

**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 - METODOLOGIA	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7 REFERÊNCIAS	35

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 envolvidas 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 naíve 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.

METODOLOGIA

5 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 veremos 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).

2.7 Resultado da pesquisa

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.

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.