

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA/CIRURGIA E
TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAIS
GRUPO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS**

INGRID NAVARRO ANDRADE

**AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) SOBRE AS CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**Porto Alegre
2022**

INGRID NAVARRO ANDRADE

**AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) SOBRE AS CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica/Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Silva de Quevedo.

**Porto Alegre
2022**

INGRID NAVARRO ANDRADE

**AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) SOBRE AS CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica/Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Silva de Quevedo.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Silva de Quevedo.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Deise Ponzoni
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Etiane Micheli Meyer Callai
Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Prof. Dra. Daniela Müller de Quevedo
Universidade FEEVALE

CIP - Catalogação na Publicação

Andrade, Ingrid Navarro
AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA (ETCC) SOBRE AS CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Ingrid Navarro Andrade. --
2022.
52 f.
Orientador: Alexandre Silva de Quevedo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.
2. Citocinas anti-inflamatórias. 3.
Neuroimunomodulação. 4. Dor. I. de Quevedo, Alexandre
Silva, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela direção e força durante esta difícil jornada. Por me permitir alcançar a realização deste sonho.

Ao meu marido, Douglas, pela paciência e suporte nos momentos difíceis. Por me mostrar que sou capaz e que posso alcançar tudo o que desejar com dedicação e trabalho duro.

Aos meus pais, Josué e Maria Helena pelo amor, cuidado, exemplo e por sempre incentivarem o estudo no nosso lar.

Aos meus irmãos, Laíse e Filipe pelo apoio e motivação.

Ao meu orientador, professor Dr. Alexandre Silva de Quevedo, pela oportunidade, dedicação, paciência, ensinamentos, incentivo e por acreditar em minha capacidade. Por guiar minha trajetória no mestrado e me ensinar o caminho.

Aos meus colegas Luciana, Lucas e Sani por todos os ensinamentos e contribuições ao longo do curso. Especialmente à Etiane por ensinar cada passo da pesquisa com paciência e dedicação.

Aos colegas do Grupo de Estudos em Neurociências, pelo conhecimento compartilhado e parceria nos laboratórios e pesquisas.

Ao corpo docente e à coordenação do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia UFRGS.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para eu chegar até aqui, quero expressar o meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

Citocinas são pequenas proteínas expressas na superfície da célula, possuem ações pró ou anti-inflamatórias, de acordo com o ambiente onde estão inseridas. Citocinas anti-inflamatórias limitam a resposta inflamatória atuando como um regulador de *feedback* negativo, mantendo a resposta imunológica equilibrada. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica neuromoduladora que atua no sistema nervoso central (SNC) utilizando uma corrente contínua de baixa intensidade. Trata-se de uma abordagem terapêutica não farmacológica promissora no tratamento de dor crônica e distúrbios neuropsiquiátricos. Estudos sugerem a ação anti-inflamatória da ETCC por meio da modulação dos níveis de citocinas, mas pouco se sabe sobre os mecanismos dessa terapia. Assim, o objetivo deste trabalho é identificar o efeito da ETCC na modulação dos níveis de interleucinas anti-inflamatórias no SNC de animais, por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram utilizadas publicações científicas disponíveis durante o período de busca, de janeiro de 2020 a janeiro de 2021 nos bancos de dados PubMed, Scielo e LILACS. Foram usados os seguintes descritores (MeSH): *'Transcranial Direct Current Stimulation'*; *'tDCS'*; *'interleukin 4'*, *'IL 4'*, *'IL-4'*; *'interleukin 10'*, *'IL 10'*, *'IL-10'*; *'interleukin 13'*, *'IL 13'*, *'IL-13'*; *'Transforming Growth Factor beta 1'*, *'TGF-beta1'*, *'TGF-beta-1'*; *'interleukin 11'*, *'IL 11'*, *'IL-11'*; *'interleukin 1 Receptor Antagonist Protein'*, *'IL-1Ra'*. Foram identificados 141 estudos, no entanto apenas 6 atingiram os critérios de inclusão final. Foi observado que a ETCC tem capacidade de modular as citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4. Além disto, a esta eletroterapia tem mostrado ser efetiva na promoção de analgesia. No entanto, mais estudos devem ser conduzidos para elucidar os mecanismos envolvidos.

Palavras chave: interleucinas, dor, neuroimunomodulação, modelos animais.

ABSTRACT

Cytokines are small proteins expressed on the cell surface, they have pro or anti-inflammatory actions, depending on the environment where they are inserted. Anti-inflammatory cytokines limit the inflammatory response by acting as a negative feedback regulator, keeping the immune response balanced. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a neuromodulatory technique that acts on the central nervous system (CNS) using a low intensity direct current. It is a promising non-pharmacological therapeutic approach in the treatment of chronic pain and neuropsychiatric disorders. Studies suggest the anti-inflammatory action of tDCS through modulation of cytokine levels, but little is known about the mechanisms of this therapy. Thus, the objective of this work is to identify the effect of tDCS on the modulation of anti-inflammatory interleukin levels in the CNS of animals, through a systematic review of the literature. Scientific publications available during the search period, from January 2020 to January 2021 in the PubMed, Scielo and LILACS databases were used. The following descriptors (MeSH) were used: 'Transcranial Direct Current Stimulation'; 'tDCS', 'interleukin 4', 'IL 4', 'IL-4'; 'interleukin 10', 'IL 10', 'IL-10'; 'interleukin 13', 'IL 13', 'IL-13'; 'Transforming Growth Factor beta 1', 'TGF-beta1', 'TGF-beta-1'; 'interleukin 11', 'IL 11', 'IL-11'; 'interleukin 1 Receptor Antagonist Protein', 'IL-1Ra'. 141 studies were identified, however only 6 met the final inclusion criteria. It was observed that tDCS has the ability to modulate the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-4. In addition, this electrotherapy has been shown to be effective in promoting analgesia. However, further studies should be conducted to elucidate the mechanisms involved.

Keywords: interleukins, pain, neuroimmunomodulation, animal models.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos para a Revisão Sistemática.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Informações básicas dos estudos incluídos na Revisão.

Tabela 2: Informações sobre os parâmetros de aplicação da ETCC e amostra.

Tabela 3: Resultados dos estudos incluídos na Revisão.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

IgE – imunoglobulina E

IgG1 – imunoglobulina G1

IL-1 β – interleucina-1 β

IL-4 – interleucina-4

IL-6 – interleucina-6

IL-10 – interleucina-10

IL-13 – interleucina-13

IL-15 – interleucina-15

IL-17 – interleucina-17

IL-18 – interleucina-18

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

IFN- γ – Interferon γ

PGE2 – prostaglandina E2

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

TGF β -1 – Fator de Transformação do Crescimento β 1

Th2 – Linfócito T helper 2

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISAO DE LITERATURA	16
2.1 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA	17
2.2 CITOCINAS.....	18
2.2.1 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS	20
A) Interleucina - 1 (IL-1)	20
B) Interleucina - 4 (IL-4)	21
C) Interleucina - 10 (IL-10)	22
D) Interleucina - 13 (IL-13).....	23
E) Fator de Crescimento Transformador β 1 (TGF β -1).....	23
3 JUSTIFICATIVA.....	25
4 OBJETIVOS.....	27
4.1 OBJETIVOS GERAIS	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 ARTIGO CIENTÍFICO	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
7 REFERÊNCIAS.....	48

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica neuromoduladora não invasiva (PRIORI *et al.*, 1998; NITSCHKE e PAULUS, 2000) com atuação no Sistema Nervoso Central (SNC) tanto de animais quanto de seres humanos (ADACHI *et al.*, 2017). Possui capacidade de modular parâmetros inflamatórios (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019); mostrando-se promissora no tratamento de distúrbios crônicos (BRUNONI *et al.*, 2014; DE OLIVEIRA *et al.*, 2019), diversas doenças (FREGNI *et al.*, 2006; BRUNONI *et al.*, 2014; TROJAK *et al.*, 2016) e síndromes de dor (SANTOS *et al.*, 2013; BAE, KIM e KIM, 2014). A literatura sugere que tal estimulação provê benefícios nas habilidades cognitivas e poderia ser um tratamento alternativo para distúrbios cerebrais (BRUNONI *et al.*, 2014). Sendo aplicada por tempo suficiente, os efeitos da ETCC podem ser observados após o período da estimulação (MACHADO *et al.*, 2019).

Esta técnica compreende a aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade, mediante utilização de dois eletrodos (cátodo e ânodo) devidamente posicionados na área de interesse (NITSCHKE e PAULUS, 2000), que modulam a excitabilidade cortical (ZHENG *et al.*, 2018) pela alteração do potencial de repouso da membrana plasmática (POLANÍA *et al.*, 2011). A estimulação anódica causa despolarização da membrana, e a estimulação catódica, induz hiperpolarização (POLANÍA *et al.*, 2011; ZHENG *et al.*, 2018). A maioria de seus efeitos adversos, como rubor, cefaleia, formigamento, prurido são leves e desaparecem logo após a estimulação (MATSUMOTO e UGAWA, 2017). Em modelos animais de lesões nervosas, a ETCC apresentou efeitos de curto prazo, causando redução nos níveis de TNF- α e aumento de algumas citocinas anti-inflamatórias como a interleucina (IL) - 10 (ZHOU *et al.*, 2014; CALLAI *et al.*, 2019).

As citocinas compõem um grande grupo heterogêneo de pequenas proteínas solúveis produzidas por diferentes células, incluindo células da micróglia no SNC. São expressas na superfície de células, como células T, mediam e regulam todos os aspectos da imunidade natural e adaptativa (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2012). Podem ser clivadas para permitir a liberação rápida e se difundir a uma distância relativamente curta para atuar na

mesma célula, ação autócrina, ou em outra, ação parácrina. Ao serem produzidas em abundância, podem atuar à distância ao entrar na corrente sanguínea, ação endócrina (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2012). Um grupo dessas citocinas é denominado interleucinas (IL), pois se acreditava que elas eram produzidas pelos leucócitos e atuavam neles. Atualmente há o entendimento que outras células também podem produzir IL (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2012). Está claro que as citocinas apresentam dois fenótipos opostos; o pró-inflamatório, IL-1 β , TNF, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18 e IFN- γ ; e anti-inflamatório, IL-4, IL-10 e TGF- β (WATKINS *et al.*, 1999). O resultado geral dos estados de dor crônica humana pode se correlacionar fortemente com o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010).

Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α são responsáveis pelas respostas iniciais e amplificação da reação inflamatória (LIFE TECHNOLOGIES, 2012). Há evidências significativas mostrando que certas citocinas/quimiocinas estão envolvidas não apenas na iniciação, mas também na persistência de dor patológica pela ativação direta de neurônios sensoriais nociceptivos (ZHANG e AN, 2009). Certas citocinas inflamatórias também estão envolvidos na sensibilização central induzida por lesão/inflamação do nervo e estão relacionados com o desenvolvimento de hiperalgesia/alodinia contralateral (ZHANG e AN, 2009). As citocinas anti-inflamatórias, que incluem IL-4, IL-10 e IL-13 têm o efeito oposto, pois limitam respostas inflamatórias (LIFE TECHNOLOGIES, 2012). Endogenamente, as citocinas anti-inflamatórias servem como reguladores de *feedback* negativo (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2012). Sendo essenciais para o sistema imunológico ao manter uma resposta imune equilibrada ao limitar a resposta inflamatória e minimizar o dano tecidual (SHOMYSEH *et al.*, 2010). Por exemplo, o membro mais potente, IL-10, suprime os genes que codificam para citocinas pró-inflamatórias, impede sua tradução e regula negativamente seus receptores (STRLE *et al.*, 2001).

Devido à importância do papel que as citocinas anti-inflamatórias exercem no SNC, um método de neuroestimulação não invasivo capaz de alterar os níveis séricos ou teciduais dessas proteínas seria muito importante e eficaz recurso terapêutico. Entretanto, estudos que compreendam as ações anti-inflamatórias da ETCC ainda são escassos. Dessa forma, este trabalho

tem como objetivo identificar e analisar o efeito da ETCC na modulação dos níveis de interleucinas anti-inflamatórias no SNC de animais que a receberam como intervenção, por meio de uma revisão sistemática da literatura das publicações científicas disponíveis de janeiro de 2020 a janeiro de 2021, a fim de buscar melhor compreensão da ação da ETCC sobre estas citocinas. A dissertação está no formato de artigo científico para submissão em revista específica da área.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estimulação Transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Há cerca de 20 anos, desde os primeiros relatos de ETCC por PRIORI *et al.* (1998) e NITSCHKE & PAULUS (2000), ela tem sido aplicada a muitas questões de pesquisa por sua capacidade de modular as redes neurais no cérebro de maneira indolor, não invasiva, segura e com baixo custo (PRIORI *et al.*, 1998; NITSCHKE e PAULUS, 2000). Ou seja, ela pode induzir a plasticidade neural (CONTI e NAKAMURA-PALACIOS, 2014; TROJAK *et al.*, 2016), atuando no SNC de animais e de seres humanos (PRIORI *et al.*, 1998). A ETCC tem capacidade de modular parâmetros inflamatórios (SCARABELOTTI *et al.*, 2019). Esta técnica mostra-se promissora no tratamento de diversas síndromes da dor (SANTOS *et al.*, 2013; CALLAI *et al.*, 2019); distúrbios alimentares, como obesidade (SCARABELOTTI *et al.*, 2019); e distúrbios neuropsiquiátricos (FREGNI *et al.*, 2006; BRUNONI *et al.*, 2014). Quando usada para tratamento da dor, tem foco no córtex motor primário (STAGG e NITSCHKE, 2011).

O principal mecanismo de ação da ETCC é uma modulação do potencial da membrana neuronal de repouso, que altera a excitabilidade cortical (NITSCHKE e PAULUS, 2000; WOODS *et al.*, 2016). A estimulação anódica causa despolarização do potencial de membrana e a estimulação catódica induz hiperpolarização da membrana em repouso (POLANÍA *et al.*, 2011; ZHENG *et al.*, 2018). Outros efeitos biológicos da estimulação elétrica relevantes são as alterações nos neurotransmissores, os efeitos nas células da glia e nos microvasos, e a modulação dos processos inflamatórios - citocinas (WOODS *et al.*, 2016). Em analogia aos neuromoduladores farmacológicos, a ETCC não induz atividade nas redes neuronais em repouso, mas modula a atividade neuronal espontânea (WOODS *et al.*, 2016).

Esta é uma técnica que envolve a aplicação de uma corrente elétrica direta fraca (1 – 2 mA) através de dois ou mais eletrodos colocados no couro cabeludo (PRIORI *et al.*, 1998; NITSCHKE e PAULUS, 2000). Os eventos adversos mais comuns que esta técnica pode apresentar são: sensação leve de formigamento, fadiga moderada, leve sensação de prurido sob o eletrodo de estímulo. Estes eventos são leves e costumam desaparecer logo após cessar a

estimulação (MATSUMOTO & UGAWA, 2017). Com controle da seleção e preparação de eletrodos, observação dos protocolos estabelecidos, treinamento do operador e uso de dispositivos certificados, alguns pesquisadores de ensaios clínicos relataram ausência de lesão na pele após aplicação da ETCC (WOODS *et al.*, 2016).

2.2 Citocinas

As citocinas são polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares hidrossolúveis, expressas na superfície da célula (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010) com massa variando entre 8 a 30 kDa (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Elas se ligam a receptores de citocina do tipo I e II com vias de sinalização conhecidas como JAK-STAT (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2012). Podem ser clivadas para permitir a liberação rápida, após podem se difundir a uma distância relativamente curta para atuar em outra célula (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010). Diferentes grupos de células podem secretar a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno conhecido como pleiotropia (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). As citocinas também são redundantes, ou seja, diferentes citocinas podem desencadear ações semelhantes no organismo (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Algumas delas são formadas em cascata, onde uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Atualmente, o termo citocina inclui os interferons (IFN), os fatores estimuladores de crescimento de colônia (do inglês, CSF), os fatores de necrose tumoral (do inglês, TNF) e as interleucinas (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010). O nome original, interleucina (IL), deriva do fato de que se acreditava que as IL eram produzidas pelos leucócitos e agiam sobre eles mas, atualmente sabe-se que são produzidas por inúmeros tipos de células (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010). Hoje em dia está claro que as citocinas vêm em dois fenótipos opostos; os pró-inflamatórios (IL-1 β , TNF, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18 e IFN- γ) e anti-inflamatório (IL-4, IL-10 e TGF- β) tendo ações pró-inflamatórias (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o ambiente onde estão inseridas (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010; DE OLIVEIRA *et al.*,

2011). O efeito geral de uma resposta inflamatória é ditado pelo equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios e este desempenha um papel crítico na resposta do corpo a um estímulo inflamatório (LIFE TECHNOLOGIES, 2012).

Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α são responsáveis pelas respostas iniciais da inflamação e por amplificar a reação inflamatória. Enquanto as citocinas anti-inflamatórias, que incluem IL-4, IL-10 e IL-13, têm o efeito oposto, pois limitam respostas inflamatórias (ZHANG e AN, 2009; LIFE TECHNOLOGIES, 2012). Segundo DE OLIVEIRA *et al.* (2011), IL-2 e IL-7 estão incluídas no grupo de IL pró-inflamatórias e o TGF- β no grupo das anti-inflamatórias (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Para ZHANG e AN (2009), a IL-1 e IL-11 também pertencem ao grupo das IL anti-inflamatórias (ZHANG e AN, 2009). A ativação inadequada de processos inflamatórios é um fator que contribui para muitas condições patológicas, como a manutenção de dor crônica (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo nócico, podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (microglia e astrócitos), tanto no sistema nervoso periférico quanto no central (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nócicos e exacerbação dos processos de dor (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). As primeiras citocinas formadas após lesão tecidual ou infecção são IL-1 β e TNF α , as quais atuam diretamente sobre receptores específicos dos neurônios sensitivos e levam à síntese em cascata de outros efetores (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Endogenamente, são citocinas anti-inflamatórias que servem como reguladores de *feedback* negativo, para manter uma resposta imune equilibrada. Por exemplo, o membro mais potente, IL-10, suprime os genes que codificam para citocinas pró-inflamatórias, impede sua tradução e regula negativamente seus receptores (STRLE *et al.*, 2007; AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010). Sabe-se que os estados de dor crônica humana pode se correlacionar fortemente com o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Em apoio a essa afirmação, AUSTIN e TAYLOR (2010) citam os

estudos de DAVIES *et al.* (2007) e UCEYLER *et al.* (2007) onde pacientes com síndrome da dor regional complexa e neuropatia dolorosa apresentam aumentos sistêmicos nos níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-2 e IL-6, enquanto citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e IL-4 diminuem (AUSTIN e MOALEM-TAYLOR, 2010).

2.2.1 Citocinas Anti-inflamatórias

A) Interleucina – 1 (IL-1)

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Há dois tipos conhecidos: IL-1 α e IL-1 β , com 31 a 33 kDa cada (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Estes atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII, sendo o primeiro considerado o receptor ativo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). IL-1 β é liberada principalmente por monócitos e macrófagos, bem como por células não imunes, como fibroblastos e células endoteliais (ZHANG e AN, 2009). Ela é sintetizada como uma proteína precursora (Pró-IL-1 β), que não é secretada na forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Recentemente, descobriu-se que IL-1 β é expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A IL-1 β produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2, com a formação de prostaglandina E2 (PGE2) no hipotálamo anterior, causando febre (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). A IL-1Ra (do inglês, *Receptor Antagonist*) também é liberada durante lesão tecidual e não tem efeito agonista tanto *in vitro* quanto *in vivo* (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Assim, ela compete com os mesmos receptores da IL-1, mas ao se ligar não traduz um sinal para a célula, bloqueando assim as alterações celulares mediadas por IL-1 β (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (DE

OLIVEIRA *et al.*, 2011). Para ZHANG e AN (2009), administrações de IL-1Ra e outras citocinas anti-inflamatórias têm demonstrado prevenir ou atenuar hiperalgesia inflamatória mediada por citocinas e alodinia mecânica induzida por lesão nervosa (ZHANG e AN, 2009).

B) Interleucina – 4 (IL-4)

A IL-4 também é uma glicoproteína com propriedades anti-inflamatórias (HUNG, LIM e DOSHI, 2017) e tem potencial terapêutico em muitas situações clínicas, como em psoríase, osteoartrite, linfoma e asma (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). É sintetizada por células do tipo linfócitos T CD4+ (Th2), também chamados de auxiliar ou T *Helper*, que induzem a proliferação e diferenciação de células B, aumentam a expressão de MHC-II, possibilitando maior ativação de Th2 (VARELLA e FORTE, 2020). As células Th1 também podem produzi-la, mas em quantidades menores quando comparadas à população Th2.

A atividade principal da IL-4 é determinar o perfil da resposta imune em Th2 (VARELLA e FORTE, 2020). Aumenta ainda a expressão de receptores de alta afinidade para Imunoglobulina E (IgE) (FcεRI) em mastócitos e basófilos e de baixa afinidade para IgE (FcεRII) em células B não-ativadas. Nas células B ativadas estimula a síntese principalmente de IgE e de Imunoglobulina G1 (IgG1), sendo seu efeito antagonizado por IFN-g (VARELLA e FORTE, 2020). A IL-4 também pode atuar como mediadora da dor neuropática, reduzindo a inflamação e os níveis de citocinas pró-inflamatórias. HUNG, LIM e DOSHI (2017) verificaram que o tratamento com IL-4 reduz as medidas comportamentais da alodinia mecânica (HUNG, LIM e DOSHI, 2017).

C) Interleucina – 10 (IL-10)

A IL-10 é um polipeptídeo não glicosilado com cerca de 18 kDa, sintetizado em células imunológicas e tecidos neuroendócrino e neural (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Entre todas as citocinas anti-inflamatórias, a IL-10 é a que possui maior atividade anti-inflamatória (ZHANG e AN, 2009). Seu receptor (IL-10R) pertence à família de receptores de citocina de classe II, semelhante aos receptores para interferons (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). É uma citocina

imunossupressora, produzida pelos macrófagos ativados e pelos linfócitos Th2 (ARSLAN e ERDUR, 2010; KELISHADI *et al.*, 2017). A produção de IL-10 é prejudicada por muitas citocinas, como IL-4, IL-13 e IFN γ , e também pela sua própria autorregulação (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). A obesidade diminui os níveis séricos de IL-10, o que é considerado um fator de risco para resistência à insulina, instabilidade da placa aterosclerótica e isquemia coronariana aguda (KELISHADI *et al.*, 2017). A IL-10 antagoniza o TNF- α e a IL-6, fazendo com que tenha propriedades sensibilizadoras à insulina, anti-inflamatórias e protetoras do endotélio (ARSLAN e ERDUR, 2010; KELISHADI *et al.*, 2017).

A IL-10 é um regulador chave do sistema imunológico, limitando a resposta inflamatória que, caso contrário, poderia causar danos aos tecidos (ZHANG e AN, 2009; SHOMYSEH *et al.*, 2010). Considerada uma das citocinas anti-inflamatórias mais importantes no sistema imunológico, sistemas nervoso periférico (SNP) e central (SNC), possuindo um efeito neuroprotetor (MILLIGAN *et al.*, 2012; KHAN *et al.*, 2015), a IL-10 está implicada na mediação da dor neuropática (SHAO *et al.*, 2015) e prevenção de danos teciduais excessivos causados pela inflamação (OUYANG *et al.*, 2011; LIGHT *et al.*, 2014). É uma citocina central liberada durante a fase de resolução da inflamação que evita danos nos tecidos causados por infecções e inflamações (OUYANG *et al.*, 2011; SCHUNCK *et al.*, 2015); ela também inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias (KELLESARIAN *et al.*, 2016). Níveis reduzidos de IL-10 podem indicar que o processo inflamatório ainda não se encontra na fase de resolução (SCARABELOT *et al.*, 2016).

Há um grande conjunto de evidências de que a IL-10 regula os processos neuroinflamatórios em regiões relevantes para a dor do sistema nervoso, sendo ela uma candidata para controlar produtos pró-inflamatórios gliais que atuam para melhorar a transmissão da dor (MILLIGAN *et al.*, 2012). Para MILLIGAN *et al.* (2012) a IL-10 é um dos mais potentes contrarreguladores endógenos da função da citocina pró-inflamatória que atua no sistema nervoso (MILLIGAN *et al.*, 2012). CALLAI *et al.* (2019) sugeriram que aplicação de ETCC em ratos com modelo de dor trigeminal diminui os níveis de IL-10 no tronco cerebral e tem função analgésica, causando uma diminuição no limiar nociceptivo (CALLAI *et al.*, 2019).

D) Interleucina – 13 (IL-13)

A IL-13 tem características estruturais e funcionais semelhantes a IL-4, da qual se diferencia por não estimular a proliferação de blastos induzidos por mitógeno ou clones de linfócitos-T e não promover a expressão de CD8 α em clones de linfócitos T CD4 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Trata-se de uma citocina anti-inflamatória produzida principalmente por células T-CD4 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Atua em linfócitos-B e monócitos, inibindo a produção de óxido nítrico e de várias citocinas, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteína inflamatória de macrófago-1 α , IFN α e TNF α . Além disso, aumenta a síntese de IL-1Ra (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

E) Fator de crescimento transformador beta 1 (do inglês, TGF- β 1)

O TGF- β 1 é uma citocina pleiotrópica com potentes mediadores de atividade inflamatória (SHOMYSEH *et al.*, 2010) com tamanho de cerca de 13 kDa e 112 aminoácidos em sua composição (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). O TGF- β compreende cinco isoformas diferentes: TGF- β 1 a β 5 (ZHANG e AN, 2009; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). O TGF- β 1 se liga ao receptor TGF- β RII (SHOMYSEH *et al.*, 2010), inibe a produção de IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- α , e induz a da IL-1Ra (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). Ele também impede que os macrófagos sintetizem óxido nítrico, sendo este último fortemente implicado no desenvolvimento da dor neuropática (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Na periferia, o TGF- β é necessário para a sobrevivência das células T naïve e também mantém a tolerância periférica ao inibir a proliferação e diferenciação de células T CD4+ e CD8+ autorreativas (SHOMYSEH *et al.*, 2010). TGF- β na presença de IL-6 impulsiona a diferenciação de células T helper 17 (Th17), que podem promover mais inflamação e aumentar as condições autoimunes (SHOMYSEH *et al.*, 2010). Além disso, TGF- β em combinação com IL-4 promove a diferenciação de células T produtoras de IL-9 e IL-10, que não possuem função supressora e também promovem a inflamação do tecido (SHOMYSEH *et al.*, 2010).

Em condições de estado estacionário, a sinalização de TGF- β em linfócitos garante que essas células não se tornem ativadas em resposta aos

antígenos próprios (SHOMYSEH *et al.*, 2010). Sob condições inflamatórias, o TGF- β em combinação com outras citocinas inflamatórias, promove a diferenciação de células Th17 que, por sua vez, produzem um conjunto único de citocinas, incluindo a IL-22 (SHOMYSEH *et al.*, 2010). Como observado nas descrições anteriores, o TGF- β , em várias circunstâncias, pode ser categorizado como citocina pró ou anti-inflamatória.

Como apresentado, as citocinas anti-inflamatórias têm parte significativa na manutenção do equilíbrio biológico em condições de dor ou inflamação para evitar exacerbação da resposta inflamatória e danos aos tecidos (SHOMYSEH *et al.*, 2010). A aplicação da ETCC tem sido sugerida como uma técnica capaz de promover modulação nos níveis dessas citocinas buscando alívio da dor e resolução da inflamação (FREGNI *et al.*, 2006; CALLAI *et al.*, 2019). Sendo assim, é importante verificar quais os mecanismos envolvidos e como esta técnica atua na modulação destes fatores anti-inflamatórios.

JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da atuação da ETCC na modulação das citocinas ter sido determinada ao longo do tempo, seus mecanismos ainda não são totalmente conhecidos. Ainda que, nos estudos disponíveis sobre a ação da ETCC nas citocinas anti-inflamatórias, haja certa padronização nos protocolos sobre os parâmetros de sua aplicação nos modelos animais (tempo de exposição – 20 min, tamanho dos eletrodos – 1,5cm², intensidade – 0,5mA e polaridade de correntes – bimodal, entre outros), existem algumas discrepâncias em relação aos resultados. Tal variabilidade pode ser minimizada pelo refinamento da técnica.

Assim é justificada a necessidade de uma revisão sistemática em relação ao tema para melhor compreensão da ação da ETCC sobre as citocinas anti-inflamatórias nos estudos em animais. Porém, estudos que relacionam a ETCC com as citocinas são escassos, sendo este um desafio na obtenção de subsídios para esta revisão.

Conhecer os efeitos da ETCC podem auxiliar no tratamento de diversas doenças, como síndromes de dor, distúrbios alimentares, doença de Parkinson, depressão maior, distúrbios neuropsiquiátricos (FREGNI *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2013; CALLAI *et al.*, 2019). Mas também, na investigação de diferentes vias para diminuição de dor e inflamação. Sendo que estes problemas atingem milhares de pessoas todos os dias e geram enormes gastos para a saúde. Tratamentos alternativos para estas condições podem gerar economia e principalmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é identificar e analisar o efeito da ETCC na modulação dos níveis de citocinas anti-inflamatórias no SNC de animais que a receberam como intervenção, por meio de uma revisão sistemática da literatura das publicações científicas disponíveis até hoje.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar a eficácia da aplicação da ETCC na modulação dos níveis séricos e/ou teciduais das citocinas anti-inflamatórias.
- 2) Verificar multiplicidades nos parâmetros e protocolos aplicados, nos modelos animais, da ETCC em estudos relatados na literatura.
- 3) Observar a alteração comportamental que ocorreu nos animais nos estudos onde houve modulação das citocinas anti-inflamatórias pelo ETCC.

ARTIGO CIENTÍFICO

Manuscrito em preparação para submissão no periódico ***Research, Society and Development***.

Ação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre os mediadores anti-inflamatórios – uma revisão sistemática

Action of Transcranial Direct Current Stimulation on anti-inflammatory mediators – a systematic review

Acción de la Estimulación de Corriente Continua Transcraneal sobre mediadores antiinflamatorios – una revisión sistemática

Ingrid Navarro Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3709-1482>

Faculdade de Odontologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

E-mail: ingridnavarro25@hotmail.com

Alexandre Silva Quevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5613-8015>

Faculdade de Odontologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

E-mail: quevedoalexandre@hotmail.com

Resumo

Citocinas são pequenas proteínas expressas na superfície celular. Têm ações pró ou anti-inflamatórias, dependendo de sua localização. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), é uma técnica neuromoduladora não invasiva que atua no sistema nervoso central (SNC), utilizando corrente de baixa intensidade e de forma contínua que altera a excitabilidade cortical, tem baixo custo, é segura e não apresenta eventos adversos graves. Estudos indicam a ação anti-inflamatória da ETCC, mas seus mecanismos são pouco conhecidos. O objetivo deste trabalho é identificar os efeitos da ETCC na modulação dos níveis de interleucinas no SNC de animais, por meio de uma revisão sistemática da literatura. A revisão foi elaborada a partir da busca que ocorreu de janeiro de 2020 a janeiro de 2021 nos bancos de dados PubMed, Scielo e LILACS. Foi utilizada a seguinte combinação de palavras (*MeSH*): 'Transcranial Direct Current Stimulation'; 'tDCS', 'interleukin 4', 'IL 4', 'IL-4'; 'interleukin 10', 'IL 10', 'IL-10'; 'interleukin 13', 'IL 13', 'IL-13'; 'Transforming Growth Factor beta 1', 'TGF-beta1', 'TGF-beta-1'; 'interleukin 11', 'IL 11', 'IL-11'; 'interleukin 1 Receptor Antagonist Protein', 'IL-1Ra'. Foram identificados 141 estudos, no entanto apenas 6 atingiram os critérios de inclusão final. Foi observado que a ETCC tem capacidade de modular as citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4. Nenhum estudo avaliou as citocinas anti-inflamatórias IL-1Ra, IL-11, IL-13 e TGF-β1. Além disto, a esta eletroterapia tem mostrado ser efetiva na promoção de analgesia. No entanto, mais estudos devem ser conduzidos para elucidar os mecanismos envolvidos.

Palavras chave: interleucinas, dor, neuroimunomodulação, modelos animais.

Abstract

Cytokines are small proteins expressed on the cell surface. They have pro- or anti-inflammatory actions, depending on their location. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulatory technique that acts on the central nervous system (CNS), using low-intensity and continuous current that alters cortical excitability, has low cost, is safe and does not present serious adverse events. Studies indicate the anti-inflammatory action of tDCS, but its mechanisms are poorly understood. The objective of this work is to identify the effects of tDCS on the modulation of interleukin levels in the CNS of animals, through a systematic review of the literature. The review was prepared from the search that took place from January 2020 to January 2021 in the PubMed, Scielo and LILACS databases. The following combination of words (*MeSH*) was used: 'Transcranial Direct Current Stimulation'; 'tDCS', 'interleukin 4', 'IL 4', 'IL-4'; 'interleukin 10', 'IL 10', 'IL-10'; 'interleukin 13', 'IL 13', 'IL-13'; 'Transforming Growth Factor beta 1', 'TGF-beta1', 'TGF-beta-1'; 'interleukin 11', 'IL 11', 'IL-11'; 'interleukin 1 Receptor

Antagonist Protein', 'IL-1Ra'. 141 studies were identified, however only 6 met the final inclusion criteria. It was observed that tDCS has the ability to modulate the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-4. No study has evaluated the anti-inflammatory cytokines IL-1Ra, IL-11, IL-13 and TGF- β 1. In addition, this electrotherapy has been shown to be effective in promoting analgesia. However, further studies should be conducted to elucidate the mechanisms involved.

Keywords: interleukins, pain, neuroimmunomodulation, animal models.

Resumen

Las citocinas son pequeñas proteínas que se expresan en la superficie celular. Tienen acciones proinflamatorias o antiinflamatorias, según su localización. La Estimulación Transcranial de Corriente Directa (tDCS) es una técnica neuromoduladora no invasiva que actúa sobre el sistema nervioso central (SNC), utilizando corriente de baja intensidad y continua que altera la excitabilidad cortical, tiene bajo costo, es segura y no presenta eventos adversos graves. Los estudios indican la acción antiinflamatoria de tDCS, pero sus mecanismos son poco conocidos. El objetivo de este trabajo es identificar los efectos de tDCS en la modulación de los niveles de interleucina en el SNC de animales, a través de una revisión sistemática de la literatura. La revisión se elaboró a partir de la búsqueda realizada de enero de 2020 a enero de 2021 en las bases de datos PubMed, Scielo y LILACS. Se utilizó la siguiente combinación de palabras (MeSH): "Estimulación de corriente directa transcranial"; 'tDCS', 'interleucina 4', 'IL 4', 'IL-4'; 'interleucina 10', 'IL 10', 'IL-10'; 'interleucina 13', 'IL 13', 'IL-13'; 'Factor de Crecimiento Transformante beta 1', 'TGF-beta1', 'TGF-beta-1'; 'interleucina 11', 'IL 11', 'IL-11'; 'Proteína antagonista del receptor de interleucina 1', 'IL-1Ra'. Se identificaron 141 estudios, sin embargo, solo 6 cumplieron con los criterios de inclusión finales. Se observó que tDCS tiene la capacidad de modular las citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4. Ningún estudio ha evaluado las citocinas antiinflamatorias IL-1Ra, IL-11, IL-13 y TGF- β 1. Además, esta electroterapia ha demostrado ser eficaz para promover la analgesia. Sin embargo, se deben realizar más estudios para dilucidar los mecanismos involucrados.

Palabras clave: interleucinas, dolor, neuroimmunomodulación, modelos animales.

1. Introdução

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se caracteriza como uma técnica neuromoduladora não invasiva (Conti & Nakamura-Palacios, 2014; Nitsche & Paulus, 2000; Priori *et al.*, 1998) que atua, primariamente, no sistema nervoso central (SNC) (Adachi *et al.*, 2017). É relativamente fácil de usar, acessível, de baixo custo e segura (Santos *et al.*, 2020). A aplicação da ETCC promove a neuromodulação por meio de correntes elétricas de baixa intensidade (1 – 2 mA) em humanos (Brunoni *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020). A ETCC polariza o tecido neural induzindo mudanças no potencial de membrana em repouso, que apesar de discretas podem induzir modificações na plasticidade sináptica (Cioato *et al.*, 2016).

ETCC não causa eventos adversos graves (Brunoni *et al.*, 2018), porém podem estar presente na forma leve como prurido e eritema, sendo transitórios e desaparecem após a estimulação (Matsumoto & Ugawa, 2017). Aplicada dentro do tempo preconizado, seus efeitos podem ser observados além do período da estimulação (Machado *et al.*, 2019). Mostra-se promissora no tratamento de fibromialgia (Trojak *et al.*, 2016); síndromes dolorosas (Adachi *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2013); distúrbios alimentares (de Oliveira *et al.*, 2019); doença de Parkinson (Fregni *et al.*, 2006); depressão maior (Santos *et al.*, 2013) e distúrbios neuropsiquiátricos (Brunoni *et al.*, 2014). Estudos também apontam a ETCC

capaz de modular níveis de citocinas anti e pró-inflamatórias no SNC, e assim, potencialmente diminuindo dor e inflamação (Callai *et al.*, 2019; Scarabelot *et al.*, 2019).

Citocinas são pequenas proteínas extracelulares solúveis (tamanho entre 8 a 30 kDa); produzidas por diversas células (leucócitos, macrófagos e micróglia) e se ligam a receptores específicos (receptores de citocinas tipo I e II) (Abbas *et al.*, 2012; de Oliveira *et al.*, 2011). Mediam e regulam aspectos da imunidade natural e adaptativa podendo impulsionar o processo de inflamação ou contribuir para a defesa contra infecções virais. Capazes de auxiliar na defesa do hospedeiro na eliminação de micro-organismos ou no remodelamento e reparo teciduais (Abbas *et al.*, 2012). Atualmente está claro que as citocinas têm dois fenótipos opostos; o pró-inflamatório (ex. IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- γ) e anti-inflamatório (ex. IL-4, IL-10 e TGF- β) (Watkins *et al.*, 1999). Segundo o ambiente onde estão inseridas, algumas citocinas (IL-1, IL-6 e TGF- β) podem ter ações pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias (de Oliveira *et al.*, 2011).

Citocinas pró-inflamatórias são responsáveis pelas respostas iniciais e amplificação do processo inflamatório, enquanto as citocinas anti-inflamatórias têm o efeito oposto, limitando assim a resposta do organismo (Life Technologies, 2012; Zhang e An, 2009). Endogenamente, citocinas anti-inflamatórias servem como reguladores de *feedback* negativo, mantendo uma resposta imune equilibrada, evitando danos excessivos aos tecidos (Abbas *et al.*, 2012). Um exemplo da necessidade do equilíbrio entre as diferentes categorias de citocinas são os estados de dor crônica humana, onde há perda destes mecanismos de controle (Austin e Moalem-Taylor, 2010).

A IL-10 tem efeito neuroprotetor (Milligan *et al.*, 2012), está envolvida na mediação da dor neuropática (Shao *et al.*, 2015) e prevenção de danos teciduais excessivos causados pela inflamação (Ouyang *et al.*, 2011). Liberada durante a fase de resolução da inflamação e inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias (Kellesarian *et al.*, 2016). Níveis reduzidos de IL-10 podem indicar que o processo inflamatório ainda não se encontra na fase de resolução (Scarabelot *et al.*, 2016). IL-1Ra é ativada durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação, e compete com os receptores da IL-1 β (Zhang e An, 2009). A IL-4 pode atuar como mediadora da dor neuropática, reduzindo a inflamação e os níveis de citocinas pró-inflamatórias (Hung, Lim e Doshi, 2017). IL-13 atua em linfócitos-B e monócitos, inibindo a produção de óxido nítrico e de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF α . Além disso, IL-13 aumenta a síntese de IL-1Ra. TGF- β 1 impede que os macrófagos sintetizem óxido nítrico, sendo este último fortemente implicado no desenvolvimento da dor neuropática (de Oliveira *et al.*, 2011).

Embora seus mecanismos não sejam completamente compreendidos, sabe-se que a ETCC tem capacidade de promover modulação dessas citocinas anti-inflamatórias no SNC (Brunoni *et al.*, 2018; Cioato *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2020). A fim de buscar melhor compreensão da ação da ETCC sobre as citocinas anti-inflamatórias, o objetivo deste trabalho é identificar o efeito da ETCC na modulação dos níveis de citocinas no SNC de animais, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2. Metodologia

Este capítulo traz a descrição da metodologia do artigo, separada por tópicos de acordo com as fases da revisão sistemática. São relatados os critérios de seleção dos estudos incluídos, dos participantes, o tipo de intervenção e quais resultados serão estudados. Após vermos os critérios de seleção, inclusão e

exclusão, descrição das bases de dados utilizadas e a estratégia de busca. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no Próspero com número CRD42022265196.

2.1 Busca na Literatura

A busca e extração de dados seguiram as diretrizes descritas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Itens *et al.*, 2015) e foram realizadas por 2 pesquisadores independentes. Os resultados obtidos foram comparados e discutidos até eliminação das discrepâncias entre os pares, na presença de incompatibilidades um terceiro revisor seria convocado.

O levantamento bibliográfico para coleta de dados foi realizado on-line por meio das bases de dados PubMed (*Public/Publisher MEDLINE*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde) no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2021. A escolha das bases de dados se deu pela PubMed ser a fundamental base de dados de referência na área da saúde. SciELO, no Brasil, por concorrer no mesmo nível de banco de dados internacionais, como o MEDILINE, e LILACS, por ser amplamente conhecida na área da saúde. Todas as buscas orientaram-se no mesmo critério.

A estratégia de busca de estudos se baseou em uma questão estruturada contendo a população de interesse, a intervenção, a comparação e o desfecho (PICO), englobando a pergunta de pesquisa principal do estudo: ação da ETCC sobre as citocinas anti-inflamatórias.

P	Animais
I	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
C	Estimulação ativa e falsa estimulação
O	Modulação dos níveis das citocinas anti-inflamatórias

Foram utilizados os seguintes descritores (DeCS) e booleanos: “tDCS” ou “*Transcranial Direct Current Stimulation*” e “*interleukin 4*” ou “IL 4” ou “IL-4” e “*interleukin 10*” ou “IL 10” ou “IL-10” e “*interleukin 13*” ou “IL 13” ou “IL-13” e “*Transforming Growth Factor beta 1*” ou “TGF-beta1” ou “TGF-beta-1” e “*interleukin 11*” ou “IL 11” ou “IL-11” e “*interleukin 1 Receptor Antagonist Protein*” ou “IL-1Ra”. Para a busca foi selecionado o filtro de título e resumo, pois era interesse que essas palavras constassem no título ou resumo dos artigos. A busca resultou em 47 artigos na plataforma PubMed, 43 artigos no SciELO e 51 artigos na LILACS.

2.2 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos desta revisão foi realizada de forma independente por dois pesquisadores ocorreu no período de janeiro/2020 a janeiro/2021, sem discrepâncias entre eles. A duplicação dos artigos foi verificada, inicialmente, por meio do software Microsoft Excel 2010, que verificou duplicidade em 34 artigos. Posteriormente os artigos foram avaliados por meio da leitura de seu título e resumo seguindo os critérios de elegibilidade. Após esta etapa, os artigos foram lidos na íntegra para deliberação sobre sua inclusão.

2.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os tipos de publicação, com exceção da literatura cinzenta, publicados em todos os idiomas, realizados em animais que descreveram a ação da ETCC sobre citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 1, IL-11 e IL-1Ra). Os estudos elegíveis atenderam aos seguintes critérios: (a) estudos experimentais em animais que receberam ETCC como intervenção; (b) o objetivo primário ou exploratório de avaliar seus efeitos sobre as citocinas anti-inflamatórias; (c) qualquer duração do tratamento; (d) diferentes correntes (catódica, anódica ou bimodal); e (e) eletrodo de estimulação colocado em áreas corticais cerebrais.

2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, artigos que utilizaram outras técnicas de estimulação, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, resumos e dados de congressos, teses e dissertações, estudos *in vitro* ou ainda estudos que utilizaram alguma terapia medicamentosa associada à ETCC. Os estudos excluídos foram selecionados primeiro pelo título, depois pelo resumo e finalmente pelo texto completo. Os métodos usados estão de acordo com os padrões PRISMA.

2.5 Extrações dos Resultados

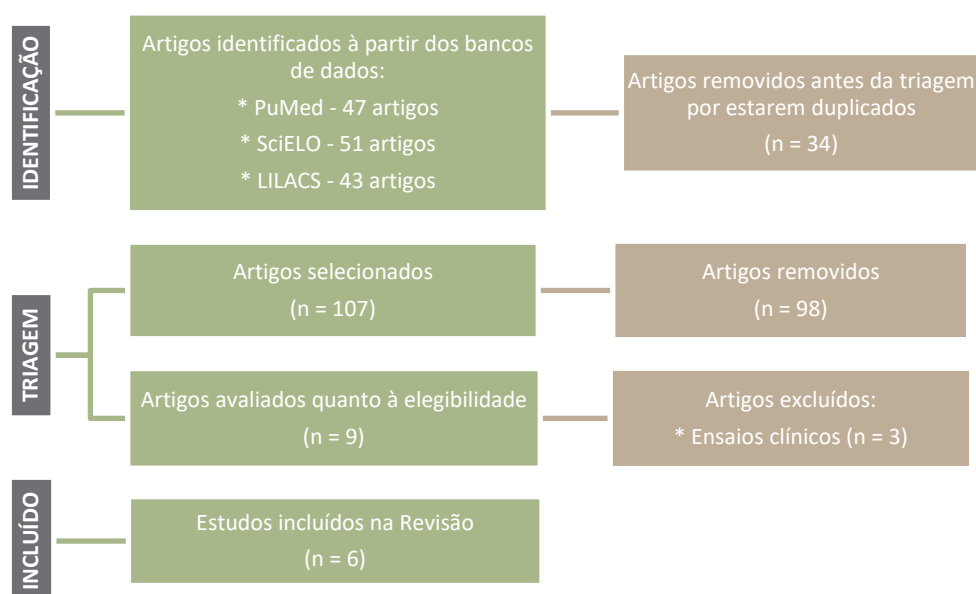
A extração dos dados ocorreu por meio da confecção de uma tabela no software Microsoft Excel 2010 dos artigos que estavam sendo avaliados quanto à elegibilidade ($n = 9$). Essa extração se fez de forma independente pelos 2 pesquisadores que posteriormente compararam seus resultados, que foram discutidos e avaliados até atingir um consenso.

2.6 Detecções do Risco de Viés

A detecção do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta *RoB* da *SYRCLE*, uma versão adaptada da ferramenta *Cochrane RoB* para estudos em animais (Hooijmans *et al.*, 2014).

3. Resultados

Inicialmente foram identificados, a partir dos bancos de dados PubMed, Scielo e LILACS, 141 artigos de acordo com a estratégia de busca definida. Trinta e quatro foram excluídos por duplicidade. Dos 107 artigos que restaram 98 foram excluídos após a etapa de triagem através da análise do título e do resumo. Após a leitura de todo o texto do artigo, três foram excluídos por estarem de acordo aos critérios de exclusão. Portanto, seis estudos foram selecionados no estágio de elegibilidade. O fluxograma com as etapas seguidas para a seleção dos estudos é apresentado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos para a Revisão Sistemática.

Fonte: Autoria própria (2021).

Os artigos incluídos nesta revisão foram elaborados pelo mesmo grupo de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Callai *et al.*, 2019; de Oliveira *et al.*, 2019; Scarabelot *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020). Todos os seis eram artigos científicos publicados em periódicos conhecidos, em inglês, vistos com fator de impacto alto. Dois deles foram publicados na revista *Brain Stimulation* (Cioato, *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2020), os outros em diferentes periódicos. As informações básicas dos estudos incluídos na revisão estão disponíveis na tabela 1.

Tabela 1: Informações básicas dos estudos incluídos na Revisão.

Título do artigo	Autor e ano de publicação	Revista
Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model	Cioato, <i>et al.</i> , 2016	Brain Stimulation
Transcranial Direct-Current Stimulation Reduces Nociceptive Behavior in an Orofacial Pain Model	Scarabelot, <i>et al.</i> , 2017	Jornal of Oral Rehabilitation
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Trigeminal Pain: a Preclinical Study	Callai <i>et al.</i> , 2019	Oral Diseases
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Modulates Biometric and Inflammatory Parameters and Anxiety-Like Behavior in Obese Rats	de Oliveira, <i>et al.</i> , 2019	Neuropeptides
Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Exercise Modulates the Inflammatory Profile and Hyperalgesic Response in Rats Subjected to a Neuropathic Pain Model: Long-Term Effects	Lopes <i>et al.</i> , 2020	Brain Stimulation
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence	Santos <i>et al.</i> , 2020	Neurochemical Research

Base de dados: PubMed.

Fonte: Autoria própria (2021).

Todos os seis estudos utilizaram ratos como modelo animal (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2019; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019). Houve homogeneidade em relação ao tamanho dos eletrodos (1,5cm²) utilizados, tipo de estimulação (bimodal) e corrente (0,5mA), número (8 sessões) e tempo das sessões (20 min). Porém, em relação a áreas-alvo, 5 estudos posicionaram os eletrodos nas áreas supraorbital (cátodo) e linha média entre hemisférios do córtex parietal (ânodo) (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019) e apenas um posicionou os eletrodos de forma diferente, lateralmente ao córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC) – à esquerda o cátodo e à direita o ânodo (de Oliveira, *et al.*, 2019). O tamanho da amostra variou entre 36 (Santos *et al.*, 2020) a 156 (Lopes *et al.*, 2020) animais. Nenhum dos estudos relatou efeitos adversos da ETCC. As informações acerca dos parâmetros da ETCC encontram-se na tabela 2.

Tabela 2: Informações sobre os parâmetros de aplicação da ETCC e amostra.

Autor e ano de publicação	Nº da amostra	Polaridade/intensidade de corrente	Nº de sessões/ intervalo/ tempo de aplicação	Posição do eletrodo
Cioato, <i>et al.</i> , 2016	84 Ratos	Bicefálica 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: área supraorbital Ânodo: linha média entre hemisférios do córtex parietal
Scarabelot, <i>et al.</i> , 2017	104 Ratos	Não consta 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: área supraorbital Ânodo: linha média entre hemisférios do córtex parietal
Callai <i>et al.</i> , 2019	151 Ratos	Bimodal 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: área supraorbital Ânodo: linha média entre hemisférios do córtex parietal
de Oliveira, <i>et al.</i> , 2019	40 Ratos	Bicefálica 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: à esquerda do DLPFC Ânodo: à direita do DLPFC
Lopes <i>et al.</i> , 2020	156 Ratos	Bimodal 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: área supraorbital Ânodo: linha média entre hemisférios do córtex parietal
Santos <i>et al.</i> , 2020	36 Ratos	Bimodal 0,5 mA	8 sessões 1 dia 20 min	Cátodo: área supraorbital Ânodo: linha média entre hemisférios do córtex parietal

Tamanho do eletrodo: 1,5 cm² (eletrodos de eletrocardiograma adaptados).

Fonte: Autoria própria (2021).

Os animais foram submetidos a alguma intervenção prévia a aplicação das sessões de ETCC em todos os estudos (Tabela 3). Três estudos realizaram a constrição crônica (CCI, do inglês, *Chronic Constriction Injury*) do nervo ciático (Cioato *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020) e um estudo a CCI do nervo infraorbital (Callai *et al.*, 2019) para desenvolver dor neuropática nos animais. Um estudo, além da dor neuropática, foi administrado álcool etílico por meio de gavagem (Santos *et al.*, 2020). Outro estudo desenvolveu dor na articulação temporomandibular (ATM) por meio da indução de inflamação na região articular (Scarabelot *et al.*, 2019). Por fim, um estudo, por meio de dieta hipercalórica, trabalhou com animais obesos (de Oliveira *et al.*, 2019).

Para avaliação do comportamento, os testes de von Frey e placa quente foram utilizados em três estudos (Tabela 3) (Cioato *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019). Outros estudos usaram apenas um teste comportamental como von Frey (Callai *et al.*, 2019), placa quente (Santos *et al.*,

2020), campo aberto (OF, do inglês, *open field*), ou labirinto em cruz elevado (LCE) (de Oliveira *et al.*, 2019).

Um estudo demonstrou que a ETCC aliviou comportamento nociceptivo em até 7 dias após o término do tratamento (Cioato, *et al.*, 2016). Dois estudos mencionaram que a aplicação de ETCC reduziu a hiperalgesia térmica e mecânica, promovendo um efeito analgésico (Tabela 3) (Callai *et al.*, 2019; Scarabelot *et al.*, 2019). Um estudo citou que a ETCC, associada ao uso de álcool, igualmente reduziu a hiperalgesia em animais (Santos *et al.*, 2020). Foi sugerido que a ETCC pode modular comportamentos de ansiedade e alimentação em animais submetidos à dieta hipercalórica, ademais, esses animais apresentaram menor peso corporal quando comparados aos não tratados (de Oliveira *et al.*, 2019). Um estudo descreveu que somente a ETCC, o exercício aeróbico ou os tratamentos combinados promoveram efeitos analgésicos para dor neuropática (Lopes *et al.*, 2020).

Para a análise dos mediadores anti-inflamatórios, quatro estudos realizaram o teste ELISA (Tabela 3) (Cioato *et al.*, 2016; Callai *et al.*, 2019; Scarabelot *et al.*, 2019; Lopes *et al.*, 2020) e dois estudos o teste de ELISA sanduíche (de Oliveira *et al.*, 2019; Santos *et al.*, 2020). Três estudos citaram que o Bradford foi realizado para a quantificação de proteínas (Callai *et al.*, 2019; de Oliveira *et al.*, 2019; Santos *et al.*, 2020). Em todos os estudos verificou-se que o tratamento com a ETCC promoveu modulação nos níveis das citocinas anti-inflamatórias (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2019; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019).

Entre os mediadores pró e anti-inflamatórios avaliados, a IL-1 β foi analisada em quatro estudos (Cioato *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2019; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020). A IL-10 também foi analisada em quatro estudos (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019). TNF- α foi analisada em três estudos (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2019). IL-4 foi analisada em apenas um estudo (Lopes *et al.*, 2020), assim como a IL-6 (Scarabelot *et al.*, 2019). Nenhum estudo avaliou as citocinas anti-inflamatórias IL-1Ra, IL-11, IL-13 e TGF- β 1.

A IL-10 aumentou após a ETCC em três estudos (Cioato *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019), sendo que em um desses estudos houve uma redução dessa IL-10 sete dias após o tratamento (Scarabelot *et al.*, 2019). IL-10 também diminuiu no tronco cerebral após aplicação da ETCC (Callai *et al.*, 2019). Níveis de IL-4 diminuíram em um estudo (Lopes *et al.*, 2020). Por fim, a IL-6 em um estudo teve aumento de seus níveis 24h após o tratamento e redução depois de 7 dias (Scarabelot *et al.*, 2019). Estes resultados podem ser vistos na tabela 3.

Tabela 3: Resultados dos estudos incluídos na Revisão.

Autor e ano de publicação	Objetivos do estudo	Testes: comportamental e bioquímico	Modelo Animal	Resultados
Cioato, <i>et al.</i> , 2016	Investigar os efeitos da ETCC na resposta nociceptiva e nos níveis de IL-1 β , IL-10 e TNF- α em estruturas do SNC de ratos com dor neuropática.	von Frey Placa quente ELISA	Dor neuropática (CCI do n. ciático)	ETCC aliviou comportamento nociceptivo por até 7 dias após término do tratamento. Após o tratamento (7 dias) aumento dos níveis de IL-1 β em córtex cerebral e redução de IL-1 β na medula. ETCC reduziu os níveis de IL-10 (48h) e aumentou IL-10 (7 dias) na medula espinhal. Aumentou os níveis de TNF- α no córtex cerebral nos animais com CCI (7 dias).

Scarabelot, <i>et al.</i> , 2017	Investigar o efeito da ETCC na hiperalgesia mecânica local e térmica em ratos submetidos ao modelo de dor. Avaliar níveis de BDNF, NGF, IL-10 e IL-6 no tronco encefálico e soro sanguíneo 24h e 7 dias após o tratamento.	von Frey Placa quente ELISA	Inflamação orofacial na região da ATM esquerda.	ETCC reduz a hiperalgesia mecânica e térmica até 7 dias após o tratamento. Aumento dos níveis de BDNF e NGF no tronco cerebral. Aumento nos níveis de IL-10 no tronco cerebral 24h e 7 dias após ETCC, respectivamente. Redução do aumento nos níveis de IL-6 no tronco cerebral induzido pela dor orofacial 24h após o final da tDCS.
Callai <i>et al.</i> , 2019	Avaliar o efeito da ETCC na alodínia facial induzida por CCI - ION e nos níveis séricos de TNF- α , NGF, IL-10 e LDH do tronco cerebral em ratos.	von Frey ELISA	Dor neuropática trigeminal (CCI do n. infraorbital)	ETCC reverteu parcialmente a alodinia mecânica induzida pelo modelo de dor neuropática em 24h. Redução dos níveis séricos de TNF- α e IL-10 do tronco cerebral.
de Oliveira, <i>et al.</i> , 2019	Investigar os efeitos da ETCC nas atividades locomotoras, exploratórias e comportamentais; e os níveis do BDNF, IL-10, IL-1 β e TNF- α no córtex cerebral de ratos obesos.	OF LCE ELISA sanduiche	Obesidade (dieta hipercalórica)	O teste OF e LCE não mostraram diferença significativa entre os grupos antes e depois da aplicação de ETCC. Redução nos níveis de IL-1 β e TNF- α no córtex cerebral. Os níveis centrais de IL-10 também diminuíram.
Lopes <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os efeitos individuais da ETCC, exercício e os dois combinados na resposta do sistema nociceptivo e em níveis de BDNF, IL-1 β e IL-4 nas estruturas do SNC.	von Frey Placa quente ELISA	Dor neuropática (CCI do n. ciático)	Imediatamente a 7 dias após o último tratamento (ETCC ou exercício isolado e o tratamento combinado) não apresentaram hiperalgesia térmica e exibiram limiares nociceptivos aumentados em resposta ao tratamento. Os grupos de dor exibiram níveis aumentados de IL-1 β no córtex cerebral. O grupo dor que recebeu o tratamento combinado apresentou níveis reduzidos de IL-4.
Santos <i>et al.</i> , 2020	Investigar o efeito da ETCC na associação de abstinência de álcool com dor neuropática baseada em parâmetros nociceptivos e neuroquímicos em ratos.	Placa quente ELISA Sanduiche	Dor neuropática (CCI do n. ciático) e abstinência de álcool	A hiperalgesia térmica induzida por neuropatia foi revertida por tDCS (24h após), um efeito que foi adiada pela abstinência de álcool. ETCC induziu a modulação dos níveis centrais de IL-1 α , IL-1 β e IL-10 e BDNF. Efeito antinociceptivo da ETCC pode estar relacionado ao aumento dos níveis centrais de IL-1 α e IL-10.

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa; NGF: Nerve Growth Factor; ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; OF: Open Field; LCE: Labirinto em Cruz Elevado.

Fonte: Autoria própria (2021).

4. Discussão

Os estudos em animais oferecem uma contribuição significativa para descobertas em diversos tratamentos, principalmente quando estudos em humanos apresentam limitações éticas ou metodológicas (de Angelis *et al.*, 2017). Mesmo assim, são escassas revisões sistemáticas de estudos em animais. Dessa

forma, esta revisão sistemática busca agrupar as informações disponíveis, até o momento, da ação da ETCC sobre as citocinas anti-inflamatórias.

Existem poucos estudos correlacionando o efeito da ETCC no processo inflamatório associado a condições patológicas e aos níveis centrais de citocinas em estruturas do SNC (Ouyang *et al.*, 2011; Scarabelot *et al.*, 2019). Mas sabe-se que a ETCC é eficaz para promover comportamento antinociceptivo na dor neuropática (Santos *et al.*, 2020), que pode ser refletida por uma neuroimunomodulação espinhal ligada aos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias observados em longo prazo (Ouyang *et al.*, 2011).

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática apontam que a ETCC possui a capacidade de promover modulação, seja aumento ou diminuição, dos níveis das citocinas pró e anti-inflamatórias em estruturas do SNC, que resulta em diminuição e controle da dor e da inflamação (Santos *et al.*, 2020). A citocina mais frequentemente investigada tem sido a Interleucina-10 (IL-10), que desempenha um papel anti-inflamatório bem conhecido e importante no organismo (Ouyang *et al.*, 2011). IL-10 é uma citocina anti-inflamatória liberada durante a fase de resolução da inflamação que atua evitando danos excessivos aos tecidos causados por causa de infecções e de inflamações (Ouyang *et al.*, 2011).

Callai *et al.* (2019) sugeriram que aplicação de ETCC em ratos com dor neuropática induz uma diminuição nos níveis de TNF- α e IL-10 do tronco cerebral (Callai *et al.*, 2019). TNF- α é uma citocina relacionada à patogênese da dor neuropática e a IL-10 liberada em um estágio final do processo inflamatório. Os autores chegaram à conclusão que a ETCC alterou os níveis de IL-10 no tronco encefálico sendo importante para a modulação do limiar nociceptivo, sugerindo que a ETCC pode ser uma terapia potencial no tratamento da dor trigeminal. Para além dos efeitos da ETCC, também foi visto que em modelos animais de lesões nervosas, esta estimulação apresenta efeitos de curto prazo, causando redução nos níveis de TNF- α e aumento de interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10 (Cioato *et al.*, 2016; Scarabelot *et al.*, 2019).

O estudo realizado por Santos *et al.* (2020) igualmente demonstrou que a ETCC é capaz de induzir efetivamente a analgesia em ratos com dor neuropática (Santos *et al.*, 2020). Os pesquisadores propõem que o efeito analgésico da ETCC pode estar relacionado ao aumento dos níveis centrais de IL-1 β no córtex cerebral e de IL-10 no tronco cerebral nos ratos tratados em relação ao grupo controle (Santos *et al.*, 2020). Para eles, isso se deve em razão do papel antinociceptivo do ETCC nas principais vias da dor, provavelmente devido a sua capacidade de neuromodular a sinalização imunológica (Santos *et al.*, 2020).

Lopes *et al.* (2020) observaram que a aplicação da ETCC, a prática do exercício aeróbio e os dois combinados diminuíram o comportamento nociceptivo por até 7 dias após a conclusão do tratamento, promovendo efeitos analgésicos para dor neuropática induzida. Esses efeitos foram relacionados com a modulação de citocinas IL-1 β , IL-4 na medula espinhal, tronco e córtex cerebrais (Lopes *et al.*, 2020). Para os autores, os efeitos neuromodulatórios da ETCC nos níveis de biomarcadores centrais dependeram da estrutura avaliada. Tal como, o ETCC aumentou os níveis de IL-4 no tronco cerebral e medula espinhal, mas diminuiu a IL-4 no córtex cerebral. Além disso, os grupos de dor exibiram níveis aumentados de IL-1 β . Também foi sugerido que a ETCC modula a resposta hiperalérgica e o perfil inflamatório em ratos submetidos à dor neuropática (Lopes *et al.*, 2020).

No estudo conduzido por Cioato *et al.* (2016) a ETCC promoveu neuroimunomodulação nos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-1 β , IL-10 e TNF- α) observados em longo prazo e reduziu o comportamento nociceptivo em ratos por até 7 dias após o término do tratamento (Cioato *et al.*, 2016). ETCC aumentou os níveis de TNF- α no córtex cerebral e medula espinhal apenas 7 dias após o final das sessões (Cioato *et al.*, 2016). Esta técnica também reduziu os níveis de IL-1 β e IL-10 na medula espinhal, que foram aumentados pelo modelo de dor da constrição crônica do nervo isquiático (CCI). A IL-10 desempenha um papel anti-inflamatório clássico, mas já foi envolvida com o desenvolvimento de dor neuropática, uma vez que o aumento da expressão de IL-10 foi encontrado após lesão de nervo periférico (Jancalek *et al.*, 2011). Dessa forma, pode-se inferir que a redução dos níveis de IL-10 nesse caso seria um benefício.

Scarabelot *et al.* (2019) demonstraram que a ETCC anódica é eficaz para o alívio da dor inflamatória de curto, médio e longo prazo em ratos. Observaram também uma diminuição nos níveis de IL-10 sete dias após o tratamento com ETCC em comparação com o aumento observado 24 horas após o fim do tratamento. Houve diminuição da sinalização nociceptiva, uma vez que a ETCC ativou as vias descendentes inibitórias da dor. Os autores sugerem que menos sinalização dessas vias levaria a uma diminuição na liberação de mediadores relacionados à dor, incluindo, possivelmente, o IL-10, resultando em um efeito analgésico. Portanto, pode-se inferir que com menor dor, as citocinas anti-inflamatórias não seriam mais necessárias, o que explicaria essa diminuição dos níveis de IL-10 (Scarabelot *et al.*, 2019). Além disso, a ETCC diminuiu os níveis de IL-6 no tronco cerebral dos ratos expostos à dor orofacial (Scarabelot *et al.*, 2019).

De Oliveira *et al.* (2019) demonstraram que processo de obesidade induz uma diminuição da atividade anti-inflamatória e um aumento nas citocinas pró-inflamatórias. Sugerindo que a exposição a uma dieta hipercalórica reduz os níveis corticais de IL-10 (de Oliveira *et al.*, 2019). Além disso, os autores observaram que o ETCC diminuiu os níveis de IL-1 β e TNF- α no córtex cerebral de ratos. Destaca-se que a ETCC bicefálica diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias na obesidade. Os animais alimentados com dieta hipercalórica mostraram uma diminuição nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês brain-derived neurotrophic factor) e IL-10, e a associação com o tratamento com ETCC diminuiu os níveis de IL-1 β e TNF- α no córtex cerebral. Em conclusão os pesquisadores sugerem que a ETCC bicefálica pode modular parâmetros inflamatórios (de Oliveira *et al.*, 2019).

Embora os mecanismos pelos quais a ETCC exerce seus efeitos ainda não sejam totalmente compreendidos, pode-se deduzir que esta terapia possui papel anti-inflamatório, uma vez que promove a modulação dos níveis teciduais das citocinas pró e anti-inflamatórias. Para Callai *et al.* (2019) e de Oliveira *et al.* (2019) os níveis de TNF- α diminuíram após a ETCC, já para Cioato *et al.* (2016) esses níveis foram aumentados. Lopes *et al.* (2020) e Santos *et al.* (2020) viram aumento dos níveis de IL-1 β , enquanto Cioato *et al.* (2016) e de Oliveira *et al.* (2019) descreveram a sua redução. Níveis de IL-1 α foram aumentados (Santos *et al.*, 2020) enquanto os de IL-6 diminuíram pela aplicação da ETCC (Scarabelot *et al.*, 2019). Por fim, a IL-4 teve aumento no tronco cerebral e medula espinhal e redução no córtex cerebral (Lopes *et al.*, 2020).

É esperado que a ETCC cause aumento dos níveis de IL-10, como foi encontrado em tronco cerebral por Santos *et al.* (2020) (Santos *et al.*, 2020). No entanto, 3 estudos apontaram uma diminuição dos níveis da IL-10 após a ETCC (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; Scarabelot *et al.*, 2019). Tal evento foi descrito pelos autores como consequência de um efeito analgésico resultante da ETCC. Da mesma forma, outros autores justificam a diminuição de IL-10 como decorrência da redução da dor e inflamação, cenário onde as citocinas anti-inflamatórias não seriam necessárias. Pode-se inferir então, que o nível desta citocina diminuiu devido a diminuição da dor e inflamação resultante do tratamento da ETCC. Além disso, todos os estudos incluídos na revisão apresentaram a ETCC como uma técnica eficaz na diminuição da dor (Callai *et al.*, 2019; Cioato *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2019; Lopes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020; Scarabelot *et al.*, 2019). O que corrobora o que estudos anteriores apontam sobre a ETCC ser uma técnica capaz de modular os níveis de citocinas no SNC (Zhou *et al.*, 2014). Essa neuromodulação tem se mostrado importante e pode diminuir os custos para diversos tratamentos, como dor crônica.

5. Considerações Finais

Estudos primários dentro desse contexto – ação anti-inflamatória da ETCC – ainda são poucos. O número limitado de publicações incluídas na revisão demonstra essa escassez. O ideal é que se desenvolvam mais estudos em animais, dentro das diretrizes estabelecidas pelo ARRIVE (do inglês, *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) e CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal), para obter-se resultados mais homogêneos e comparáveis, além de uma visão mais ampla dos efeitos que a ETCC tem sobre as citocinas anti-inflamatórias. Faz-se necessário assim, aumentar o número de publicações dentro deste contexto que possam servir de subsídios para Revisões Sistemáticas (RS) e mais amplas e estudos de Metanálise. Apesar disso, os dados obtidos a partir dos estudos incluídos respondem aos objetivos específicos deste trabalho na identificação da eficácia da aplicação da ETCC em diferentes áreas, como na modulação dos níveis de citocinas anti-inflamatórias. Foi possível, também, verificar as multiplicidades nos protocolos de aplicação da ETCC e, nos modelos animais usados, e de observar as alterações comportamentais em animais com o uso desta eletroterapia.

Os estudos sugerem que a ETCC tem papel na modulação das interleucinas anti-inflamatórias, aumentando os níveis de IL-4 no tronco cerebral e medula espinhal, mas principalmente diminuindo os de IL-10, o que foi descrito pelos autores como podendo ser uma consequência da aceleração do processo de reparação, levando a um efeito analgésico. Associadas à redução de diversos comportamentos nociceptivos, emocionais (ex. ansiedade) e alimentares, pode-se sugerir que a ETCC tem potencial para ser uma alternativa no tratamento de dores agudas e, principalmente crônicas, através de mecanismos que incluem a modulação de parâmetros pró e anti-inflamatórios. Estudos futuros devem direcionar questões específicas relacionadas a ação da ETCC na alteração dos níveis de diferentes citocinas em distintas áreas do SNC, e o tempo de tratamento mais adequado, com o objetivo de otimizar a sua ação terapêutica.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe da Unidade Experimental Animal (UEA), chefiada por Marta Justina Giotti Cioato, DNP, pelo profissionalismo e credibilidade no serviço prestado, garantindo a qualidade da pesquisa.

Referências

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Imunologia Celular e Molecular* (7ª edition). Elsevier Brasil.
- Adachi, L. N. S., Oliveira, C. de, Vercelino, R., Macedo, I. C. de, Laste, G., Quevedo, A. S., Scarabelot, V. L., Caumo, W., & Torres, I. L. da S. (2017). Evaluation of different procedure involved in the Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) technique experimental application. *Clinical & Biomedical Research*, 37(2), 63–72. <https://doi.org/10.4322/2357-9730.71299>
- Austin, P. J., & Moalem-Taylor, G. (2010). The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 229, Issues 1–2, pp. 26–50). <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.013>
- Bae, S. H., Kim, G. Do, & Kim, K. Y. (2014). Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 234(3), 189–195. <https://doi.org/10.1620/tjem.234.189>
- Brunoni, A. R., Machado-Vieira, R., Zarate, C. A., Valiengo, L., Vieira, E. L., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Gattaz, W. F., & Teixeira, A. L. (2014). Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): Results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacology*, 231(7), 1315–1323. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3322-3>
- Brunoni, A. R., Padberg, F., Vieira, E. L. M., Teixeira, A. L., Carvalho, A. F., Lotufo, P. A., Gattaz, W. F., & Benseñor, I. M. (2018). Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 86(April), 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2018.06.003>
- Callai, E. M. M., Scarabelot, V. L., Fernandes Medeiros, L., de Oliveira, C., de Souza, A., Macedo, I. C., Cioato, S. G., Finamor, F., Caumo, W., Quevedo, A. da S., & Torres, I. L. S. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study. *Oral Diseases*, 25(3), 888–897. <https://doi.org/10.1111/odi.13038>
- Cioato, S. G., Medeiros, L. F., Marques Filho, P. R., Vercelino, R., De Souza, A., Scarabelot, V. L., De Oliveira, C., Adachi, L. N. S., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2016). Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model. *Brain Stimulation*, 9(2), 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.12.001>
- Conti, C. L., Moscon, J. A., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(9), 1465–1475. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000522>
- Conti, C. L., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of Crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 7(1), 130–132. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.007>
- De Angelis, K., Rodrigues, B., Zanesco, A., De Oliveira, E. M., De Sant'Anna Evangelista, F., Coelho, H. J., Delbin, M. A., Brum, P. C., Ramires, P. R., Soares, P. P., Wichi, R. B., Do Amaral, S. L., & Sanches, I. C. (2017). The importance of animal studies in Exercise Science. *Motriz. Revista de Educacao Fisica*, 23, 1–7. <https://doi.org/10.1590/S1980-6574201700SI0002>
- de Oliveira, C., de Freitas, J. S., Macedo, I. C., Scarabelot, V. L., Ströher, R., Santos, D. S., Souza, A., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides*, 73, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.09.006>
- de Oliveira, C. M. B., Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Cytokines and Pain. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 61(2), 255–265. [https://doi.org/10.1016/s0034-7094\(11\)70029-0](https://doi.org/10.1016/s0034-7094(11)70029-0)
- Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2006). Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1693–1702. <https://doi.org/10.1002/mds.21012>
- Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., Vries, R. B. M. De, Leenaars, M., Ritskes-hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). *SYRCLE 's risk of bias tool for animal studies*. 1–9.
- Itens, P., Revis, R., & Uma, P. (2015). *Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA* *. 24(2), 335–342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

- Jancalek, R., Svizenska, I., Klusakova, I., & Dubovy, P. (2011). Bilateral changes of IL-10 protein in lumbar and cervical dorsal root ganglia following proximal and distal chronic constriction injury of peripheral nerve. *Neuroscience Letters*, *501*(2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.052>
- Kellesarian, S. V., Al-Kheraif, A. A., Vohra, F., Ghanem, A., Malmstrom, H., Romanos, G. E., & Javed, F. (2016). Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine*, *77*, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.11.005>
- Khan, J., Ramadan, K., Korczeniewska, O., Anwer, M. M., Benoliel, R., & Eliav, E. (2015). Interleukin-10 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, *592*, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.001>
- Life Technologies. (2012). When inflammatory cytokines are unbalanced. *BioProbes Journal of Cell Biology Applications*, *June*, 30–32.
- Light, P. O. F., Formation, I., The, B. Y., Anatomy, M., & The, O. F. (2014). *Properties of Light the Structure of the Eye Microscopic Anatomy of the Retina Retinal Output*. 339(6116), 166–172. <https://doi.org/10.1126/science.1230720>. Anti-Inflammatory
- Lopes, B. C., Medeiros, L. F., Silva de Souza, V., Cioato, S. G., Medeiros, H. R., Regner, G. G., Lino de Oliveira, C., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2020). Transcranial direct current stimulation combined with exercise modulates the inflammatory profile and hyperalgesic response in rats subjected to a neuropathic pain model: Long-term effects. *Brain Stimulation*, *13*(3), 774–782. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.025>
- Machado, S., Jansen, P., Almeida, V., & Veldema, J. (2019). Is tDCS an adjunct ergogenic resource for improving muscular strength and endurance performance? A systematic review. *Frontiers in Psychology*, *10*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01127>
- Marcio Barros de Oliveira, C., Kimiko Sakata, R., Machado Issy, A., Roberto Gerola, L., & Salomão, R. (2011). Cytokines and Pain. In *Revista Brasileira de Anestesiologia* (Vol. 61, Issue 2).
- Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
- Milligan, E. D., Penzkover, K. R., Soderquist, R. G., & Mahoney, M. J. (2012). Spinal interleukin-10 therapy to treat peripheral neuropathic pain. *Neuromodulation*, *15*(6), 520–526. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00462.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N. K., Valdez, P. A., & Hymowitz, S. G. (2011). Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annual Review of Immunology*, *29*(1), 71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
- Peanlikhit, T., Van Waes, V., Pedron, S., Risold, P. Y., Haffen, E., Etiévant, A., & Monnin, J. (2017). The antidepressant-like effect of tDCS in mice: A behavioral and neurobiological characterization. *Brain Stimulation*, *10*(4), 748–756. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.012>
- Polanía, R., Paulus, W., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2011). Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: A transcranial direct current stimulation study. *NeuroImage*, *54*(3), 2287–2296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.085>
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Pedace, F., Giovannelli, M., & Manfredi, M. (1998). Electrical stimulation over muscle tendons in humans. Evidence favouring presynaptic inhibition of Ia fibres due to the activation of group III tendon afferents. *Brain*, *121*(2), 373–380. <https://doi.org/10.1093/brain/121.2.373>
- Santos, D. S., Lopes, B. C., Medeiros, L. F., Assumpção, J. A. F., de Souza, A., Salvi, A. A., da Silva, L. S., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence. *Neurochemical Research*, *45*(11), 2653–2663. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03116-w>
- Santos, M. D., Gagliardi, R. J., Mac-Kay, A. P. M. G., Boggio, P. S., Lianza, R., & Fregni, F. (2013). Estimulação transcraniana por corrente contínua para afasia após acidente vascular cerebral: Estudo de coorte único experimental prospectivo. *Sao Paulo Medical Journal*, *131*(6), 422–426. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1316595>
- Scarabelot, Vanessa L., de Oliveira, C., Medeiros, L. F., de Macedo, I. C., Cioato, S. G., Adachi, L. N. S., Paz, A. H., de Souza, A., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2019). Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model. *Journal of Oral Rehabilitation*, *46*(1), 40–50. <https://doi.org/10.1111/joor.12726>
- Scarabelot, Vanessa Leal, Medeiros, L. F., de Oliveira, C., Adachi, L. N. S., de Macedo, I. C., Cioato, S. G., de Freitas, J. S., de Souza, A., Quevedo, A., Caumo, W., & Torres, I. L. da S. (2016). Melatonin Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats. *Inflammation*, *39*(5), 1649–1659. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0399-y>
- Schunck, R. V. A., Torres, I. L. S., Laste, G., De Souza, A., Macedo, I. C., Valle, M. T. C., Salomón, J. L. O., Moreira, S., Kuo, J., Arbo, M. D., Dallegrave, E., & Leal, M. B. (2015). Protracted alcohol abstinence induces analgesia in rats: Possible relationships with BDNF and interleukin-10. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *135*, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.05.011>

Shao, Q., Li, Y., Wang, Q., & Zhao, J. (2015). IL-10 and IL-1 β Mediate Neuropathic-Pain Like Behavior in the Ventrolateral Orbital Cortex. *Neurochemical Research*, 40(4), 733–739. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1521-5>

Strle, K., Zhou, J.-H., Shen, W.-H., Broussard, S. R., Johnson, R. W., Freund, G. G., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2001). Interleukin-10 in the brain. *Immunology*, 21(5), 427–449.

Trojak, B., Soudry-Faure, A., Abello, N., Carpentier, M., Jonval, L., Allard, C., Sabsevari, F., Blaise, E., Ponavoy, E., Bonin, B., Meille, V., & Chauvet-Gelinier, J. C. (2016). Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in reducing consumption in patients with alcohol use disorders: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1363-8>

Varella, P. P. V., & Forte, W. C. N. (2020). *Citocinas : revisão*. 244, 1–7.

Watkins, L. R., Hansen, M. K., Nguyen, K. T., Lee, J. E., & Maier, S. F. (1999). Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1 β : Molecular biology for non-molecular biologists. *Life Sciences*, 65(5), 449–481. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00095-8)

Zhang, J.-M., & An, J. (2009). Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesth Clin*. 2009;69(2):482–9. *Int Anesthesiol Clin.*, 69(2), 482–489. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.Cytokines

Zheng, C., Wu, Z., Tian, L., Li, D., Wang, X., He, Y., He, Y., Jin, W., Li, M., Zhu, Q., Shang, T., & Zhang, H. (2018). Long Noncoding RNA AK12348 is Involved in the Regulation of Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury by Targeting PARP and Caspase-3. *Heart Lung and Circulation*, 27(5), e51–e58. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.04.011>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número limitado de publicações incluídas nesta revisão demonstra a escassez de estudos primários sobre ação da ETCC nos agentes anti-inflamatórios disponíveis. Sendo uma necessidade a ampliação desses estudos para servirem de subsídios para revisões sistemáticas mais amplas, na tentativa de entender os mecanismos da ETCC que ainda não estão compreendidos. Ademais, é necessária homogeneidade entre os resultados dos testes após aplicação da ETCC. As discrepâncias e variabilidade dos protocolos e resultados encontrados podem ser melhorados pelo refinamento da técnica nos estudos em animais. Dessa forma, é essencial o desenvolvimento de mais estudos primários para obter-se uma visão mais ampla dos efeitos que a ETCC tem sobre as citocinas anti-inflamatórias.

Conhecer os mecanismos da ETCC pode auxiliar no tratamento de diversas doenças, como síndromes de dor, distúrbios alimentares e neuropsiquiátricos, doença de Parkinson. Mas também na investigação de diferentes vias para diminuição de dor e inflamação. Sendo que estes problemas atingem milhares de pessoas todos os dias e geram enormes gastos para a saúde. Tratamentos alternativos para estas condições podem gerar economia e principalmente melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Os dados obtidos a partir dos estudos incluídos respondem aos objetivos específicos da revisão sistemática de identificar a eficácia da aplicação da ETCC na modulação dos níveis séricos e/ou teciduais das citocinas anti-inflamatórias, verificar multiplicidades nos protocolos aplicados, nos modelos animais, da ETCC e observar a alteração comportamental que ocorreu nos animais. Apesar de os mecanismos da ETCC não estarem completamente elucidados, os resultados desta revisão apontam a ETCC com papel importante na modulação das citocinas anti-inflamatórias, sobretudo reduzindo dor e inflamação. Foi observado o aumento dos níveis de IL-4, e diminuição de IL-10. Sugere-se que a diminuição dos níveis de IL-10 tem ação analgésica. Níveis de TNF- α , importante citocina que atua na manutenção de dor e inflamação, também diminuíram. Além disso, é apresentada a possibilidade de que a ETCC atue na redução das dores inflamatória e crônica. Demonstrando o potencial que a ETCC tem na busca de melhora de qualidade de vida dos pacientes que a recebem como tratamento.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7 ed. Brasil: Elsevier, 2012.

ADACHI, L. N. S. *et al.* Evaluation of different procedure involved in the Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) technique experimental application. **Clinical & Biomedical Research**. v. 37, n. 2, p. 63–72, 2017.

AUSTIN, P. J.; MOALEM-TAYLOR, G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. **Journal of Neuroimmunology**, p. 26–50, 2010.

BAE, S. H., KIM, G.; DO e KIM, K. Y. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. **Journal of Experimental Medicine**, Tohoku, v. 234, n. 3, p. 189–195, 2014.

BRUNONI, A. R. *et al.* Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): Results from a factorial, randomized, controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 7, p. 1315–1323, 2014.

BRUNONI, A. R. *et al.* Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. **Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. Elsevier, v. 86 p. 211–217, April, 2018.

CALLAI, E. M. M. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study. **Oral Diseases**, v. 25, n.3, p. 888–897, 2019.

CIOATO, S. G. *et al.* Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 209–217, 2016.

CONTI, C. L. *et al.* Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction', **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 9, p. 1465–1475, 2014.

CONTI, C. L.; NAKAMURA-PALACIOS, E. M. Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of Crack-cocaine addicts. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 1, p. 130–132, 2014.

DE ANGELIS, K. *et al.* 'The importance of animal studies in Exercise Science', Motriz. **Revista de Educacao Fisica**, v. 23, p. 1–7, 2017.

DE OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Cytokines and Pain. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 61, n. 2, p. 255–265, 2011.

DE OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. **Neuropeptides**, Churchill Livingstone, v. 73, p. 1–10, 2019.

FREGNI, F. *et al.* Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 10, p. 1693–1702, 2006.

HOOIJMANS, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **Medical Research Methodology**, pp. 1–9, 2014.

HUNG, A. L., LIM, M.; DOSHI, T. L. Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. **Journal of Pain**, Scandinavian p. 287–293, 2017.

ITENS, P., REVIS, R.; UMA, P. 'Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises : A recomendação PRISMA *', v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015.

JANCALEK, R. *et al.* Bilateral changes of IL-10 protein in lumbar and cervical dorsal root ganglia following proximal and distal chronic constriction injury of peripheral nerve. **Neuroscience Letters**, v. 501, n. 2, p. 86–91, 2011

KELISHADI, R. *et al.* Association of Childhood Obesity. v. 13, n. 4, 2017.

KELLESARIAN, S. V. *et al.* Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. **Cytokine**. v. 77, p. 98–106, 2016.

KHAN, J. *et al.* Interleukin-10 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. **Neuroscience Letters**, Ireland, v. 592, p. 99–106, 2015.

LIFE TECHNOLOGIES. When inflammatory cytokines are unbalanced. **Journal of Cell Biology Applications**, p. 30–32, June, 2012.

LIGHT, P. O. F. *et al.* Properties of Light the Structure of the Eye Microscopic Anatomy of the Retina Retinal Output. **Anti-Inflammatory**, v. 339n. 6116, p. 166–172, 2014.

LOPES, B. C. *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with exercise modulates the inflammatory profile and hyperalgesic response in rats subjected to a neuropathic pain model: Long-term effects. **Brain Stimulation**, Elsevier Ltd, v. 13, n. 3, p. 774–782, 2020.

MACHADO, S. *et al.* Is tDCS an adjunct ergogenic resource for improving muscular strength and endurance performance? A systematic review. **Frontiers in Psychology**, v. 10, may, 2019.

MATSUMOTO, H. AND UGAWA, Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. **Clinical Neurophysiology Practice**, International Federation of Clinical Neurophysiology, v. 2, p. 19–25, 2017.

MILLIGAN, E. D. *et al.* Spinal interleukin-10 therapy to treat peripheral neuropathic pain. **Neuromodulation**, v. 15, n. 6, p. 520–526, 2012.

NITSCHKE, M. A. AND PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, 2000.

OUYANG, W. *et al.* Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 71–109, 2011.

PEANLIKHIT, T. *et al.* The antidepressant-like effect of tDCS in mice: A behavioral and neurobiological characterization. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 4, p. 748–756, 2017.

POLANÍA, R. *et al.* Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: A transcranial direct current stimulation study. **NeuroImage**, Elsevier Inc., v. 54, n. 3, p. 2287–2296, 2011.

PRIORI, A. *et al.* Electrical stimulation over muscle tendons in humans. Evidence favouring presynaptic inhibition of Ia fibres due to the activation of group III tendon afferents. **Brain**, v. 121, n. 2, p. 373–380, 1998.

SANTOS, D. S. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence. **Neurochemical Research**, Springer US, v. 45, n. 11, p. 2653–2663, 2020.

SANTOS, M. D. *et al.* Estimulação transcraniana por corrente contínua para afasia após acidente vascular cerebral: Estudo de coorte único experimental prospectivo. **Medical Journal**, Sao Paulo, v. 131, n. 6, p. 422–426, 2013

SCARABELOT, V. L. *et al.* Melatonin Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats. **Inflammation**, Springer New York LLC, v. 39, n. 5, p. 1649–1659, 2016.

SCARABELOT, V. L. *et al.* Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model. **Journal of Oral Rehabilitation**, Blackwell Publishing Ltd, v. 46, n. 1, p. 40–50, 2019.

SCHUNCK, R. V. A. *et al.* Protracted alcohol abstinence induces analgesia in rats: Possible relationships with BDNF and interleukin-10. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Elsevier Inc., v. 135, p. 64–69, 2015.

SHAO, Q. *et al.* IL-10 and IL-1 β Mediate Neuropathic-Pain Like Behavior in the Ventrolateral Orbital Cortex', **Neurochemical Research**. Springer New York LLC, 40(4), pp. 733–739, 2015.

SHOMYSEH, S. *et al.* Anti- and Pro-inflammatory Roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity. **Curr Opin Pharmacol**, v. 9, n. 4, p. 447–453, 2010.

STAGG, C. J. AND NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37–53, 2011.

STRLE, K. *et al.* Interleukin-10 in the brain. **Immunology**, v. 21, n. 5, p. 427–449, 2001.

STRLE, K. *et al.* Novel activity of an anti-inflammatory cytokine: IL-10 prevents TNF alpha induced resistance to IGF-I in myoblasts. **Journal of Neuroimmunology**, v. 188, p. 48–55, 2007.

TROJAK, B. *et al.* Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in reducing consumption in patients with alcohol use disorders: Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2016.

VARELLA, P. P. V.; FORTE, W. C. N. **Citocinas : revisão**, v. 244, p. 1–7, 2020.

WATKINS, L. R. *et al.* Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1 β : Molecular biology for non-molecular biologists. **Life Sciences**, v. 65, n. 5, p. 449–481, 1999.

WOODS, A. J. *et al.* A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical Neurophysiology**, International Federation of Clinical Neurophysiology, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, 2016.

ZHANG, J.-M. AND AN, J. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. **Int Anesthesiol Clin**, v. 69, n. 2, p. 482–489, 2009.

ZHENG, C. *et al.* Long Noncoding RNA AK12348 is Involved in the Regulation of Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury by Targeting PARP and Caspase-3. **Heart Lung and Circulation**, v. 27, n. 5, p. e51–e58, 2018.

ZHOU, H. yu *et al.* Change and Significance of IL-8, IL-4, and IL-10 in the Pathogenesis of Terminal Ileitis in SD Rat. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 69, n. 2, p. 327–331, 2014.