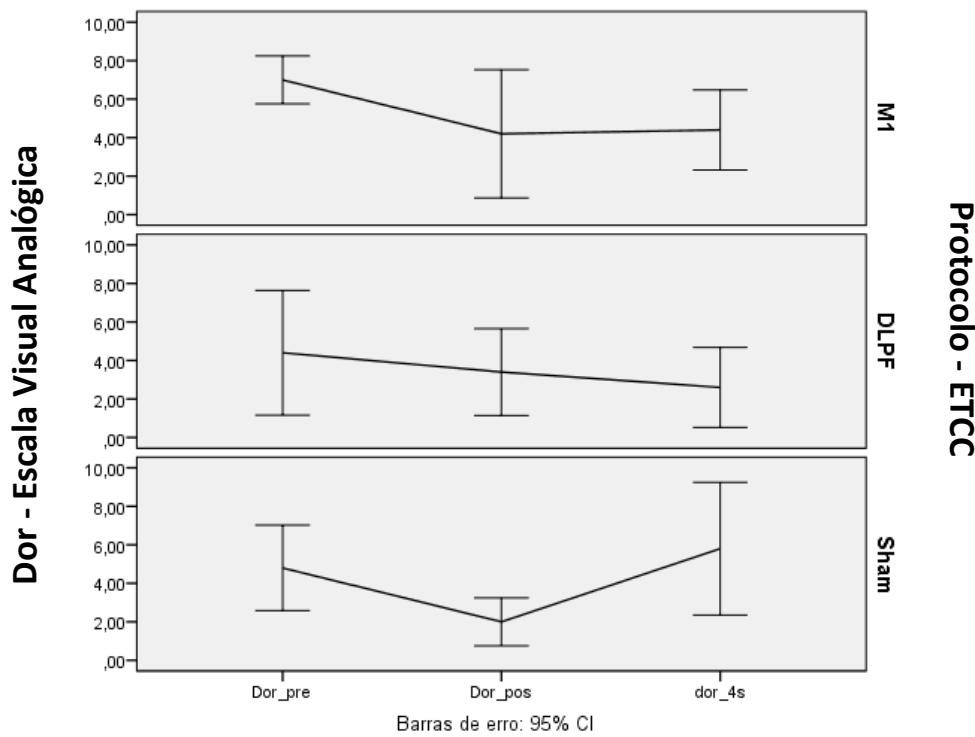


Figura 2. Gráfico das médias dos escores de EVA por protocolo de estimulação em função do tempo (pré, pós-intervenção e após quatro semanas).

Níveis de ansiedade

A ETCC gerou um impacto positivo sobre os sintomas de ansiedade rastreados pelo IDATE. Houve uma diminuição significativa nos níveis de ansiedade estado ($p=0,035$) e traço ($p=0,009$) após sessões de estimulação (Tabelas 3). 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 uma 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. Efeito médio da ETCC no nível de ansiedade estado e traço após intervenção.

Variáveis	Média (DP)	IC 95%	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.

Nível de confiança no tratamento

Os participantes demonstraram um nível de confiança elevado no tratamento recebido, uma vez que a escala varia de 1 a 5, na qual os escores possuem os seguintes valores: 1- não confiante, 2 - pouco confiante, 3 - moderadamente confiante, 4 – confiante, e 5 – totalmente confiante. Vale ressaltar que quando receberam a estimulação placebo relataram uma 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 uma diferença significativa ($p=0,74$). Houve uma correlação negativa entre nível de confiança e intensidade da dor após tratamento ($r=-0,61$ e $p= 0,015$), além de uma correlação positiva entre confiança e percepção global de mudança ($r= 0,612$ e $p= 0,015$).

Percepção Global de Mudança

Através da Escala de Percepção Global de Mudança (EPGM) os participantes demonstraram uma mudança moderada e significante no seu estado de saúde, desenvolvimento de suas atividades cotidianas, emoções e qualidade de vida em virtude da melhora no quadro álgico, com um escore médio de aproximadamente 5 (DP=1,3 e IC: 4,1 – 5,7), numa escala de 0 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 ($p=0,67$).

Efeitos adversos

Com relação aos efeitos adversos durante as sessões de ETCC, os três tipos de estimulação foram bem toleradas. Quando presentes, apresentaram baixa intensidade, não havendo diferença entre diferentes protocolos de estimulação ($p>0,05$) (Tabela 4). 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.

Tabela 4. Média dos efeitos adversos durante sessão de ETCC.

EFEITOS ADVERSOS	M1 (DP)	DLPF (DP)	PLACEBO (DP)	p
Dor de cabeça	1.08 (0.22)	1.04 (0.14)	1.14 (0.32)	0.21
Formigamento	1.82 (0.67)	2.1 (0.95)	1.88 (0.62)	0.28
Coceira	2.14 (0.84)	2.27 (1.12)	1.30 (0.5)	0.83
Queimação	2 (0.64)	2 (0.96)	1.33 (0.51)	0.89
Vermelhidão	1.68 (0.75)	1.97 (1)	1.05 (0.14)	0.30
Sono	1.42 (0.52)	1.37 (0.6)	1.69 (0.79)	0.45

P valor representa a significância pelo Teste ANOVA de medidas repetidas.

Integridade do cegamento

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

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou avaliar o efeito da ETTC sobre a dor em pacientes com DTM muscular crônica, para tanto se utilizou diferentes protocolos de estimulação: M1, DLPF e placebo. Como desfecho primário, observou-se uma melhora significativa em todos os protocolos de estimulação. Principalmente na estimulação em M1 e placebo, logo após estimulação, quando comparados à região DLPF. Após 04 semanas, o efeito análgésico perdurou especialmente nos protocolos de estimulação ativa. Todavia, não houve diferença significativa entre os diferentes protocolos de estimulação.

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. (2015) não encontraram diferença significativa entre os grupos, mas observaram uma grande melhora na intensidade da dor após o tratamento, principalmente no grupo de estimulação ativa somada a exercícios fisioterápicos. Já Sakrajai et al. (2014) e Donnell et al. (2015) observaram uma 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 comum corresponde à estimulação anodal sobre M1 durante 20 minutos em cinco dias consecutivos, no qual o efeito de alívio da dor perdura de 2 a 6 semanas^{26,28,30,36,37}. Os efeitos analgésicos medidos pela EVA construída com o tempo, mostrou uma grande diminuição na analgesia decorrente da estimulação placebo após 4 semanas, 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 as regiões eleitas na neuromodulação não-invasiva para tratamento da dor, sabe-se que os córtices M1, somato-sensorial (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 mostram que a estimulação M1 produz melhorias clínicas significativas nos pacientes com dor crônica, o que fez com que essa esta região cortical tenha se tornado o principal alvo de várias técnicas neuromoduladoras, incluindo a ETCC, dedicadas à melhoria da dor crônica em ensaios clínicos^{26,27,28,30,32,33,56}. Alguns estudiosos acreditam que a estimulação de regiões corticais adjacentes ao córtex motor primário não produz efeitos analgésicos semelhantes, confirmando o papel proeminente da estimulação M1 para o controle da dor³³.

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 revelam a modulação de estruturas cerebrais mais profundas e remotas relacionadas à dor, como a ínsula, córtex anterior, cingulado, gânglios basais, tálamo e tronco encefálico. Também, considera-se a presença de uma mediação química através de neurotransmissões opioidérgicas, glutamatérgicas, GABAérgicas e serotoninérgicas^{21,32,33,57,58,59}.

ETCC na região cortical DLPF

O papel do córtex DLPF no alívio do quadro doloroso ainda não está claro. No entanto, estudos de imagem observaram que a estrutura e função dessa região é anormal em

algumas condições de dor crônica, sendo essas anormalidades revertidas com a resolução da dor. Então, passou-se a investigar se o uso da estimulação não-invasiva na referida área poderia tratar com sucesso casos de dores crônicas³⁸.

Acredita-se que a dor decorrente da DTM muscular está fortemente relacionada à distúrbios emocionais^{9,10,11,12,13,14,15,16,60,61}. 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^{13,38,39,56}.

A região cortical DLPF esquerda desempenha um papel no controle ativo sobre a percepção da dor através da modulação de vias corticosubcortical e corticocortical bilateralmente^{62,63}. 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 equivalente a ETCC em M1, e por vezes, maior^{24,35,64}.

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 um efeito analgésico mais intenso no protocolo de estimulação na região DLPF do córtex em comparação a estimulação no córtex M1, uma vez que aquele sítio demonstra ser responsável pelo processamento do componente emocional da dor, muitas vezes subjacente à refratariedade ao tratamento^{1,40,65}. Apesar dos participantes relatarem uma melhora no quadro álgico 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 locais de estimulação foi semelhante após 04 semanas.

Um estudo envolvendo pacientes com fibromialgia comparou os protocolos de 10 sessões diárias de 2 mA, 20 minutos de ETCC no córtex M1 ou DLPFC do lado esquerdo, e observou que ambas regiões induziram melhorias significativas em relação à dor e qualidade de vida. Contudo, o grupo M1 foi mais eficaz em manter a diminuição observada das pontuações de dor por até 60 dias³⁵. Esse mesmo grupo de estudiosos, anteriormente, utilizou um protocolo de 5 sessões, no qual apenas a estimulação no córtex M1 gerou uma melhora significativa no quadro de dor³⁷. Nessa linha lógica, é possível que um aumento do número sessões de ETCC de 5 para 10, permita um efeito analgésico mais pronunciado após estimulação na região DLPF.

Outro estudo fez uso de estimulação catódica sobre a região do DLPF.⁶⁶ Os participantes receberam apenas uma sessão de estimulação, o que pode ter sido insuficiente

para causar modificações na percepção da dor em voluntárias com DTM muscular crônica. Com isso, pretendia-se atingir diretamente as áreas associadas ao controle das emoções, para que secundariamente houvesse analgesia, o que não ocorreu⁶⁶.

Ansiedade na DTM

O fator psicossocial parece estar associado à DTM^{9,10,11,12,14,15,16,67}, já que os pacientes com altos níveis de ansiedade e/ou depressão mais propensos a essa disfunção. Ademais, quanto mais duradoura a dor, maiores serão os riscos de problemas comportamentais, psicossociais e cognitivos, o que piora o prognóstico^{14,68}.

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^{14,60}. Na pesquisa em questão observou-se uma diminuição significativa dos níveis de ansiedade traço e estado, após a terapia. No entanto, não houve diferença entre os diferentes tipos de intervenção, nem uma correlação positiva entre dor e ansiedade, possivelmente em virtude da pequena amostra. Donnell et al. (2015) não observaram uma diferença significativa no estado de ansiedade após tratamento em pacientes com dor, já Oliveira et al. (2015) detectaram uma melhora nos sintomas depressivos.

Qualidade de vida

Os participantes relataram uma mudança moderada e significante no seu estado de saúde, discretamente maior na ETCC em M1, mas não houve diferença entre os tipos de intervenção ($p=0,67$). Esses dados evidenciam relação de influência negativa que existe entre o quadro álgico e o desenvolvimento das atividades diárias, funcionamento físico e psicossocial, bem como a qualidade de vida dos pacientes^{3,4,5}.

Efeito placebo e Nível de confiança

O efeito placebo corresponde a benefícios atribuíveis às respostas cérebro-mente ao contexto em que um tratamento é administrado, e não às ações específicas do medicamento. Estudos sobre o efeito placebo comprovam a importância da confiança e da empatia entre médico e paciente para que esse se sinta melhor. Dessa forma, oferecer cuidado às pessoas é um componente crítico para a melhoria do paciente, para além de procedimentos e medicações^{69,70,71}.

O efeito placebo somado ao fato das pacientes relatarem um alto nível de confiança no tratamento recebido, pode estar relacionado a elevada melhora dos participantes que receberam ETCC placebo. Semelhante melhora no grupo controle ocorreu nos estudos de Donnell et al. (2015) Oliveira et al. (2015) e Sakrajai et al. (2014). Nesse último, aproximadamente de 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^{72,73}.

Alguns estudos também observaram a redução da ansiedade em voluntários alocados em grupo placebo^{66,69}. 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^{54,73}, somado ao fato de os efeitos clínicos da ETCC serem cumulativos e se desenvolverem de forma lenta, possivelmente devido a modificações 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 opióides e dopamina^{54,69,70,71}.

Segurança na ETCC

A ocorrência de efeitos adversos foi muito baixa, tanto quando os participantes receberam ETCC ativa quanto simulada, não havendo diferença entre os diferentes tipos de intervenção. Sendo assim, confirma-se que a ETCC é segura e bem tolerada. Estando o formigamento, a coceira e a queimação entre os sintomas adversos mais prevalentes^{39,74,75}.

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

podemos fornecer resultados acerca de possíveis mecanismos neurofisiológicos relacionados à ETCC.

A permanência do efeito analgésico da ETCC, principalmente nas estimulações ativas, após 04 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^{21,48,49,50}.

Ressalta-se a dificuldade na aderência do participante à pesquisa, uma vez que sua presença é necessária durante 15 sessões. Ademais, entre cada 05 sessões existiu um espaçamento de 4 semanas, fazendo com que o estudo durasse aproximadamente 04 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 achados dessa 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 álgico, diminuição do nível de ansiedade, além de gerar qualidade de vida. 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 uma ferramenta segura e bem tolerada.

REFERÊNCIAS:

1. Okeson JP. *Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
2. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2000; 11(1): 57-91.
3. Blyth FM, Van Der Windt DA, Croft PR. Chronic disabling pain: A significant public health problem. *American journal of preventive medicine* 2015; 49(1):98-101.
4. Shueb SS, Nixdorf DR, John MT, Alonso BF, Durham J. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? *Journal of dentistry* 2015; 43(10):1203-1210.
5. International Association for the Study of Pain – IASP (2013) Recuperado em 16 agosto, 2016, do https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Temporomandibular_Disorders_BRZ.pdf
6. Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative neurology and neuroscience* 2014; 32(1):129-139.
7. Rodriguez-Raecke R, Niemeire A, Ihlek K, Ruether W, May A. Brain Gray Matter decrease in chronic Pain is the Consequence and not the cause of Pain. *The journal of Neuroscience* 2004; 29(44):13746-50.
8. Ji, RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of disease* 2001; 8(1):1-10.
9. Piccin CF, Pozzebon D, Chiodelli L, Boufleus J, Pasinato F, Corrêa ECR. Aspectos clínicos e psicossociais avaliados por critérios de diagnóstico para disfunção temporomandibular. *Revista CEFAC* 2016; 18(1):113-119.
10. Chisnou AM, Picos AM, Popa S, Chisnou PD, Lascu L, Picos A, Chisnou R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders-a literature review. *Clujul Medical* 2015, 88(4):473.
11. Sipilä K, Mäki P, Laajala A, Taanila A, Joukamaa M, Veijola J. Association of depressiveness with chronic facial pain: a longitudinal study. *Acta Odontologica Scandinavica* 2013, 71(3-4):644-649.
12. Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *The journal of headache and pain* 2013, 14(1):1.
13. 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. *Neuroscience letters* 2012; 512(1):12-16.
14. Yoon HJ, Lee SH, Hur JY, Kim HS, Seok JH, Kim HG, Huh JK. Relationship between stress levels and treatment in patients with temporomandibular disorders. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2012; 38:326-331.
 15. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology* 2002; 70(3):678-690.
 16. Auerbach SM, Laskin DM, Frantsve LME, Orr T. Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2001; 59(6):628-633.
 17. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiao YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *The journal of headache and pain* 2015, 16(1):1-12.
 18. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation* 2010, 37(6):430-451.
 19. Gremillion HA. Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *General dentistry* 2002; 50(2):178-189.
 20. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, ... Simis, M. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clinical research and regulatory affairs* 2015; 32(1):22-35.
 21. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane Librar.* 2014; 1-221.
 22. Fregni, F., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. *Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier; 2012.
 23. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology* 2000; 527(3):633-639.
 24. 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. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014; 20(9):698-704.
 25. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist* 2011; 17(1):37-53.

26. 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. *Journal of pain and symptom management* 2010; 39(5):890-903.
27. 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):301-306.
28. Donnell A, Nascimento TD, Lawrence M, Gupta V, Zieba T, Truong DQ, DaSilva AF. High-definition and non-invasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic TMD. *Brain stimulation* 2015; 8(6):1085-1092.
29. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10(3):167.
30. Sakrajai P, Janyacharoen T, Jensen MP, Sawanyawisuth K, Auvichayapat N, Tunkamnerdthai O, ... Auvichayapat P. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *The Clinical journal of pain* 2014; 30(12):1076.
31. Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013, 7(628):56-60.
32. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, ... Marangolo P. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* 2017; 128(1):56-92.
33. DosSantos MF, Ferreira N, Toback RL, Carvalho AC, DaSilva AF. Potential mechanisms supporting the value of motor cortex stimulation to treat chronic pain syndromes. *Frontiers in neuroscience* 2016; 10:18.
34. 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. *Journal of oral rehabilitation* 2015; 42(10):723-732.
35. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, ... Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management* 2009; 2(3):353-361.
36. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology* 2007; 6(2):188-191.
37. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, ... Pascual-Leone A. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current

- stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 2006; 54(12):3988-3998.
38. Seminowicz DA, Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain* 2017; 18(9):1027-1035.
 39. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, ...& Attal N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *EuropeanJournalofNeurology*. 2016, 23(10): 1489-1499.
 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):212-217.
 41. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical Neurophysiology* 2014; 125(9):1847-1858.
 42. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine* 2010; 8(1):18.
 43. Biaggio AMB, Natalício L, & Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arquivos Brasileiros de Psicologia 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.
 45. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008, 9(2): 105-121.
 46. Bolton JE, & Wilkinson RC. Responsiveness of pain Scales: A comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 1998, 21(1): 1-7.
 47. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *ClinicalNeurophysiology* 2003; 114(11):2220-2222.
 48. 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(1):186.
 49. Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasoontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam, N, Aree-uea B, ... & Auvichayapat P. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural neurology* 2014; (2014):1-7.

50. 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):2178-2184.
51. Schmid-Schwap, M., Bristela, M., Kundi, M., & Piehslinger, E. (2013). Sex-specific differences in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 27(1), 42-50.
52. Bagis, B., Ayaz, E. A., Turgut, S., Durkan, R., & Özcan, M. (2012). Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. *International journal of medical sciences*, 9(7), 539.
53. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs* 2001; 169(3):187-192.
54. DosSantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, Love TM, DeBoer MD, Schambra HM, ... DaSilva AF. 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.
55. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Progress in neurobiology* 2011; 93(1):111-124.
56. Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology* 2008; 15(10):1124-1130.
57. França NR, Toniolo EF, Franciosi AC, Alves AS, de Andrade DC, Fonoff ET, ... Dale CS. Antinociception induced by motor cortex stimulation: Somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. *Behavioural brain research* 2013; 250:211-221.
58. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, Nascimento TD, Fregni F, Cummiford C, ... DaSilva AF. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Frontiers in psychiatry* 2012; 3:93.
59. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping* 2012; 33(10):2499-2508.
60. Bertoli E, de Leeuw R. Prevalence of Suicidal Ideation, Depression, and Anxiety in Chronic Temporomandibular Disorder Patients. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache* 2016; 30(4).
61. Yap AU, Tan KB, Prosthodont C, Chua EK, Tan HH. Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Prosthetic* 2002; 88(5):479-484.

62. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, ... Fierro B. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *The journal of headache and pain* 2011; 12(2):185-191.
63. 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):1079-1091.
64. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, Fernández-Calvo, B. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences* 2017; 378:225-232.
65. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)* 2011; (51):1-11.
66. Brandão Filho RA. *Estimulação transcraniana por corrente contínua em voluntárias com disfunção temporomandibular do tipo muscular: ensaio clínico aleatorizado do tipo cruzado duplo cego*. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil; 2016.
67. Fillingim RB. Complex associations among sex, anxiety and pain. *Pain* 2013; 154(3):332-333.
68. National Institute of Dental and Craniofacial Research - NIDCR (2014) Acessado em 10 janeiro, 2018, do <https://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain/>
69. Holmes RD, Tiwari AK, Kennedy JL. Mechanisms of the placebo effect in pain and psychiatric disorders. *The pharmacogenomics journal* 2016; 16(6):491.
70. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience* 2015; 16(7): 403.
71. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet* 2010; 375(9715):686-695.
72. Antal A, Paulus W, Rohde V. New Results on Brain Stimulation in Chronic Pain. *Neurology International Open* 2017; 1(04):312-315.
73. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *Journal of orofacial pain* 2009; 23(2):92-107.
74. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Ferrucci R. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brainstimulation* 2012; 5(3):175-195

75. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011; 14(8):1133-1145.

4. CAPÍTULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após levantamento bibliográfico, percebeu-se a necessidade de pesquisas comparando o efeito analgésico da ETCC nas regiões M1 e DLPF em pacientes com DTM muscular crônica. Vale ressaltar que as pesquisas anteriores em DTM só utilizaram a região M1 como locus de estimulação, uma vez que o possível uso da ETCC anódica no córtex DLPF para tratamento da dor crônica vem sendo investigado e discutido mais recentemente.

Como previsto, o ETCC promoveu um efeito analgésico significativo na DTM muscular crônica, no entanto, não houve diferença significativa entre os diferentes protocolos de estimulação (M1, DLPF e controle). Todavia, considerando estudos prévios e a relação da área DLPF esquerda com os aspectos emocionais da dor, o presente estudo hipotetizou que a estimulação anódica no córtex DLPF promoveria um efeito analgésico mais intenso quando comparada a região M1, o que não aconteceu. Apesar de ter ocorrido uma melhora nos sujeitos que receberam corrente anódica no córtex DLPF, o protocolo de intervenção que obteve maior melhora logo após as sessões de ETCC foi o M1.

Como desfecho secundário, avaliou-se os níveis de ansiedade traço e estado após as sessões de estimulação, uma vez que estudos apoiam a associação entre dor e ansiedade, principalmente quando a dor é muscular (Bertoli & Leeuw, 2016; Yoon et al., 2012). Na pesquisa em questão, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de ansiedade traço e estado, após a terapia. No entanto, não houve diferença entre os tipos de intervenção, nem uma correlação positiva entre dor e ansiedade, possivelmente em virtude da pequena amostra.

Tendo em vista que se trata de um estudo preliminar, possivelmente a amostra foi insuficiente para detectar efeitos estatisticamente significantes nas variáveis entre os protocolos estudados. Dessa forma, os achados dessa pesquisa não devem ser extrapolados para a aplicação clínica de ETCC no tratamento da dor crônica em DTM muscular, os mesmos precisam ser interpretados com cautela.

Vale destacar que o modo de vida da sociedade contemporânea favorece a criação de ambientes estressantes, tendo em vista a ausência de tempo suficiente e necessário para se adaptar às tensões vividas no dia a dia (Andrade & Laginá de Andrade, 2005). Além disso, o estresse afeta o cérebro humano, gerando mudanças no âmbito estrutural e fisiológico, o que pode contribuir no aumento do nível de ansiedade e intensidade da dor crônica (McEwen, 2007). Muitas vezes, pacientes com dor muscular apresentam uma maior reatividade emocional (Curran, Carlson, & Okeson, 1996).

Diante disso, e levando em consideração o caráter multifatorial da DTM, torna-se impossível controlar variáveis, como o estresse, que por ventura poderiam alterar os níveis de ansiedade e/ou dor dos participantes da pesquisa (Vedolin, Lobato, Conti, & Lauris, 2009). Dessa forma, não se pode garantir que os achados nos desfechos dor e ansiedade tenham decorrido unicamente do efeito gerado pela ETCC, uma vez que os ensaios clínicos são suscetíveis à ocorrência de erro aleatório (ao acaso), o qual não pode ser previsto, e consequentemente, não pode ser controlado. Todavia, lançou-se mão de análises estatísticas apropriadas para minimizar esse erro.

Dentro das limitações desse estudo, os resultados encontrados mostraram que o uso da ETCC melhorou a condição de saúde dos portadores de DTM musculara crônica, promovendo um alívio do quadro álgico, diminuição do nível de ansiedade, além de gerar qualidade de vida. O córtex M1 foi a região estimulada que demonstrou melhor resultado, levando em consideração o efeito logo após o tratamento. Destacando que a ETCC demonstrou ser uma ferramenta segura e bem tolerada.

5. REFERÊNCIAS:

- Andrade, C.L., Luginá de Andrade, N.O.P. Psicossomática. In Figueiró, J.A.B. Angelotti, G., Pimenta, C.A.M. Dor e Saúde Mental. (pp. 11-122). São Paulo: Editora Atheneu. 2005.
- Andrade, S. M., de Brito Aranha, R. E. L., de Oliveira, E. A., de Mendonça, C. T. P. L., Martins, W. K. N., Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: a pilot randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences*, 378, 225-232.
- Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasootorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-uea, B., ... & Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology*, 2014.
- Antal, A., Paulus, W., & Rohde, V. (2017). New Results on Brain Stimulation in Chronic Pain. *Neurology International Open*, 1(04), E312-E315.
- Antal, A., Terney, D., Kühnl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*, 39(5), 890-903.
- Auerbach, S. M., Laskin, D. M., Frantsve, L. M. E., & Orr, T. (2001). Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 59(6), 628-633.
- Bagis, B., Ayaz, E. A., Turgut, S., Durkan, R., & Özcan, M. (2012). Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. *International journal of medical sciences*, 9(7), 539.
- Bertoli, E., & de Leeuw, R. (2016). Prevalence of Suicidal Ideation, Depression, and Anxiety in Chronic Temporomandibular Disorder Patients. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache*, 30(4).
- Blyth, F. M., Van Der Windt, D. A., & Croft, P. R. (2015). Chronic disabling pain: A significant public health problem. *American journal of preventive medicine*, 49(1), 98-101.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*, 15(10), 1124-1130.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., & Fregni, F. (2009). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 47(1), 212-217.
- Brandão Filho, R. A. (2016). Estimulação transcraniana por corrente contínua em voluntárias com disfunção temporomandibular do tipo muscular: ensaio clínico aleatorizado do tipo

cruzado duplo cego. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

- Brighina, F., De Tommaso, M., Giglia, F., Scalia, S., Cosentino, G., Puma, A., ... & Fierro, B. (2011). Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *The journal of headache and pain*, 12(2), 185-191.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., & Ferrucci, R. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brainstimulation*, 5(3), 175-195.
- Chiou, R. J., Lee, H. Y., Chang, C. W., Lin, K. H., & Kuo, C. C. (2012). Epidural motor cortex stimulation suppresses somatosensory evoked potentials in the primary somatosensory cortex of the rat. *Brain research*, 1463, 42-50.
- Chisnoiu, A. M., Picos, A. M., Popa, S., Chisnoiu, P. D., Lascu, L., Picos, A., & Chisnoiu, R. (2015). Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders-a literature review. *Clujul Medical*, 88(4), 473.
- Choi Y. H., Jung S. J., Lee C. H., Lee S. U. 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. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014 20(9), 698-704.
- Crucu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... & Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European journal of neurology*, 23(10), 1489-1499.
- Curran S. L., Carlson C. R., Okeson J. P. Emotional and physiologic responses to laboratory challenges: patients with temporomandibular disorders versus matched control subjects. *J Orofac Pain*. 1996;10:141–150.
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (51), 1-11.
- Donnell, A., Nascimento, T. D., Lawrence, M., Gupta, V., Zieba, T., Truong, D. Q... & DaSilva, A. F. (2015). High-definition and non-invasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic TMD. *Brain stimulation*, 8(6), 1085-1092.
- Dos Santos, M. F., Ferreira, N., Toback, R. L., Carvalho, A. C., & Da Silva, A. F. (2016). Potential mechanisms supporting the value of motor cortex stimulation to treat chronic pain syndromes. *Frontiers in neuroscience*, 10.

- DosSantos, M. F., Love, T. M., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Fregni, F., Cummiford, C., ... & DaSilva, A. F. (2012). Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Frontiers in psychiatry*, 3, 93.
- DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., ... & DaSilva, A. F. (2014). Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One*, 9(7), e102350.
- Flaten, M.A. & Al'Absi, M. (2016). The Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion: Psychological and Clinical Implications. Elsevier.
- Fregni, F., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2012). *Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier.
- Fregni, F., Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*, 6(2), 188-191.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., ... & Pascual-Leone, A. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 54(12), 3988-3998.
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., ... & Simis, M. (2015). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clinical research and regulatory affairs*, 32(1), 22-35.
- Ferreira, C. L. P., Silva, M. A. M. R. D., & Felício, C. M. D. (2016, February). Signs and symptoms of temporomandibular disorders in women and men. In *CoDAS* (Vol. 28, No. 1, pp. 17-21). Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia.
- Fillingim, R. B. (2013). Complex associations among sex, anxiety and pain. *Pain*, 154(3), 332-333.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686-695.
- França, N. R., Toniolo, E. F., Franciosi, A. C., Alves, A. S., de Andrade, D. C., Fonoff, E. T., ... & Dale, C. S. (2013). Antinociception induced by motor cortex stimulation: Somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. *Behavioural brain research*, 250, 211-221.
- Greene, C. S., Goddard, G., Macaluso, G. M., & Mauro, G. (2009). Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related?. *Journal of orofacial pain*, 23(2), 92-107.
- Gremillion, H. A. (2002). Multidisciplinary diagnosis and management of orofacial pain. *General dentistry*, 50(2), 178-189.

- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 301-306.
- International Association for the Study of Pain – IASP (2013) Recuperado em 16 agosto, 2016, do https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Temporomandibular_Disorders_BRZ.pdf
- Jensen, M. P., Day, M. A., & Miró, J. (2014). Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 167.
- Ji, R. R., & Woolf, C. J. (2001). Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of disease*, 8(1), 1-10.
- Holmes, R. D., Tiwari, A. K., & Kennedy, J. L. (2016). Mechanisms of the placebo effect in pain and psychiatric disorders. *The pharmacogenomics journal*, 16(6), 491.
- Knotkova, H., Nitsche, M. A., & Cruciani, R. A. (2013). Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(628), 56-60.
- List, T., & Axelsson, S. (2010). Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation*, 37(6), 430-451.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... & Marangolo, P. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Progress in neurobiology*, 93(1), 111-124.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079-1091.
- Maeoka, H., Matsuo, A., Hiyamizu, M., Morioka, S., & Ando, H. (2012). Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neuroscience letters*, 512(1), 12-16.
- Mansour, A. R., Farmer, M. A., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2014). Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(1), 129-139.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.
- National Institute of Dental and Craniofacial Research - NIDCR (2014) Recuperado em 10 janeiro, 2018, do <https://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain/>

- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220-2222.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(3), 633-639.
- O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane Library*. 1-221.
- Okeson JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão (2013). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Oliveira, L. B., Lopes, T. S., Soares, C., Maluf, R., Goes, B. T., Sá, K. N., & Baptista, A. F. (2015). Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *Journal of oral rehabilitation*, 42(10), 723-732.
- O'Neill, F., Sacco, P., & Nurmikko, T. (2015). Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 16(1), 186.
- Piccin, C. F., Pozzebon, D., Chioldelli, L., Boufleus, J., Pasinato, F., & Corrêa, E. C. R. (2016). Aspectos clínicos e psicossociais avaliados por critérios de diagnóstico para disfunção temporomandibular. *Revista CEFAC*, 18(1), 113-119.
- Sipilä, K., Mäki, P., Laajala, A., Taanila, A., Joukamaa, M., & Veijola, J. (2013). Association of depressiveness with chronic facial pain: a longitudinal study. *Acta*
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, 33(10), 2499-2508.
- Rodriguez-Raecke R, Niemeire A, Ihlek K, Ruether W, May A. Brain Gray Matter decrease in chronic Pain is the Consequence and not the cause of Pain. The journal of Neuroscience. 2004; 29(44):13746-50.
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2001). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14(3), 241-245.
- Sakrajai, P., Janyacharoen, T., Jensen, M. P., Sawanyawisuth, K., Auvichayapat, N., Tunkamnerdthai, O., ... & Auvichayapat, P. (2014). Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *The Clinical journal of pain*, 30(12), 1076.
- Sankarasubramanian, V., Cunningham, D. A., Potter-Baker, K. A., Beall, E. B., Roelle, S. M., Varnerin, N. M., ... & Plow, E. B. (2017). Transcranial direct current stimulation targeting primary motor versus dorsolateral prefrontal cortices: proof-of-concept study investigating functional connectivity of thalamocortical networks specific to sensory-affective information processing. *Brain connectivity*, 7(3), 182-196.

- Schmid-Schap, M., Bristela, M., Kundi, M., & Piehslinger, E. (2013). Sex-specific differences in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 27(1), 42-50.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*, 8(1), 18.
- Sessle, B. J. (2000). Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(1), 57-91.
- Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain*, 18(9), 1027-1035.
- Shueb, S. S., Nixdorf, D. R., John, M. T., Alonso, B. F., & Durham, J. (2015). What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life?. *Journal of dentistry*, 43(10), 1203-1210.
- Sipilä, K., Mäki, P., Laajala, A., Taanila, A., Joukamaa, M., & Veijola, J. (2013). Association of depressiveness with chronic facial pain: a longitudinal study. *Acta Odontologica Scandinavica*. 71(3-4), 644-649.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391.
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology*, 70(3), 678.
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Roberto, M., Tufik, S., ... & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*, 2(3), 353-361.
- Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2014). Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical Neurophysiology*, 125(9), 1847-1858.
- Vedolin, G. M., Lobato, V. V., Conti, P. C. R., & Lauris, J. R. P. (2009). The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *Journal of oral rehabilitation*, 36(5), 313-321.
- Warren, M. P., & Fried, J. L. (2001). Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs*, 169(3), 187-192.
- Wieckiewicz, M., Boening, K., Wiland, P., Shiau, Y. Y., & Paradowska-Stolarz, A. (2015). Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *The journal of headache and pain*, 16(1), 1-12.

- Wrigley, P. J., Gustin, S. M., McIndoe, L. N., Chakiath, R. J., Henderson, L. A., & Siddall, P. J. (2013). Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *PAIN®*, 154(10), 2178-2184.
- Yap, A. U., Tan, K. B., Prosthodont, C., Chua, E. K., & Tan, H. H. (2002). Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Prosthetic Wager*, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(7), 403.
- Yoon, H. J., Lee, S. H., Hur, J. Y., Kim, H. S., Seok, J. H., Kim, H. G., & Huh, J. K. (2012). Relationship between stress levels and treatment in patients with temporomandibular disorders. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 38(6), 326-331.
- Zakrzewska, J. M. (2013). Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *The journal of headache and pain*, 14(1), 37.

6. ANEXOS

ANEXO A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre a avaliação do efeito da neuromodulação não-invasiva na sintomatologia dolorosa crônica, e nos níveis de ansiedade e depressão em indivíduos com disfunção temporomandibular, e está sendo desenvolvida por Tatyanne dos Santos Falcão Silva aluna de mestrado em Neurociência Cognitiva e Comportamento, do Departamento de Psicologia da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação da Professora Melyssa Kellyane Galdino Cavalcanti (CAAE: 64862817.0.0000.5183).

O estudo envolve uma desordem a nível muscular que provoca dores na região da face, sendo essa doença definida como Disfunção Temporomandibular (DTM). O tratamento será realizado por meio de uma técnica simples, de baixa intensidade e não invasiva que estimula o cérebro através de eletrodos posicionados na cabeça, definida como Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). O objetivo do estudo é analisar a eficácia desse tratamento na sintomatologia dolorosa, bem como nos níveis de ansiedade em indivíduos com DTM muscular apresentando dor crônica (presente há pelo menos 06 meses). Os objetivos específicos são:

- I. Quantificar os níveis de dor e ansiedade antes de realizar a ETCC;
- II. Avaliar o efeito da ETCC ativa na sintomatologia dolorosa;
- III. Avaliar o efeito da estimulação nos sintomas de ansiedade;
- IV. Comparar o efeito terapêutico entre diferentes locais de estimulação (Côrtez motor primário e dorsolateral pré-frontal);

A finalidade deste trabalho é contribuir, por meio de evidências clínicas, no tratamento de pacientes portadores dessa desordem, promovendo o alívio da dor, recuperação funcional, e consequentemente, maior qualidade de vida. Deste modo, busca-se agregar conhecimento científico e proporcionar uma assistência profissional de melhor qualidade e resolutividade.

Os benefícios associados a sua participação são inúmeros, principalmente os relacionados à condição dolorosa crônica e aspectos psicológicos. Os riscos associados a esse projeto são mínimos, mas com pouca frequência podem ocorrer efeitos secundários como prurido (coceira), formigamento, dor de cabeça, desconforto e sensação de ardor.

Vale ressaltar que a intervenção ocorrerá diariamente (excluindo os finais de semana), sendo composta de três etapas, onde cada uma corresponderá a 05 sessões diárias, de segunda a sexta. Totalizando 15 sessões com vinte minutos cada. As etapas possuirão um intervalo de 04 semanas, deste modo o estudo se estenderá por um período de aproximadamente 04 meses. Os participantes receberão a corrente ativa ou placebo em diferentes locais da cabeça, destacando que o participante não saberá qual tipo de intervenção está sendo realizada até o encerramento da pesquisa. Caso algum participante relate desconforto ou piora no quadro clínico durante a intervenção, a mesma será interrompida, sendo prestado o devido atendimento médico.

Solicitamos a sua colaboração para participar desta pesquisa cuja avaliação dos pacientes será realizada antes e logo após o tratamento, com acompanhamento semanal através questionários. Pedimos também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano.

Os pesquisadores estarão à sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

Assinatura da Testemunha

Contato do Pesquisador (a) Responsável:

Tatyanne dos Santos Falcão Silva

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento
Departamento de Psicologia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB)
Email: tatyannefalcao@yahoo.com.br
Telefone: (83) 988174889

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB

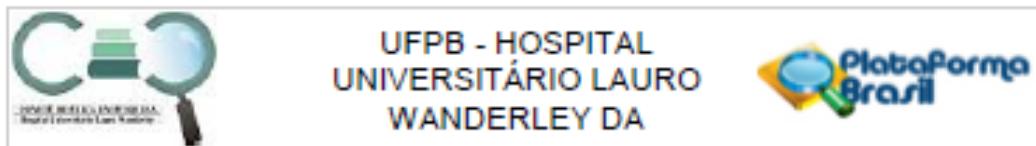
☎ (83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

ANEXO B: Parecer Consustanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito da neuromodulação não-invasiva na sintomatologia dolorosa crônica, e nos níveis de ansiedade e depressão em Indivíduos com disfunção temporomandibular

Pesquisador: TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64862817.0.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

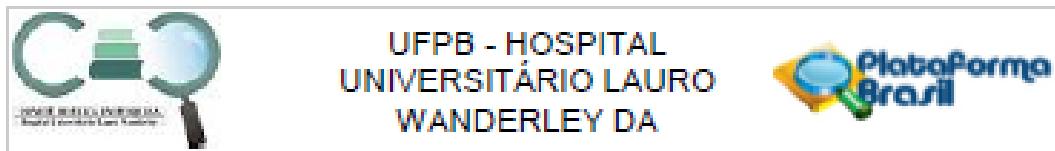
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.098.544

Apresentação do Projeto:

Trata-se da segunda versão (V2) de projeto para pesquisa de dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). O estudo terá modelo de ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, a ser realizado no Serviço de Controle da Dor Orofacial do Hospital Universitário Lauro Wanderley da UFPB. Serão envolvidos na investigação 45 pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) do tipo muscular crônica, a serem distribuídos aleatoriamente em três grupos com 15 indivíduos cada, que serão submetidos a estimulação transcraniana por corrente contínua, uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, em três modalidades: Grupo 1 (ETCC anódica sobre o córtex M1 esquerdo C3 e catódica na região supra-orbital direita Fp2); grupo 2 (estimulação anódica sobre o DLPFC esquerdo F3 e catódica na região supra-orbital direita Fp2); e grupo 3 (controle - ETCC sham [equivale a placebo] na mesma disposição dos eletrodos do Grupo 01, porém a corrente será interrompida após 30 segundos).

Endereço:	Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro:	Cidade Universitária
UF: PB	Município: JOÃO PESSOA
Telefone:	(83)3218-7984
	CEP: 58.050-000
	Fax: (83)3218-7522
	E-mail: comitedeetica@hulw.ufpb.br



Continuação da Pesquisa: 2.086.544

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar e comparar a eficácia da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) anódica, aplicada em duas regiões corticais (motor primário e dorsolateral pré-frontal - M1 e DLPFC) separadamente, na sintomatologia dolorosa e, por conseguinte, nos níveis de ansiedade e depressão em Indivíduos com DTM muscular com dor crônica a curto, médio e longo prazo.

Objetivo Específicos:

- Quantificar os níveis de dor, depressão e ansiedade antes de realizar a ETCC;
- Avaliar o efeito da ETCC anódica na sintomatologia dolorosa, utilizando a Escala Visual Analógica;
- Avaliar a repercussão da estimulação nos sintomas depressivos e ansiedade através de questionários padronizados e validados;
- Comparar o efeito terapêutico dos diferentes protocolos de estimulação (M1, DLPF e placebo) na sintomatologia dolorosa, ansiedade e depressão;
- Avaliar os resultados da estimulação nos níveis de dor, ansiedade e depressão a curto, médio e longo prazo (logo após o tratamento, 30 dias e 60 dias).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi analisada em apreciação anterior e não representa pendência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pendência na versão 2 deste projeto consistiu no fato de que no item "Procedimentos" da seção de Métodos do projeto, afirmava-se apenas que a Intervenção seria aplicada por um "pesquisador treinado", sem especificar precisamente quem seria este pesquisador. Na atual versão, esta pendência foi solucionada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem inadequações na presente versão.

Recomendações:

Recomenda-se que:

1. (O)A pesquisador(a) responsável e demais colaboradores, MANTENHAM A METODOLOGIA PROPOSTA E APROVADA PELO CEP-HULW.
2. Apresente ao CEP/HULW, relatório parcial após a coleta de dados e relatório final ao término do

Endereço:	Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.				
Bairro:	Cidade Universitária	CEP:	58.059-000		
UF:	PB	Município:	JOÃO PESSOA		
Telefone:	(83)3216-7084	Fax:	(83)3216-7522	E-mail:	comitedeetica@hulw.ufpb.br



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Parecer: 2.098.544

estudo, e;

3. Informe ao CEP/HULW, por meio de Emenda/Notificação a Inclusão de novos membros/equipe de pesquisa, via Plataforma Brasil.
4. Caso ocorram Intercorrelações durante ou após o desenvolvimento da pesquisa, a exemplo de alteração de título, mudança de local da pesquisa, população envolvida, entre outras, o(a) pesquisador(a) responsável deverá solicitar a este CEP, via Plataforma Brasil, aprovação de tais alterações, ou buscar devidas orientações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que a pesquisadora atendeu adequadamente as recomendações feitas por este Colegiado em parecer anterior a este, e que o estudo apresenta viabilidade ética e metodológica, estando em consonância com as diretrizes contidas na Resolução 466/2012, do CNS/MS, somos favoráveis ao desenvolvimento da Investigação

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/HULW, em reunião ordinária realizada em 30 de maio de 2017.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

- . O participante da pesquisa deverá receber uma via do Termo de Consentimento na Integra, com assinaturas do pesquisador responsável e do participante e/ou do responsável legal. O pesquisador deverá manter em sua guarda uma via do TCLE assinado pelo participante por cinco anos.
- . Se o TCLE contiver mais de uma folha, todas devem ser rubricadas e apor assinatura na última folha.
- . O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer dano ou prejuízo à assistência que esteja recebendo.
- . O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeram ação imediata.

Lembramos que é de responsabilidade do pesquisador assegurar que o local onde a pesquisa será realizada ofereça condições plenas de funcionamento garantindo assim a segurança e o bem estar

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

Bairro: Cidade Universitária CEP: 58.050-000

UF: PB Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7064

Fax: (83)3216-7522

E-mail: comiteedetica@hulw.ufpb.br



Continuação do Parecer: 2.020.544

dos participantes da pesquisa e de qualquer outros envolvidos.

Eventuais modificações – EMENDAS – ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP/HULW de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

O pesquisador deverá apresentar Relatório parcial no curso do estudo, e Relatório final em no máximo 30 dias após o seu término ao CEP/HULW, via Plataforma Brasil, para emissão da Certidão Definitiva por este CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_854638.pdf	17/05/2017 22:19:41		Aceito
Outros	CARTA2.pdf	17/05/2017 19:56:27	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoIII.docx	17/05/2017 19:55:41	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/05/2017 19:55:08	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.docx	13/04/2017 19:25:56	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Outros	certidao.pdf	19/01/2017 16:45:07	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Outros	fichacadastro03.pdf	19/01/2017 16:44:14	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Outros	fichacadastro02.pdf	19/01/2017 16:43:31	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Outros	fichacadastro01.pdf	19/01/2017 16:42:52	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	19/01/2017 16:32:16	TATYANNE DOS SANTOS FALCAO SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 58.059-900
UF: PB	Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3216-7984	Fax: (83)3216-7522
E-mail: comitedeetica@hulw.ufpb.br	



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA



Continuação do Processo: 2.030.544

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOÃO PESSOA, 04 de Junho de 2017

Assinado por:

MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE
(Coordenador)