

Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC) e dor crônica

Daniela Silva Santos¹⁻² e Iraci Torres¹⁻²

¹ Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

² Hospital de clínicas de Porto Alegre, Brasil
sdsdaniela@hotmail.com
iltorres@hcpa.edu.br

Resumo. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é um tratamento neuromodulatório não invasivo e de baixo custo que pode representar uma alternativa não farmacológica no tratamento da dor crônica. Dor crônica é caracterizada por neuroplasticidade. Por outro lado, alterações nos circuitos neurais relacionadas à dor crônica impactam negativamente em sistemas sensorial e afetivo-emocional. ETCC também provoca alterações em mecanismos centrais, por meio de estimulação anodal, aumentando a excitabilidade cortical, enquanto a estimulação catódica, a diminui. Sendo assim, nosso objetivo neste estudo fazer uma pequena revisão do conhecimento atual sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos nos efeitos da ETCC na dor crônica. Como conclusão, confirmamos os efeitos significativos imediatos e duradouros da ETCC na dor crônica, em estudos pré-clínicos e clínicos. No entanto, apesar desses estudos fornecerem avanços importantes para a compreensão de mecanismos envolvidos nos efeitos de ETCC, são necessários mais estudos capazes de integrar estes conhecimentos, no sentido de otimizar a utilização clínica da ETCC, ampliando sua utilização para outras síndromes/doenças.

Palavras-chave: Efeitos neurobiológicos, Neuromodulação, ETCC.

1 Introdução

1.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua

Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, acessível e de fácil aplicação, com baixo risco ao paciente. Quando utilizada em sessões repetidas ETCC pode apresentar efeitos durante e imediatamente após o período de aplicação (efeitos essencialmente neuromodulatórios) e efeitos duradouros após a aplicação (efeitos neuoplásticos) [2,4,6,9]. Esta técnica apresenta efeitos terapêuticos semelhantes as técnicas de estimulação cerebral invasivas, no entanto é um método menos focal de estimulação cerebral. Trabalhos prévios tem demonstrado bons resultados em pacientes com alterações na excitabilidade cortical, como distonia focal, migrânea, dor crônica, depressão e epilepsia [2,4,6,9,16,17,18,19]. Os efeitos neuromodulatórios da ETCC envolvem alterações neuronais, em nível central, periférico e autonômico [10,11], e baseiam-se na alteração do potencial de repouso da membrana neuronal para induzir alterações da excitabilidade cortical. O princípio da ETCC baseia-se na estimulação elétrica, na qual é aplicada uma corrente fraca (entre 1 e 2 mA) ao couro cabeludo, criando um fluxo que atinge uma região específica do córtex cerebral, dependendo da disposição dos eletrodos (anodal ou catodal) [10]. O protocolo de aplicação, mais frequentemente usado, prevê aplicação da corrente por períodos de até 30 minutos por dia [20]. A aplicação da técnica de ETCC pode provocar o aumento da excitabilidade por despolarização de membrana (estimulação anódica) ou a diminuição por hiperpolarização da membrana (estimulação catódica) em áreas de interesse do encéfalo, sem induzir potencial de ação, portanto sem, disparo neuronal [12,13]. ETCC altera a atividade em áreas corticais localizadas diretamente abaixo dos eletrodos, e também em áreas remotas do encéfalo provavelmente devido à incomunicações primárias entre a área estimulada e outras estruturas encefálicas [21].

Os efeitos da ETCC envolvem uma cascata de eventos em níveis celular e molecular, além de estar associada à modulação de atividade glutamatérgica, gabaérgica, dopaminérgica, serotoninérgica e colinérgica [1,2,4,6,7]. Embora esta seja uma abordagem promissora no tratamento de dor crônica e de outras doenças neuropsiquiátricas e neurológicas, vários mecanismos neurobiológicos envolvidos em seu efeito ainda não estão bem compreendidos. Assim, faz-se necessário que mais estudos objetivem ampliar a compreensão dos possíveis mecanismos neuroquímicos e neurobiológicos envolvidos, bem como, que sustentem sua aplicação em uma configuração clínica.

1.2 Dor crônica

Associação Internacional para Estudos da Dor (do inglês, *International Association of Studies of Pain*, IASP) descreve dor como experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrito em termos destes danos [22]. Dor pode ser de dois tipos dependendo do seu caráter temporal e do processo fisiopatológico: dor aguda e dor crônica. A abordagem biopsicossocial vê a dor como uma interação complexa e dinâmica entre fatores fisiológicos, psicológicos e sociais que perpetuam ou pioram a dor [14]. Para que o sistema nervoso central (SNC) receba informações sobre a dor, o processo nociceptivo é desencadeado envolvendo os seguintes eventos: ativação dos receptores de dor (neurônio de primeira ordem), transdução de sinal (sinal químico transformado em sinal elétrico, geração potencial de ação), transmissão do sinal ao SNC via ativação do neurônio de segunda ordem, o qual conduz a informação ao tálamo que via neurônio de terceira ordem envia o sinal ao córtex cerebral, onde a informação é percebida como dor [15].

Dor crônica é caracterizada pelo fenômeno de neuroplasticidade, provocando o fenômeno de sensibilização periférica e central, alterando a resposta dos sistemas envolvidos no processamento de estímulos nocivos (hiperalgesia) ou inócuos (alodinia). A sensibilidade pode ocorrer em vários níveis do sistema nervoso. Em nível periférico, mediadores locais como autacoides, íons, neurotransmissores e substâncias inflamatórias aumentam a resposta dos nociceptores diminuindo o limiar de resposta a estimulação sensorial. Em nível central, os neurônios medulares, amígdalares e do córtex cingulado anterior (ACC) também são sensibilizados em quadros de dor crônica [9].

Alterações em circuitos neurais relacionados à dor induzem efeitos significativos em sistemas sensorial e afetivo-emocional, e são relacionados a quadros de hiperalgesia, alodinia, ansiedade e depressão [2,6]. Evidências recentes demonstraram que três sistemas neurais são afetados na dor crônica: (i) sistema corticoespinal motor; (ii) sistema de modulação da dor descendente; e (iii) o sistema que regula a neuroplasticidade [5]. Tudo isso, suporta a necessidade de avaliação de opções terapêuticas específicas para os quadros de dor crônica. Desta forma, ETCC pode ser uma opção de tratamento de doenças que cursam com dor buscando reverter a neuroplasticidade maladaptativa relacionada ao processo nociceptivo, evitando a cronificação e perpetuação da dor [9].

Diante dessas considerações, o objetivo desse estudo é resumir o conhecimento atual sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos nos efeitos da ETCC nos processos de dor crônica.

2 Resultados

A farmacologia nos possibilita de forma mais frequente e habitual à busca da melhor compreensão dos mecanismos biológicos de doenças. No entanto, na atualidade, novas técnicas não farmacológicas têm sido utilizadas no tratamento de diferentes doenças. E pouco se sabe sobre seus mecanismos de ação. Neste contexto vários estudos buscam compreender o mecanismo de ação relacionado à técnica de neuromodulação, a ETCC. Até o momento estes estudos tem demonstrado que uma variedade de sistemas podem ser envolvidos nestes mecanismos [1].

2.1 Estudos em animais

Estudo experimental em ratos demonstrou que ETCC anodal pode reverter a hiperalgesia e alodinia induzidas por estresse crônico e diminuir $TNF\alpha$ em hipocampo. Para isso, quarenta e um ratos adultos Wistar machos foram divididos em dois grupos: controle e estresse. O grupo estresse foi exposto ao modelo de CRS (chronic restraint stress) por 11 semanas para o estabelecimento de hiperalgesia e alodinia mecânica comprovados pelos testes placa quente e von Frey, respectivamente. ETCC anodal foi aplicado durante 20 min/dia durante 8 dias. Este modelo de CRS mostrou-se eficaz para induzir dor crônica, já o tratamento reverteu estes efeitos, além de provocar uma diminuição significativa nos níveis de $TNF\alpha$ no hipocampo [2]. Supreendentemente, quando o tratamento de ETCC foi aplicado previamente à indução do CRS não houve estabelecimento de hiperalgesia e alodinia, demonstrando que ETCC, além de reverter estes fenômenos, é capaz de prevenir (Macedo e Fregni, comunicação pessoal).

Estudo que investigou os efeitos da ETCC (20min/8dias) na resposta nociceptiva e nos níveis de IL-1 β , IL-10 e $TNF-\alpha$ em estruturas do SNC de ratos (ver imagem 1) expostos ao modelo de dor neuropática por lesão de constrição crônica do nervo esquiático demonstrou que o modelo de dor provocou hiperalgesia térmica e mecânica e aumento dos níveis, avaliada pelos testes de placa quente e von Frey, e aumento dos níveis centrais dos marcadores inflamatórios. O tratamento com ETCC mostrou-se eficaz em promover analgesia nestes animais e reverter o aumento dos níveis de IL-1 β , IL-10 e $TNF-\alpha$ nestes animais. Portanto a analgesia induzida por ETCC pode estar relacionada a neuroimunomodulação espinhal em longo prazo [4]. Outro estudo utilizando este mesmo modelo de dor neuropática avaliou o efeito do da ETCC nas atividades locomotoras e exploratórias, comportamento do tipo ansioso e níveis de BDNF periféricos e centrais em ratos, mostrou que ETCC reverteu a diminuição na locomoção e na atividade exploratória, bem como o comportamento do tipo ansioso induzidos pelo modelo de dor neuropática (ANOVA/SNK, $P < 0,05$). Além disso, o tratamento com ETCC diminuiu os

níveis de BDNF em soro e córtex cerebral e aumentou, em medula espinhal nestes animais (ANOVA/SNK, $P < 0,05$) [6].

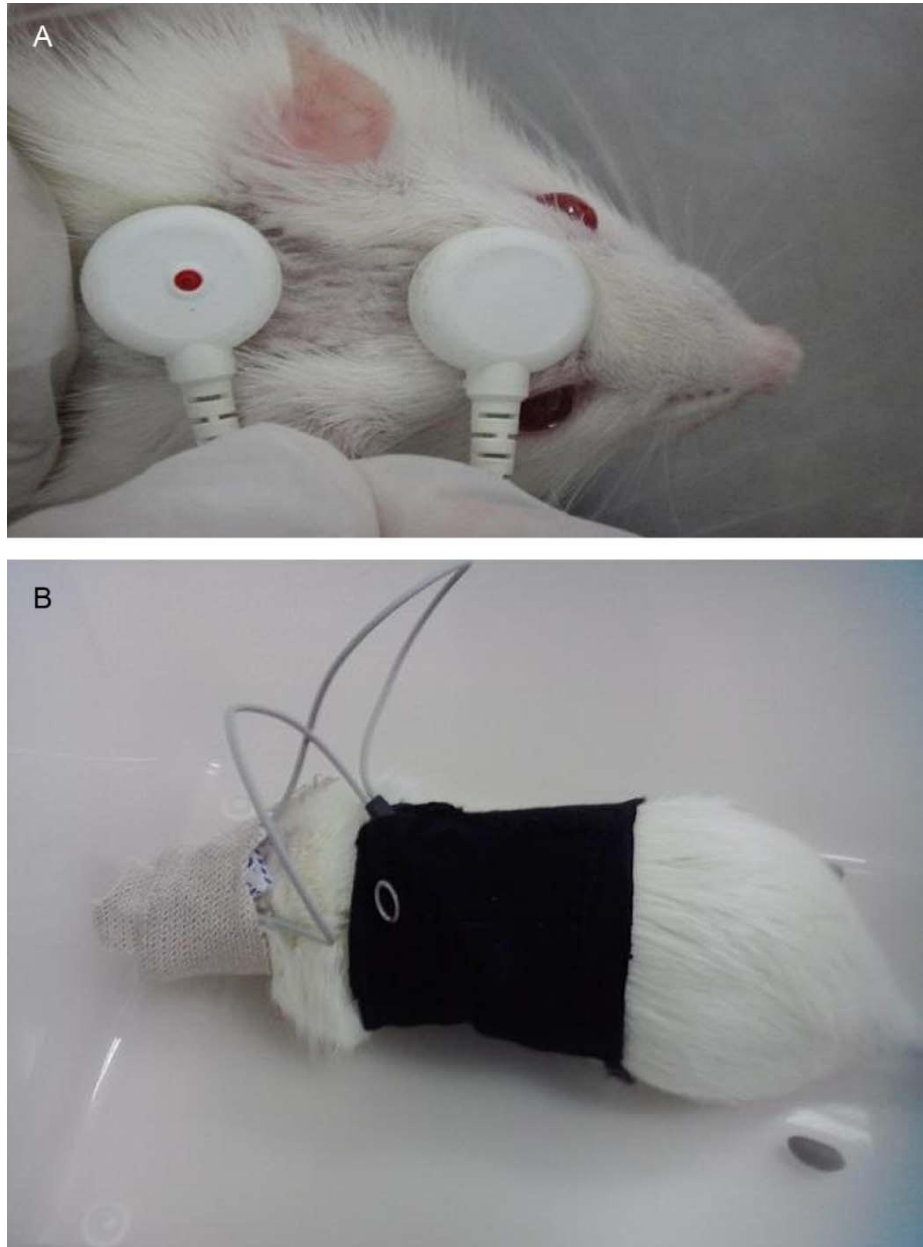


Imagem 1 [4]. (A) Posicionamento do eletrodo ETCC. O eletrodo de estímulo catódico foi posicionado no ponto médio do ângulo lateral dos olhos e o eletrodo anodal

foi posicionado sobre as áreas do pescoço e ombro. (B) Procedimento de estimulação de ETCC. O estimulador foi montado em um espartilho e colocado no tórax, e os eletrodos foram fixados na cabeça do rato.

Estudo experimental avaliando os efeitos da ETCC na dor crônica de origem inflamatória, utilizando o modelo de dor inflamatória induzida por adjuvante de Freund (CFA) injetado (100 µl) no pé direito dos ratos. O tratamento com ETCC anodal (oito sessões de 20 minutos, 500 µA) produziu analgesia imediatamente ($p = 0,04$) e 24 h após a última sessão de ETCC ($p = 0,006$), avaliada no teste de placa quente, e aumento da latência de retirada da pata no teste Von Frey 24 h após a última sessão ($p = 0,01$). Esses achados confirmam a hipótese de que a ETCC induz efeitos neuroplásticos significativos e duradouros nos processos de dor crônica independente de sua origem ser neuroplástica ou inflamatória [9].

Buscando explorar os dados que indicam que quadros de dor são mais prevalentes em mulheres do que em homens, estudo com a técnica ETCC sobre o comportamento nociceptivo e os níveis de BDNF em ratas ovariectomizadas foi realizado. A ovariectomia induziu aumento da resposta nociceptiva e alteração nos níveis de BDNF séricos e hipotalâmicos. A ETCC catódica reverteu parcialmente a hiperalgesia e provocou aumento do BDNF sérico ($p < 0,05$) e diminuição dos níveis de BDNF ($p < 0,01$) hipotalâmicos [7].

Apesar dos mecanismos de ação dos efeitos da ETCC em diferentes modelos de dor crônica utilizados nestes estudos pré-clínicos não estarem ainda claros é possível sugerir que podem envolver orientação de fibras nervosas [23], despolarização de membrana neuronal [24,25], e mudanças na conectividade cortico-estriato-talamo-cortical [26]. Adicionalmente dados da literatura sugerem que os efeitos do ETCC dependem da projeção de fibras do córtex motor para outras estruturas envolvidas no processamento da dor, tais como tálamo e tronco encefálico que modulam negativamente o processo de sensibilização neuronal [27,28]. Além disto, os efeitos do ETCC podem ser similares aos observados no fenômeno de potenciação de longa duração (do inglês, *long-term potentiation* - LTP), como demonstrado em estudo animal usando estimulação cortical anodal do córtex motor [29]. Há evidências de uma estreita relação entre a neuromodulação induzida pelo ETCC e ativação de sistema imune, e os efeitos desta técnica podem ser neuronal e não neuronalmente desencadeados [30]. Estas considerações podem explicar, pelo menos parcialmente, os achados pré-clínicos obtidos com o tratamento de ETCC em modelos de dor crônica.

2.2 Estudos humanos

Ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com fibromialgia e tratamento com ETCC (aplicação em córtex pré-frontal dorsolateral - CPFDL) mostrou-se eficaz na modulação da atenção destes pacientes. Quarenta mulheres com fibromialgia foram randomizadas para receber ETCC ativo ou tratamento simulado. A estimulação anodal (1 mA, 20 min) foi aplicada sobre o CPFDL. Os índices de atenção foram avaliados utilizando o teste ANT (*Attention Network Test*). Limite de dor por calor (HPTh) e tolerância (HPTo) também foram avaliados. ETCC ativo sobre o CPFDL esquerdo, comparado ao ETCC simulado (SHAM ETCC), pode produzir mudanças significativas nas redes de atenção “orientação” e “execução”. No entanto, não houve diferença na rede de atenção “alerta”. Quanto ao resultado secundário - os efeitos sobre a dor - o ETCC ativo aumentou a HPTh e a tolerância à dor, em comparação com o simulado. [3]

Ensaio clínico randomizado duplo-cego buscando estudar a eficácia da ETCC no controle dos sintomas dolorosos relacionados aos efeitos colaterais do tratamento indicado para infecção crônica do vírus da hepatite C (HCV) – Peg-IFN, envolveu vinte e oito ($n = 28$) indivíduos com o HCV que foram randomizados para receber 5 dias consecutivos de ETCC (anodal) ativo ($n = 14$) ou simulado ($n = 14$). O tratamento com ETCC reduziu os escores da escala analógica visual (VAS) ($p < 0,003$), com uma queda de dor média de 56% ($p < 0,001$). Assim, cinco sessões de ETCC foram eficazes na redução dos sintomas dolorosos em pacientes com HCV submetidos ao tratamento com Peg-IFN [8].

Com o intuito de compreender o processo neuroplástico do sistema nociceptivo, associando a ETCC e melatonina, foram recrutados 20 sujeitos saudáveis masculinos, com idade entre 18 e 40 anos, em um ensaio clínico randomizado, crossover, placebo-controlado, cujo processo de randomização foi 2:2:1, favorendo os grupos de tratamentos ativos, divididos em 3 grupos: melatonina+ETCC-ativo ($n=20$); melatonina+ETCC-sham ($n=20$) e placebo+ETCC-sham ($n=10$). Realizado coleta de sangue, parâmetros de excitabilidade cortical com o limiar motor (LM), potencial evocado motor (MEP), facilitação intracortical (FIC), inibição intracortical (IIC), e teste de quantificação sensitiva (QST) e CPM-TASK mensurados por escala numérica (NPS (0-10)) durante o estímulo algogênico induzido pelo calor (HPT), em avaliações basais e após os tratamentos propostos. A estimulação com a ETCC anódica foi aplicada sobre o córtex motor primário (M1), durante 20 minutos, com corrente de 2 mA, em única sessão. A melatonina foi administrada por via sublingual na dose de 0,25 mg/kg (máximo de 20mg). O efeito do tratamento determinou diferença significativa no limiar de dor ao calor, cuja diferença na média foi 4.86 [intervalo de confiança (IC), 95% (0.9 a 8.63)] quando comparado o grupo melatonina+tDCS-ativo com o placebo+tDCS-sham. A diferença na média foi de 5.16 [(IC) 95% (0.84 a 8.36)] quando comparado o grupo melatonina+tDCS-Sham com o grupo placebo+tDCS-sham. A diferen-

ça na média entre os grupos melatonina+tDCS-ativo com melatonina+tDCS-Sham foi 0.29 [(CI) 95% (-3.72 a 4.23)]. A diferença na média entre os grupos melatonina+tDCS ativo versus placebo+tDCS-sham no MEP foi de -20,37[(CI) 95% (-39,68 a -1,2)]. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos demais parâmetros de excitabilidade cortical, no sistema modulador descendente (SMD) da dor avaliado pela CPMTASK ou nos níveis séricos de BDNF [33].

A neuroplasticidade é um processo dinâmico e contínuo. O tratamento com a ETCC pela estimulação da área motora primária (M1) tem conexão direta com a rede primária do córtex somatossensorial, com a inativação neuronal; além disso, também pode modular outras estruturas relacionadas à facilitação da dor, tais como o tálamo e os núcleos do tronco encefálico, que regulam o processamento dos neurônios sensibilizados [8]. Estruturas cerebrais e vias neurais participam de maneira conexa e intrincada no processo nociceptivo e nos seus mecanismos neuromodulatórios, tanto na sinalização quanto no desencadeamento de modificações anátomo-funcionais [33]. O efeito analgésico observado ao estimular o M1 se deve, pelo menos em parte, à modificação dos potenciais de repouso da membrana neural e à estimulação de células gliais [33,34,35]. Mais recentemente, sugeriu-se que as sinapses elétricas também contribuam para a sincronia neural [123]. Ou seja, a estimulação com a ETCC parece induzir alterações fundamentais para a reorganização da rede neuronal envolvida na dor crônica [12,26,34].

3 Conclusão

Os efeitos da ETCC parecem ser multifatoriais e capazes de induzir alterações em diferentes sistemas neurológicos. Alguns dos efeitos do ETCC parecem estar associados a efeitos homeostáticos de forma facilitadora e/ou inibitória [1], e podem ser duradouros [2,4,6,9].

Os estudos sugerem que ETCC induz a neuroplasticidade, modula a transmissão sináptica e a biossíntese de moléculas, provocando uma cascata de eventos associados à modulação dos mecanismos centrais envolvidos no processo de dor crônica. Contudo, ainda se faz necessário mais estudos que abordam os achados neurofisiológicos sob diferentes aspectos. Por exemplo, o impacto da escolha dos parâmetros do protocolo de estimulação na neuroplasticidade maladaptativa – como por exemplo, se períodos mais longos de estimulação podem levar a efeitos benéficos ou nocivos. Além disto, é importante que sejam investigados os efeitos da associação do tratamento com ETCC a tratamentos farmacológicos em doenças que cursam com dor [31,32,33], principalmente buscando diminuição de dose de fármacos e de efeitos adversos farmacológicos.

Agradecimentos: UFRGS, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA,
Edital MD-PhD/2015 CAPES.

Referências

1. Medeiros LF, de Souza IC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL.: Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Psiquiatria frontal*. 2012 Dez 28; 3: 110. Doi: 10.3389 / fpsyt.2012.00110. ECollection 2012.
2. Spezia Adachi LN, Caumo W, Laste G, Fernandes Medeiros L, Ripoll Rozisky J, de Souza A, Fregni F, Torres IL.: Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Res*. 2012 13 de dezembro; 1489: 17-26. Doi: 10.1016 / j.brainres.2012.10.009. Epub 2012 9 de outubro.
3. Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, Torres IL, Fregni F, Caumo W. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017 Mar 9;7(1):135. doi: 10.1038/s41598-017-00185-w.
4. Cioato SG, Medeiros LF, Marques Filho PR, Vercelino R, De Souza A, Scarabelot VL, Oliveira C, Adachi LN, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model. *Brain Stimul*. 2016 Mar-Apr;9(2):209-17. doi: 10.1016/j.brs.2015.12.001. Epub 2015 Dec 15.
5. Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres IL, Deitos A, Fregni F, Caumo W 6. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci*. 2016 Jun 27;10:308. doi: 10.3389/fnhum.2016.00308. eCollection 2016.
6. Filho PR, Vercelino R, Cioato SG, Medeiros LF, de Oliveira C, Scarabelot VL, Souza A, Rozisky JR, Quevedo Ada S, Adachi LN, Sanches PR, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:44-51. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.016. Epub 2015 Jul 7.
7. Da Silva Moreira SF, Medeiros LF, de Souza A, de Oliveira C, Scarabelot VL, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Transcranial direct current stimulation (tDCS) neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and cortical BDNF levels in ovariectomized rats. *Life Sci*. 2016 Jan 15;145:233-9. doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.011. Epub 2015 Oct 22.
8. Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PF, Muller S, Torres IL, Alvares-da-Silva MR, de Amorim RF, Fregni F, Caumo W. Neuroplastic Effects of Transcranial Direct Current Stimula-

- tion on Painful Symptoms Reduction in Chronic Hepatitis C: A Phase II Randomized, Double Blind, Sham Controlled Trial. *Front Neurosci.* 2016 Jan 11;9:498. doi: 10.3389/fnins.2015.00498. eCollection 2015.
9. Laste G, Caumo W, Adachi LN, Rozisky JR, de Macedo IC, Filho PR, Partata WA, Fregni F, Torres IL. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Exp Brain Res.* 2012 Aug;221(1):75-83. doi: 10.1007/s00221-012-3149-x. Epub 2012 Jul 3.
 10. Raghavan S, Eldabe S, Strachan R. Novel trends in pain management - Neuromodulation. *Current Anaesthesia & Critical Care* 19: 344-348, 2008.
 11. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *J Pain*, 2012.
 12. Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. Transcranial direct current stimulation: state of the art. *Brain Stimul.* 1, 206–223.
 13. Rosen, A.C., Ramkumar, M., Nguyen, T., Hoeft, F., 2009. Noninvasive-transcranial brain stimulation and pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 13 (1), 12–17.
 14. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain.* 2016 Nov;157(11):2420-2423.
 15. Gold M, Gebhart G. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. In: Fishman S, Ballantyne JC, Rathmell JP, eds. *Bonica's Pain Management*, 4th Edn. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2010: 25–34.
 16. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ, Alonso-Vanegas M, González-Aragón MF, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, Anschel DJ, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimul.* 2015 May-Jun;8(3):455-64. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.001. Epub 2015 Jan 13.
 17. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Oct;57:46-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.07.012. Epub 2015 Jul 29.
 18. Rosset-Llobet J, Fàbregas-Molas S, Pascual-Leone Á. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neurorehabilitation of Task-Specific Dystonia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Med Probl Perform Art.* 2015 Sep;30(3):178-84.
 19. Dasilva AF 1, Mendonça ME, Zaghi S, Lopes H, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson H, Fregni F. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache.* 2012 Sep;52(8):1283-95. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x. Epub 2012 Apr 18.

20. Andre Russowsky Brunoni, Michael A. Nitsche, Nadia Bolognini, Marom Bikson, Tim Wagner, Lotfi Merabet, Dylan J. Edwards, Antoni Valero-Cabre, Alexander Rotenberg, Alvaro Pascual-Leone, Roberta Ferrucci, Alberto Priori, Paulo Boggio, and Felipe Fregni. Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul; 5(3): 175–195. Published online 2011 Apr 1. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
21. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* 2005 Jul;22(2):495–504.
22. Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Classification of chronic pain.* 2nd edn. Seattle: IASP Press, 1994:74.
23. Holsheimer J, Nguyen J, Lefaucheur J, Manola L. Cathodal, anodal or bifocal stimulation of the motor cortex in the management of chronic pain? *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:57–66.
24. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527(Pt 3):633–9.
25. Nitsche M, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57(10):1899–901.
26. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamocortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum. Brain Mapp* 2012;33(10):2499–508.
27. Drouot X, Nguyen J, Peschanski M, Lefaucheur J, Mondor AH. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain* 2002;125:1660–4.
28. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 2006;36(3):117–24.
29. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2011;66(2):198–204.
30. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol* 2012;123(10):2006–9.
31. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA, Valiengo L, Vieira EL, Benseñor IM, Lotufo PA, Gattaz WF, Teixeira AL. Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Apr;231(7):1315–23. doi: 10.1007/s00213-013-3322-3. Epub 2013 Oct 23.

32. Assenza G, Campana C, Formica D, Schena E, Taffoni F, Di Pino G, Di Lazzaro V. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: a proof of principle. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:530-3. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943645.
33. da Silva NR1, Laste G1, Deitos A1, Stefani LC2, Cambraia-Canto G1, Torres IL3, Brunoni AR4, Fregni F5, Caumo W. Combined neuromodulatory interventions in acute experimental pain: assessment of melatonin and non-invasive brain stimulation. *Front Behav Neurosci.* 2015 Mar 31;9:77. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00077. eCollection 2015.
34. Kidgell DJ, Daly RM, Young K, Lum J, Tooley G, Jaberzadeh S, Zoghi M, Pearce AJ. Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity. *Neural Plast.* 2013;2013:603502. doi: 10.1155/2013/603502. Epub 2013 Mar 18.
35. Krause B, Márquez-Ruiz J, Kadosh RC. The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Front Hum Neurosci.* 2013;7:602.