

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

LUCAS EDUARDO GALVAGNI

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA (ETCC) NAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2022

LUCAS EDUARDO GALVAGNI

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA (ETCC) NAS CITOCINAS PRÓ-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

LUCAS EDUARDO GALVAGNI

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NAS CITOCINAS PRÓ-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 Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dra. Daniela Müller de Quevedo
Universidade FEEVALE

CIP - Catalogação na Publicação

Galvagni, Lucas Eduardo
EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA (ETCC) NAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA / Lucas Eduardo Galvagni. -- 2022.
54 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. Interleucinas. 3. Citocinas pró-inflamatórias. 4.
Córtex cerebral. 5. Dor. I. Quevedo, Alexandre Silva
de, orient. II. Título.

Resumo

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma corrente de baixa intensidade aplicada sobre o córtex cerebral para modular a atividade neural. Ela pode provocar alterações bioquímicas. Dentre elas, estão as modificações nos níveis de citocinas relacionadas à resposta inflamatória. Também pode provocar mudanças no comportamento nociceptivo. O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da ETCC na variação dos níveis teciduais e sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e com alterações em diferentes tipos de comportamentos, por meio de uma revisão sistemática. Além disto, foram investigadas as alterações nas respostas comportamentais nos estudos selecionados. Esta revisão foi realizada pesquisando artigos científicos onde foram utilizados animais, publicados em todas as línguas, nos bancos de dados PubMed, Embase e Lilacs. A pesquisa foi realizada em títulos e resumos, não restrita a animais ou humanos, com a combinação das palavras-chaves "tDCS" or "Transcranial Direct Current Stimulation" and "IL-1alfa" or "IL-1 Beta" or "IL-6" or "IL-8" or "IL-17" or "tumoral necrosis fator alfa" or "TNF-alfa". Na primeira etapa, foram identificados 416 estudos nas bases de dados eletrônicas, dos quais 40 foram excluídos por serem duplicados. Dos 376 restantes, 358 foram excluídos após a análise de título e resumo (etapa de triagem), e 09 foram excluídos após a leitura completa dos artigos. Assim, os estudos que avaliaram outras técnicas de estimulação, em humanos ou aqueles que não atenderam aos demais critérios metodológicos do estudo foram excluídos. Após o término das buscas, foram considerados para avaliação, 9 estudos relacionados aos efeitos da aplicação de ETCC sobre as citocinas pró-inflamatórias em animais. Entre os parâmetros de aplicação de ETCC mais utilizados (8 em 9 estudos) estão a intensidade de 0.5 mA e tempo de sessão de 20 minutos. Os resultados demonstram que o uso da ETCC pode ser capaz de modular os níveis das interleucinas estudadas. Similarmente, os animais tratados tiveram alterações em diferentes testes comportamentais que permitem a avaliação da dor, cognição e disparos neuronais ectópicos. Os resultados não se apresentaram de forma homogênea entre os diferentes artigos e, desta forma, mais estudos primários devem ser realizados para estabelecer que a ETCC possa proporcionar efeitos otimizados na prevenção de dor e inflamação.

Palavras - chaves: Córtex cerebral; Dor; Interleucinas.

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a low-intensity current applied to the cerebral cortex to modulate neural activity. It can cause biochemical changes. Among them are changes in cytokine levels related to the inflammatory response. It can also cause changes in nociceptive behavior. The aim of the present study was to investigate the effects of tDCS on the variation of tissue and blood levels of pro-inflammatory cytokines and with changes in different types of behaviors, through a systematic review. In addition, changes in behavioral responses in selected studies were investigated. This review was carried out by searching scientific articles where animals were used, published in all languages, in PubMed, Embase and Lilacs databases. The search was carried out in titles and abstracts, not restricted to animals or humans, with the combination of the keywords "tDCS" or "Transcranial Direct Current Stimulation" and "IL-1alpha" or "IL-1 Beta" or "IL- 6" or "IL-8" or "IL-17" or "tumor necrosis factor alpha" or "TNF-alpha". In the first stage, 416 studies were identified in the electronic databases, of which 40 were excluded because they were duplicates. Of the remaining 376, 358 were excluded after the analysis of the title and abstract (screening stage), and 09 were excluded after the complete reading of the articles. Thus, studies that evaluated other stimulation techniques, in humans or those that did not meet the other methodological criteria of the study were excluded. After the end of the searches, 9 studies related to the effects of the application of tDCS on pro-inflammatory cytokines in animals were considered for evaluation. Among the most used tDCS application parameters (8 out of 9 studies) are an intensity of 0.5 mA and a session time of 20 minutes. The results demonstrate that the use of tDCS may be able to modulate the levels of the studied interleukins. Similarly, treated animals had alterations in different behavioral tests that allow the assessment of pain, cognition and ectopic neuronal firing. The results were not homogeneous among the different articles and, therefore, more primary studies should be performed to establish that tDCS can provide optimal effects in the prevention of pain and inflammation.

Keywords: Cerebral cortex; Pain; Interleukins.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Informações básicas dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 2: Testes de comportamentos dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 3: Desfechos e testes bioquímicos dos estudos incluídos na revisão.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

ETCC-A – Estimulação Transcraniana por corrente contínua anódica

ETCC-C – Estimulação Transcraniana por corrente contínua catódica

GEE - *Generalized Estimating Equations*

IL1- α – Interleucina 1 alfa

IL1- β – Interleucina 1 beta

IL- 6 Interleucina 6

IL- 8 Interleucina 8

IL-15 Interleucina 15

IL- 17 Interleucina 17

IL-18 Interleucina 18

IFN- γ - Interferon Gama

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua	14
2.2 Citocinas pró-inflamatórias	14
2.2.1 Fator de necrose tumoral - TNF- α	17
2.2.2 Interleucina 1 - IL-1.....	19
2.2.3 Interleucina 6 - IL-6.....	19
2.2.4 Interleucina 8 - IL-8.....	20
2.2.5 Interleucina 15 – IL-15.....	20
2.2.6 Interleucina 17 - IL-17.....	20
2.2.7 Interleucina 18 – IL-18.....	20
2.3 Testes comportamentais:.....	21
2.3.1 – Teste de Filamentos de Von Frey	21
2.3.2 – Teste da placa quente	21
2.3.3 – Teste de Campo Aberto.....	22
2.3.4 – Labirinto em Cruz Elevada	22
2.3.5 – Labirinto aquático de Morris	22
2.3.6 – Escala de Racine	22
JUSTIFICATIVA.....	23
OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL:	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
ARTIGO CIENTÍFICO	27
Abstract	30
1 INTRODUCTION	31
2 METHODS	32
2.1 Literature search	33
2.2 Study selection	33
2.3 Inclusion criteria.....	34
2.4 Exclusion criteria	34
2.5 Search Result	34
3 RESULTS.....	34
4 DISCUSSION	38
5 FINAL CONSIDERATIONS.....	41
TABLES.....	42
TABLE 1.....	43
TABLE 2.....	44
TABLE 3.....	45
ATTACHMENT 1	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERENCES	50

1 INTRODUÇÃO

Na busca por alternativas não farmacológicas para o tratamento de quadros dolorosos, destaca-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Trata-se de uma técnica não invasiva, segura, e que configura-se como uma das ferramentas para a modulação da excitabilidade neuronal cortical (STAGG; NITSCHKE, 2011). Quando utilizada em pequenos animais, a maioria das pesquisas afirmam ser uma técnica de estimulação não focal por não ser restrita a uma área específica do cérebro (SPEZIA ADACHI et al., 2015). No entanto, para pesquisas sobre o tratamento da dor, as regiões corticais como o córtex motor primário (M1) e o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) tem sido os alvos da ETCC (SILVETTI et al., 2014)-

Durante a ETCC ocorrem alterações na excitabilidade cortical, dependentes da intensidade da corrente aplicada, da sua duração e também da posição dos eletrodos (NITSCHKE et al., 2008). A corrente usada pode ser anodal, onde a excitabilidade da membrana neuronal é aumentada (despolarização), ou catodal que causa inibição da atividade elétrica da membrana (hiperpolarização) (NITSCHKE; PAULUS, 2000; NITSCHKE et al., 2008). No entanto, estas modificações no potencial de repouso da membrana não deflagram potenciais de ação (STAGG; NITSCHKE, 2011).

O córtex motor primário, região da área cortical, é um dos responsáveis pelo processamento da informação nociceptiva (STAGG; NITSCHKE, 2011). Um dos mecanismos propostos para a ação do tratamento é o efeito *top-down* (SPEZIA ADACHI et al., 2015). Este efeito pode envolver vias descendentes que incluem áreas como substância cinzenta periaquedutal (PAG) (LIMA; FREGNI, 2008), tálamo e medula espinhal (M.M. HEINRICHER et al., 2010; SPEZIA ADACHI et al., 2015). Este sistema “de cima para baixo” pode ser importante no tratamento de condições dolorosas, onde a ativação de regiões corticais (ex. M1) se projeta para essas áreas como, por exemplo, núcleos do tronco cerebral (LEFAUCHEUR, 2006).

Embora fisiopatologia dos processos da dor crônica não esteja completamente elucidada, cabe salientar que tais processos dependem de cascatas de eventos como a liberação de citocinas, e muito provavelmente, estas mesmas vias sejam seguidas quando do tratamento farmacológico ou não

farmacológico (CIOATO et al., 2016). Desta forma, a possibilidade desta técnica ser utilizada na prevenção da instalação de processos dolorosos e lesões nervosas pode ser de grande importância. Além disso, tem o potencial para ser economicamente vantajosa, pois, em pacientes cirúrgicos, reduziria o número de dias hospitalizados, retornos a ambulatórios e despesas com medicações como analgésicos e anti-inflamatórios.

Também já foi visto que em modelos animais de lesões nervosas, a eletroestimulação apresenta efeitos de curto prazo, causando redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (ZHOU; RIGOUTSOS, 2014). Sabe-se que as citocinas que estão diretamente relacionadas com a dor, são divididas em dois grandes grupos: pro-inflamatórias (Th1) e anti-inflamatórias (Th2) (DE OLIVEIRA et al., 2011). Citocinas pró-inflamatórias participam do processo nócico e podem ter origem das células da glia no sistema nervoso central (SNC). (DE OLIVEIRA et al., 2011). Elas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo com a hiperexcetabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nocivos e a exacerbação dos processos de dor (WATKINS; MAIER, 2002).

Dentre as citocinas pro-inflamatórias, estão o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), as interleucinas 1 α (IL-1 α), 1 β (IL-1 β), as Interleucinas 6 (IL-6), Interleucinas 8 (IL-8), Interleucina 15 (IL-15) (ANDERSON et al., 1995), Interleucinas 17 (IL-17) (LI; XU; YANG, 2017) e as Interleucinas 18 (IL-18) (YASUDA; NAKANISHI; TSUTSUI, 2019). Segundo Wieseler-Frank et al., 2005, a presença dessas proteínas pro-inflamatórias estão relacionadas com a dor e o seu bloqueio pode ser uma estratégia viável para o tratamento da hiperalgesia. Assim sendo escrevemos essa dissertação com a formatação de artigo científico para submissão à ser publicado em revista específica da área. O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da ETCC na variação dos níveis teciduais e sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e com alterações em diferentes tipos de comportamentos, por meio de uma revisão sistemática.

2 REVISÃO DE LITERATURA:

2.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua

A ETCC envolve a aplicação de corrente direta constante de baixa intensidade no couro cabeludo por meio de eletrodos (20-35 cm²) e assim modula a excitabilidade de áreas corticais (NITSCHKE; PAULUS, 2001; PLOW; PASCUAL-LEONE; MACHADO, 2012). Evidências sugerem que esta técnica de ativação do Sistema Nervoso Central tem resultados positivos em diferentes situações como no tratamento de epilepsia (FREGNI et al., 2006), depressão (NITSCHKE et al., 2008), das dores de origem inflamatória (LASTE et al., 2012), e neuropática (CIOATO et al., 2016).

Alguns efeitos da ETCC são imediatos sendo observados por alguns minutos após o final da aplicação e outros são duradouros e perduram por dias após a aplicação (LIEBETANZ, 2002; MACHADO et al., 2008). Por exemplo, sessões repetidas e espaçadas são capazes de prolongar o efeito da ETCC por várias semanas. Tais efeitos decorrem de fenômenos elétricos na membrana neuronal durante aplicação e, subsequente síntese proteica e modulação sináptica em sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas de interneurônios corticais (LIEBETANZ, 2002). Dentre as diversas formas de aplicação, as mais comuns são chamadas de Anodal e Catodal, elas variam de acordo com as posições dos eletrodos e produzem efeitos distintos (NITSCHKE et al., 2008).

2.2 Citocinas pró-inflamatórias

Citocinas são moléculas protéicas que são produzidas após um estímulo e variam de peso molecular entre 8 e 30 kDa (DE OLIVEIRA et al., 2011). São as responsáveis por enviar sinais estimulatórios, modulatórios ou inibitórios para as diferentes células do sistema imunológico (DE OLIVEIRA et al., 2011). Elas são produzidas basicamente pelas células do sistema imune, como os leucócitos, macrófagos, monócitos, mastócitos e cada citocina possui seu receptor específico em nível celular (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005; FLOEGE; LÜSCHER; MÜLLER-NEWEN, 2012). Os receptores do TNF- α são o rTNF I e II (BINGHAM, 2002). IL-1 α e IL-1 β compartilham dos mesmos receptores, a cadeia de ligação IL-1R1 e a cadeia acessória IL-1R3 (MIGLIORINI et al., 2020). Para IL-6, os receptores celulares são Il-6R e gp130 (MIHARA et

al., 2012). IL-8 atua nos receptores CXCR1 e CXCR2 (RUSSO; GARCIA; TEIXEIRA, 2014). A IL-15 possui seu receptor específico que é IL15RA (ANDERSON et al., 1995). A IL-17 possui como receptores IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE (GU; WU; LI, 2013). Por fim, a IL-18 possui seu receptor em nível celular denominado de IL-18R (YASUDA; NAKANISHI; TSUTSUI, 2019).

Frequentemente elas agem em efeito cascata, ou seja, a presença de uma determinada citocina estimula a produção de outra (DE OLIVEIRA et al., 2011). No sistema nervoso central a glia é a responsável pela liberação das citocinas (BARRES; BARDE, 2000). Portanto, no SNC, uma lesão tecidual ativa as células endoteliais, a micróglia e os astrócitos, provocando a infiltração de células do sistema imune no local da agressão, e conseqüentemente a produção de citocinas e de quimiocinas (CAMPOS KRAYCHETE; THAIS DE ANDRADE CALASANS; MOTTA LEAL VALENTE, 2006).

Algumas das citocinas passam a ser classificadas como “pró-inflamatórias”, pois orquestram a resposta imune precoce a uma infecção ou lesão, recrutando células imunes para o local e ativando-as (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005). Embora elas sejam proteínas diferentes transcritas de genes diferentes, compartilham papéis importantes na inflamação aguda (KUMOSASI et al., 1996). Essas proteínas são frequentemente liberadas em cascata, onde uma produção inicial de TNF- α é seguida posteriormente pela IL-1 e depois pela IL-6. (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas ocorrem em associação com aumentos na percepção da dor, bem como durante alterações no estado geral de humor (IGNATOWSKI et al., 1999). A presença de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , seguida da IL-1 e IL-6 são as responsáveis por alguns efeitos sistêmicos importantes, como a indução de febre, devido a sua atuação no hipotálamo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

O aumento de citocinas pró-inflamatórias em modelos animais de facilitação da dor está relacionado com a criação e/ou manutenção de estados de dor. A administração periespinhal de citocinas pró-inflamatórias induz dor e o bloqueio da atividade central dessas citocinas bloqueia ou reverte respostas

exageradas à dor (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005). A síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias é fortemente regulada por vários sistemas de controle, incluindo a produção de citocinas anti-inflamatórias e também antagonistas endógenos dos receptores das citocinas pró-inflamatórias. Por exemplo, antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra) é um inibidor natural da atividade da IL-1, e a presença de citocinas anti-inflamatórias de ocorrência natural, como a IL-10, inibem a síntese de IL-1 e TNF- α , auxiliando no controle da dor (KOSTRZEWA-JANICKA et al., 2012).

Em nível tecidual o TNF- α está envolvido na ativação de fagócitos, choque endotóxico, citotoxicidade tumoral enquanto a IL-1 desempenha papéis importantes na proliferação e diferenciação celular e piroxia. Enquanto isso, a IL-6 tem um papel na diferenciação celular em células plasmáticas, produção de imunoglobulina e IL-8 recruta e retém neutrófilos nos locais de inflamação (KUMOSASI et al., 1996). As citocinas IL-1 e TNF- α , consideradas de iniciação, têm ações muito semelhantes na indução de citocinas subsequentes que podem desempenhar um papel causador nas alterações adaptativas adrenérgicas. Além disso, muitas das respostas biológicas de IL-1 e TNF- α são aditivas ou sinérgicas (IGNATOWSKI et al., 1999). Quanto a IL-6, a ocorrência intraneuronal da proteína e a sua síntese no SNC induzida por lesão de constrição nervosa mostra seus níveis aumentados de maneira estatisticamente significativa quando comparada a nervos sem lesão (DUBOVÝ et al., 2013).

A rápida elevação no tecido nervoso de interleucinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 α e IL-1 β é transitória e atinge um pico máximo aproximadamente entre 90 minutos e 3 horas após uma lesão e diminui consideravelmente após 24 horas. A IL-6 demora um pouco mais para elevar seus níveis, não apresentando concentrações teciduais elevadas quando se analisa o tecido 30 minutos após uma lesão nervosa (RICE et al., 2007). Após a estimulação com Lipopolissacarídeo (LPS) em um período de 4 a 8 horas, observou-se um aumento dos níveis extra celulares de IL-1 α e IL-1 β que reduziu-se após 16 a 24 horas e deram lugar para IL-6 e IL-8 que inicialmente permaneceram com níveis baixos, mas aumentaram seus níveis intra e extracelulares mais tardiamente, observando-se assim, o efeito em cascata na formação das interleucinas pró-inflamatórias (KUMOSASI et al., 1996).

Quando o LPS desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias, a IL-6 conduz a liberação de outras citocinas, isso é demonstrado por sua maior concentração extracelular em comparação com outras citocinas no período de 24 h após o estímulo (KUMOLOSI et al., 1996).

Evitar a produção de citocinas pró-inflamatórias no nível da transcrição, tradução e liberação é uma estratégia para controlar a dor. Outra maneira é inibir a expressão do receptor das citocinas pró-inflamatórias associado ao aumento da produção de outros mediadores anti-inflamatórios (por exemplo, IL-4, IL-13), bloqueando ainda mais a atividade de citocinas pró inflamatórias. Por isso relaciona-se as citocinas pró inflamatórias com aumento da dor e citocinas anti-inflamatórias com a diminuição da dor (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005). Portanto, a hiperalgesia é produzida pela produção local periférica de citocinas pró-inflamatórias que podem ativar nervos aferentes sensitivos mediando sinais de percepção da dor no cérebro (WATKINS; MAIER, 2002).

Postula-se que a produção de citocinas pró-inflamatórias dentro de regiões específicas do cérebro induzida pela dor, desempenha um papel importante na patogênese da "sensibilização central". Várias evidências mostraram que a IL-6 está implicada como um componente chave na resposta à lesão do sistema nervoso e a presença dessa citocina está associada a dor e a uma reação neuroinflamatória geral do sistema nervoso lesionado (DUBOVÝ et al., 2013). A ligação entre o sistema imunológico e o cérebro não é surpresa, pois vários estudos mostraram que ambos os sistemas podem interagir bidirecionalmente através de receptores e ligantes comuns, como a interleucina-1 e outras citocinas pró-inflamatórias (LASTE et al., 2012).

2.2.1 Fator de necrose tumoral - TNF- α

O Nome "Fator de Necrose Tumoral alfa", também conhecido como TNF- α , originou-se de uma experiência que demonstrou que a presença dessa citocina destruía tumores em ratos. Hoje sabe-se que a presença de TNF- α provoca trombose dos vasos sanguíneos tumorais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014). Trata-se de uma substância semelhante à uma endotoxina que foi observada inicialmente em macrófagos ativados com atividade de regressão tumoral, sendo capaz de provocar a morte de células tumorais (CARSWELL;

OLD, 1975). Essas citocinas possuem uma vasta gama de ações pro-inflamatórias.

O TNF- α está presente nos neurônios e células da glia e estão relacionadas com a hiperalgesia inflamatória. Existe em duas formas: uma transmembrana de 26KDa e outra secretada de 17Ka. TNF- α , é a responsável por iniciar a cascata de ativação de várias citocinas e fatores de crescimento, estando diretamente envolvida no desenvolvimento de dor em muitos modelos de lesão nervosa (DE OLIVEIRA et al., 2011). Após ligar-se a seus receptores (rTNF I e II) o TNF- α vai estimular a transcrição e a produção da enzima I κ B quinase, a qual irá produzir o fator nuclear κ B (NF- κ B). O NF- κ B, quando ativado, irá agir no núcleo da célula, induzindo a produção de diversas proteínas envolvidas nas respostas inflamatória e imunológica responsáveis pelas principais ações biológicas do TNF- α (BINGHAM, 2002).

Nos gânglios da raiz dorsal e no corno dorsal da medula espinhal, o TNF- α se liga ao seu receptor e ativa o NF- κ B, que induz a expressão de outros fatores pró-inflamatórios, causando uma cascata de reações e promovendo a dor. Estudos sugerem que, após a ativação do NF- κ B, a transcrição gênica de TNF- α é aprimorada, a produção e liberação de TNF- α aumenta e, em seguida, o NF- κ B é ativado novamente (LI; XU; YANG, 2017). Após a ativação do NF- κ B, ele também pode produzir e liberar IL-6. Já foi relatado na literatura portanto que a cascata de fatores pró-inflamatórios começa com a ativação do TNF- α seguido posteriormente pela liberação da IL-6 (HORVÁTH et al., 2014).

A infusão intracerebroventricular de TNF- α no ventrículo cerebral lateral direito estimula a hiperalgesia, uma característica da dor neuropática. (IGNATOWSKI et al., 1999). Sabe-se que ocorre um aumento nos níveis totais do TNF- α em uma região do cérebro associada à cognição da dor, com os períodos de tempo indicativos de que essa citocina desempenha um papel primário na dor neuropática (IGNATOWSKI et al., 1999). O aumento da produção de TNF- α que ocorre no cérebro após um dano aferente sustentado causa uma remodelação da regulação do receptor α 2-adrenérgico da liberação de norepinefrina no SNC que, contribui para o desenvolvimento de sensibilização central e dor neuropática (COVEY et al., 2000).

A administração de inibidores da atividade do TNF- α como inibidores de metaloprotease que limitam a clivagem do TNF- α da superfície celular, pode atenuar a hiperalgesia (COVEY et al., 2000). Formas solúveis de receptores do fator de necrose tumoral (sTNFR) podem neutralizar as atividades biológicas do TNF- α (KOSTRZEWA-JANICKA et al., 2012). O aumento dos níveis de TNF- α no cérebro durante a dor persistente pode ser causador do concomitante aumento na função do receptor α 2-adrenérgico. Sabe-se que na dor neuropática, a função do receptor α 2-adrenérgico aumenta no cérebro, enquanto a liberação de norepinefrina diminui (COVEY et al., 2000).

2.2.2 Interleucina 1 - IL-1

As citocinas da família IL-1 (IL-1 α e IL 1 β) abrangem onze proteínas que possuem estrutura, modo de secreção e modo de ligação ao receptor em comum e estão presentes em diversas fases da inflamação (MIGLIORINI et al., 2020). As citocinas IL-1 e TNF- α , consideradas de iniciação, têm ações muito semelhantes na indução de citocinas subsequentes que podem desempenhar um papel causador nas alterações adaptativas adrenérgicas. Além disso, muitas das respostas biológicas de IL-1 e TNF- α são aditivas ou sinérgicas. (IGNATOWSKI et al., 1999).

2.2.3 Interleucina 6 - IL-6

A IL-6 é uma glicoproteína de 22 a 27KDa secretada também pelas células da glia. Após estímulos, como por exemplo uma lesão tecidual, a IL-6 é detectável em 60 minutos, tendo seu pico entre 4 a 6 horas, podendo persistir por até 10 dias (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). É considerada por alguns autores como uma citocina “mista”, pois apesar de possuir um carácter predominantemente pró-inflamatória, também possui um mecanismo de ação anti-inflamatória (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). É responsável pela ativação de astrócitos e microglia e regula a expressão de neutrófilos após danos neuronais. Seu aumento está relacionado com maior morbidade pós-operatória (WATKINS et al., 1994; WATKINS; MAIER, 2002).

2.2.4 Interleucina 8 - IL-8

A IL-8 é detectada após o aparecimento da IL-6 e alguns autores a caracterizam como um biomarcador potencial para a falência múltipla de órgãos por se tratar de um quimioatraente e potente ativador de neutrófilos (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). Tem sua principal produção nos macrófagos, células de músculo liso e células epiteliais (HEDGES; SINGER; GERTHOFFER, 2000). A principal ação da IL-8 é o potencial estímulo migratório das células do sistema imune, principalmente os neutrófilos, estimulando sua quimiotaxia e também a sua liberação de enzimas granulares (BAGGIOLINI; CLARK-LEWIS, 1992).

2.2.5 Interleucina 15 – IL-15

A IL-15 pertence ao grupo de citocinas imunoreguladoras (PATIDAR; YADAV; DALAI, 2016). Dentre suas diversas funções elas controlam a resposta das células T e células NK, regulando o reparo tecidual (ALLARD-CHAMARD et al., 2020) Por ser de classificação pró-inflamatória e também por estar fortemente associada ao desenvolvimento de leucemias, seu controle em condições patológicas deve ser prioritária.(PATIDAR; YADAV; DALAI, 2016).

2.2.6 Interleucina 17 - IL-17

A família da interleucina pró inflamatória 17 (IL-17), desempenha papéis cruciais na defesa do hospedeiro contra organismos microbianos e no desenvolvimento de doenças inflamatórias. Produzida pelas células T helper 17 (Th17), elas estão presentes nas respostas inflamatórias agudas e crônicas desempenhando um papel essencial na defesa do hospedeiro contra infecções microbianas (JAISWAL, 2014). A principal função dela é induzir a secreção de outras citocinas, como a IL-8, permitindo assim a migração dos neutrófilos (FOSSIEZ et al., 1996).

2.2.7 Interleucina 18 – IL-18

A presença da IL-18 inicialmente foi relacionado com a produção de Interferon Gama (IFN- γ), mas posteriormente descobriu-se que ela é responsável por estimular a produção de diversas outras citocinas como IL-4, IL-13 e também de histamina (YASUDA; NAKANISHI; TSUTSUI, 2019). Também estão

relacionadas como funções da IL-18 a ativação de basófilos e mastócitos, geração de inflamações alérgicas e a defesa do hospedeiro devido à produção dos mediadores químicos citados (YASUDA; NAKANISHI; TSUTSUI, 2019). A produção exagerada de IL-18 pode gerar uma grande resposta inflamatória e através do fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas” causar até mesmo a morte do hospedeiro.

2.3 Testes comportamentais:

São testes realizados em diferentes períodos do tratamento (ex. pré vs. pós). Podem ainda serem feitas avaliações sistemáticas durante o tratamento. Mensuram limiar de percepção, reflexos e intensidade de resposta do animal frente a exposição a estímulos nociceptivos. Desta forma, estes testes permitem uma comparação do estágio basal e após a realização do experimento (ex. exposição a estresse, intervenção cirúrgica ou tratamentos farmacológicos). São de fundamental importância pois permitem relacionar os sinais clínicos com os níveis bioquímicos do grupo estudado (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017).

2.3.1 – Teste de Filamentos de Von Frey

Consiste num teste em que é aplicada uma pressão no sentido perpendicular, na região das vibrissas, realizada com um filamento plástico que possui espessuras pré-determinadas. De acordo com a força em gramas que se quer aplicar, utiliza-se o filamento selecionado até dobrar o plástico (CALLAI et al., 2019). No entanto, há equipamentos eletrônicos que medem a força necessária para o animal realizar a retirada da pata (ou face). A nocicepção e limiar de dor é avaliada através da intensidade de força necessária aplicada para se obter uma resposta do animal (SCARABELOT et al., 2019).

2.3.2 – Teste da placa quente

Descrito pela primeira vez em 1944, é um teste que avalia o limiar de calor dos animais. O rato é colocado sobre uma placa metálica, que é aquecida normalmente entre 50°C e 55°C, e o tempo de resposta é o que determina o limiar nociceptivo (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017). É um teste que é aplicado sem contenção do animal eliminando assim o risco de estresse induzido (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017).

2.3.3 – Teste de Campo Aberto

É o teste que serve para avaliar as atividades locomotoras dos animais. Não é considerado um teste nociocetivo, porém mede a capacidade motora de cada rato (DE OLIVEIRA et al., 2019) e sua alteração em animais sujeitos a um modelo de dor. É um teste que pode ser utilizado para medir a saúde e bem-estar de um animal e alterações na locomoção podem ser indicativos de alterações neurológicas com funções cerebrais anormais (CYCLES, 1989).

2.3.4 – Labirinto em Cruz Elevada

É um teste utilizado para avaliação comportamental do tipo ansiedade. Da mesma forma que o teste de campo aberto, também não se refere à nociocção especificamente, porém mede a capacidade psicológica como ansiedade e capacidade de locomoção que podem estar alteradas em animais expostos a estímulos dolorosos (DE OLIVEIRA et al., 2019).

2.3.5 – Labirinto aquático de Morris

É um teste que avalia a função cognitiva (memória espacial e aprendizagem) onde basicamente os animais são colocados para nadar até encontrarem um local de repouso. O tempo que eles demoram para isso é o principal critério de avaliação (GUO et al., 2020). É um método questionável pois as diferentes configurações realizadas do labirinto aquático, dificulta muito a replicação das descobertas e a comparação dos resultados entre os pesquisadores (THORNBERRY; CIMADEVILLA; COMMINS, 2021).

2.3.6 – Escala de Racine

A escala de racine é um método utilizado para medir a intensidade de crises convulsivas ou epiléticas em ratos (LÜTTJOHANN; FABENE; VAN LUIJTELAAR, 2009). Trata-se de uma escala, com parâmetros pré-definidos e que servem para mensurar o comportamento dos animais (REGNER et al., 2020). É baseada no repertório comportamental dos animais durante as crises epiléticas, por exemplo (LÜTTJOHANN; FABENE; VAN LUIJTELAAR, 2009). Porém não é uma ferramenta confiável devido a falta de informações precisas na escala. (LÜTTJOHANN; FABENE; VAN LUIJTELAAR, 2009).

JUSTIFICATIVA

Justificativa

Os efeitos da ETCC, na modulação dos níveis de diferentes citocinas, ainda são estão sendo estabelecidos. Da mesma forma, não há uma padronização de protocolos que estabeleçam parâmetros para sua aplicação. Entre as principais variáveis para o tratamento usando ETCC em animais estão método de estimulação, tempo de exposição, intensidade e polaridade de correntes, entre outros. Esta falta de definição dos componentes do tratamento da ETCC causa variabilidade dos resultados em estudos animais. Desta forma, justifica-se uma revisão sistemática sobre o assunto para verificar se a aplicação da ETCC é efetiva para alteração dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e quais os mais efetivos parâmetros usados na sua aplicação. Entretanto, há poucos artigos na literatura que relacionam ETCC com citocinas, por isso realizamos um apanhado para tentar definir quais são os melhores protocolos de aplicação de tratamento. Tentando estabelecer um parâmetro consistente de aplicação, futuramente pretendemos criar em definitivo o melhor protocolo a ser utilizado. Esse é um conhecimento academicamente importante, pois as pesquisas futuras podem utilizar essa formatação de tratamento em seus trabalhos e também estabelecer se será uma técnica promissora ou não na redução de citocinas.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da ETCC na variação dos níveis teciduais e sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e com alterações em diferentes tipos de comportamentos, por meio de uma revisão sistemática.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Identificar a eficácia da aplicação de ETCC na possível redução dos níveis sanguíneos e/ou teciduais de citocinas pró-inflamatórias.

2) Verificar diferenças relatadas na literatura de alguns parâmetros de aplicação de ETCC (tempo de exposição, disposição de eletrodos, e tipo de estimulação) e suas relações com variações dos níveis de citocinas pró-inflamatórias.

3) Caracterizar a influência da aplicação da ETCC nos testes comportamentais de animais submetidos a um modelo experimental.

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

Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on pro-inflammatory cytokines: a systematic review

*Lucas Eduardo Galvagni

^aPostgraduate Program in Dentistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul -UFRGS, Porto Alegre, - RS, Brazil. ^bNeuroscience Graduate Program, UFRGS.

***Corresponding author:**

Alexandre S Quevedo, D.D.S., Ph.D.

Department of Surgery and Orthopedic

School of Dentistry - UFRGS

R. Ramiro Barcelos, 2492 - Santa Cecilia, Porto Alegre - RS, Brazil, Zip code: 90035-004.

Phone: +55 51 3308-5010 (work).

DECLARATION OF INTEREST: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Abstract

Among neuromodulation techniques, transcranial direct current stimulation (tDCS) has been reported as a low-intensity current applied to the cerebral cortex. It is a low-cost, painless and non-invasive technique. The electrical current causes changes in the synthesis of chemical substances, including interleukins, and thus interfering with the inflammatory response. These mediators are divided into two major groups, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The pro-inflammatory group is the interleukins that are associated with the presence of pain and its reduction with the application of tDCS is desirable. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effects of tDCS on the variation of tissue and blood levels of pro-inflammatory cytokines and with changes in different types of behaviors, through a systematic review. This review was performed by searching for articles published in all languages before October 1, 2020 in PubMed, Embase and Lilacs databases. The search was based on the keywords "Transcranial Direct Current Stimulation" and "Il-1alpha" or "IL-1Beta" or "IL-6" or "IL-8" or "IL-17" or "Tumor necrosis factor alpha" or "TNF-alpha". In the first stage, 416 studies were identified in the electronic databases, of which 40 were removed because they were duplicates. Of the remaining 376, 358 were excluded after analyzing the title and abstract (screening stage), and 09 were excluded after reading the articles in full. Thus, studies that evaluated different stimulation techniques or that did not meet the study's methodological criteria were excluded. The systematic review protocol was registered in PROSPERO (registration number CRD42021283417). After the search ended, nine studies related to the effects of tDCS on pro-inflammatory cytokines in animals were considered for evaluation. Several examples of the action of tDCS with biochemical alterations of cytokines were found, but a reduction in their levels was not always observed, which would be the desirable result.

Keywords: Cerebral cortex, animals, interleukins.

1 INTRODUCTION

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) consists of the application of electrical energy to the cerebral cortex through electrodes that can be located over different regions of the skull. This neurostimulation technique uses sustained direct current (PAULUS; PETERCHEV; RIDDING, 2013), being a non-invasive alternative and easy to apply. Currently, tDCS is a promising tool for the treatment of pathologies that involve the central nervous system, such as chronic pain. This treatment involves modulating the excitability of brain areas linked to nociceptive processing (FREGNI et al., 2006b; LIEBETANZ et al., 2009).

TDCS can use anodic or cathodic electrical currents depending on the treatment required. The anodal current causes a depolarization of the neuronal membrane, increasing the excitability of neurons (NITSCHE et al., 2008). When using cathodal current, there is hyperpolarization of the cell membrane, inhibiting electrical activity (NITSCHE; PAULUS, 2000; NITSCHE et al., 2008). Due to the action of tDCS altering cortical excitability, the regions of interest vary according to the pathology/dysfunction. For example, patients with painful disorders can receive treatment with electrical current directed to the prefrontal cortex or the primary motor cortex (M1), cortical areas involved in pain processing and perception (QUEVEDO; COGHILL, 2007). In addition to the direct effect on brain tissues, remote areas of the central nervous system (CNS) can be affected by tDCS through descending pathways (i.e., top-down effect), which may contribute to pain control (LEFAUCHEUR, 2006).

The effectiveness of tDCS in pain management has been documented using different protocols (NITSCHE et al., 2008). However, the ideal parameters for optimizing the use of tDCS (cortical areas, treatment time, current intensity) are the subject of investigations (KNOTKOVA et al., 2019). Among different effects of tDCS, modulation of cytokine levels has been observed (SPEZIA ADACHI et al., 2015). It is also known that the expression of pro-inflammatory cytokines in nervous tissue is directly related to the presence of pain (SPEZIA ADACHI et al., 2015).

Among the cytokines considered pro-inflammatory are Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukin 1 alpha (IL-1 α), Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 15 (IL-15), Interleukin 17 (IL-

17) and Interleukin 18 (IL-18) (CAMPOS KRAYCHETE; THAIS DE ANDRADE CALASANS; MOTTA LEAL VALENTE, 2006). TNF- α is responsible for initiating the activation cascade of other cytokines, stimulating the synthesis, secretion and activity of interleukins and is also related to the chemotaxis of trophic factors (COPPACK, 2001; CAMPOS KRAYCHETE; THAIS DE ANDRADE CALASANS; MOTTA LEAL VALENTE, 2006).

In the family of interleukins, IL-1 (α and β) play an important role as they also induce the inflammatory response and are related to the acute phase of infections (DINARELLO, 2011). IL-6 is considered a mixed cytokine, as it has pro-inflammatory and anti-inflammatory characteristics, and in its pro-inflammatory action, it is responsible for stimulating the body's immune response (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). IL-8 is one of the main mediators of the immune response to intracellular microorganisms, it is strongly associated with neutrophil chemotaxis and also with the activation of polymorphonuclear neutrophils (BAGGIOLINI; CLARK-LEWIS, 1992; CURFS; MEIS; HOOGKAMP-KORSTANJE, 1997). On the other hand, IL-17 is associated with the presence of extracellular bacterial infections.

The pathophysiology of chronic pain processes is not fully understood, but it is known that blocking pro-inflammatory cytokines in the CNS can be effective in pain control (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005). In addition, the use of tDCS has been shown to be effective in reversing behaviors related to pathological processes (e.g., pain, epilepsy, anxiety) (CIOATO; ADVISOR: TORRES, 2014; DE OLIVEIRA et al., 2019; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020) and improvement in cognitive performance (GUO et al., 2020). Therefore, the aim of the present study was to investigate the effects of tDCS on the variation of tissue and blood levels of pro-inflammatory cytokines and with changes in different types of behaviors, through a systematic review.

2 METHODS

The review protocol was registered with PROSPERO (registration number CRD42021283417).

2.1 Literature search

This systematic review performed a search in three databases: Embase, PubMed and Lilacs. Embase was chosen because it is the most complete database. PubMed is a main reference database in the health area. Likewise, Lilacs, which is also widely known in this area, can combine our search with nine other databases that are linked to it. All searches were based on the same criteria. The strategy employed included the following keywords ("Mesh Terms") with the Booleans arranged as follows: "tDCS" or Transcranial Direct Current Stimulation" and "IL-1alfa" or "IL-1Beta" or "IL-6" or "IL-8" or "IL-17" or "Tumor necrosis factor alpha" or "TNF-alpha". These keywords and booleans were selected because they are the words that must be contained in the title or abstract of the articles. The search found 43 studies on the pubmed platform, 373 on Embase and 0 on Lilacs.

2.2 Study selection

The collect and analysis of the articles took place from 10/01/2020 to 12/10/2020. The search and inclusion of studies in this review was performed by two researchers independently (LEG and INA), and no discrepancies were found between them.

Initially, the duplication of articles was verified through the management of the Microsoft Office Access 2013 database, where the presence of forty duplicate articles was observed. After this step, the selected articles were evaluated separately by the two evaluators only through the title and abstract according to the eligibility criteria, excluding articles irrelevant to the objective of the present review. The selected articles were read in full, also by the two evaluators individually for deliberation on their inclusion. Then, the researchers extracted the data separately and, after collection, a new consensus meeting was held to verify the degree of agreement between the authors. If no agreement was reached between the authors, a third party would be asked to reach an agreement. As there was 100% agreement between the two evaluators, it was not necessary to request any evaluation from this third researcher.

2.3 Inclusion criteria

All publication types except gray literature were included. Included are studies published in all languages, performed in animals and using the tDCS technique involving cytokines, requiring at least one pro-inflammatory present in each study. Eligible studies met the following criteria: a) experimental studies in animals that received tDCS as an intervention; b) the primary or exploratory objective of evaluating its effects on the production and release of pro-inflammatory cytokines, c) studies that include behavioral assessment in addition to biochemical tests; d) any duration of treatment; e) different currents (cathodic, anodic or bimodal); and f) activating the electrode over the cortical areas.

2.4 Exclusion criteria

Studies that did not meet the inclusion criteria, articles that used other stimulation techniques, articles that evaluated in humans, or that only considered anti-inflammatory interleukins were excluded. Excluded studies were selected first by title, then by abstract, and then by full text.

2.5 Search Result

According to a defined search strategy, 416 studies found in the electronic databases were identified in the first step. Forty were excluded because they were duplicates. Of the remaining 376 articles, 358 were excluded after analyzing the title and abstract in the exhibition phase. Finally, nine articles were excluded after their complete reading. Articles were excluded because they did not achieve the objectives of this study, use another electrotherapy, analyze only anti-inflammatory cytokines and studies in humans. Therefore, nine studies were selected at the eligibility stage.

3 RESULTS

The first reported study was published in 2012 (SPEZIA ADACHI et al., 2012). Eight of the nine studies were developed by the same research group at the Federal University of Rio Grande do Sul (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; SCARABELOTTI et al., 2019; CIOATO et al., 2016; LOPES et al.,

2020; SPEZIA ADACHI et al., 2012; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020). All nine were scientific articles published in well-known journals, in English, with a predominance of three of them, which were published in the journal *Brain Stimulation* (SPEZIA ADACHI et al., 2012; CIOATO et al., 2016; LOPES et al., 2020) The others, one in each journal, but all with impact factors considered high. The sample size ranged from 36 to 236 evaluated animals and used heterogeneous methods regarding target areas, stimulation intensity and polarity, duration and frequency.

According to a defined search strategy, 416 studies found in the electronic databases were identified in the first step. Forty were excluded because they were duplicates. Of the remaining 376 articles, 358 were excluded after analyzing the title and abstract in the exhibition phase. Finally, nine articles were excluded after their complete reading. Articles were excluded because they did not achieve the objectives of this study, use another electrotherapy, analyze only anti-inflammatory cytokines and studies in humans.

Therefore, nine studies were selected at the eligibility stage. All nine were scientific articles published in well-known periodicals, in the English language, with a predominance of three of them, which were published in the journal *Brain Stimulation*. The others, one in each journal, but all with impact factors considered high. The sample size ranged from 36 to 236 evaluated animals and used heterogeneous methods regarding target areas, stimulation intensity and polarity, duration and frequency.

Eight studies used bimodal stimulation (Table 1) (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; SCARABELOT et al., 2019; CIOATO et al., 2016; LOPES et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al. al., 2012; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020) and one used anodal current (GUO et al., 2020). As for the electrode application sites, four articles cite the site between the two hemispheres of the parietal cortex (Table 2) (CALLAI et al., 2019; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al., 2012), one study cites the prefrontal cortex (DE OLIVEIRA et al., 2019), three report application to the scalp (SCARABELOT et al., 2019; CIOATO et al., 2016; LOPES et al., 2020) and one mentions the skullcap (GUO et al., 2020).

Eight studies used currents of 0.5 mA for 20 minutes (Table 2) (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; SCARABELOT et al., 2019; CIOATO et al.,

2016; SPEZIA ADACHI et al., 2012; LOPES et al., 2020; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020) and one study applied a current of 200 mA for 30 minutes (GUO et al., 2020). No studies reported a negative effect of tDCS. Seven studies performed eight tDCS sessions (Table 2) (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; SCARABELOTTI et al., 2019; CIOATO et al., 2016; SPEZIA ADACHI et al., 2012; LOPES et al., 2020; SANTOS et al., 2020), two studies performed 10 sessions (GUO et al., 2020; REGNER et al., 2020).

Regarding the behavioral analysis, there was a model of induced pain and in three studies, sciatic nerve constriction was performed (Table 2) (CIOATO et al., 2016; LOPES et al., 2020; SANTOS et al., 2020), a study provoked pain induced with constriction of the infraorbital nerve (CALLAI et al., 2019), one study provoked pain in the temporomandibular joint, (SCARABELOTTI et al., 2019), one study evaluated carotid artery occlusion bilaterally (GUO et al., 2020), one study generated stress through physical restraint (SPEZIA ADACHI et al., 2012), one provoked a hypercaloric diet (DE OLIVEIRA et al., 2019) and one study evaluated the kindling model (REGNER et al., 2020).

To measure the behavior, the von frey tests associated with the hot plate test were used in four studies (Table 2) (SCARABELOTTI et al., 2019; CIOATO et al., 2016; SPEZIA ADACHI et al., 2012; LOPES et al., 2020); only the von frey test in one study (CALLAI et al., 2019), only the hot plate test in one study (CIOATO et al., 2016), Open Field and elevated plus maze in one study (DE OLIVEIRA et al., 2016). al., 2019), Morris water maze in one study (GUO et al., 2020), and Racine scale in one study (REGNER et al., 2020).

Two studies report that the application of tDCS reduced mechanical and thermal hyperalgesia, causing an analgesic and antiallodynic effect (Table 3) (CALLAI et al., 2019; SCARABELOTTI et al., 2019). One study reports that the application of tDCS reduced the stress generated in animals (SPEZIA ADACHI et al., 2012). One study report that tDCS associated with alcohol use also reduces hyperalgesia in animals (SANTOS et al., 2020). One study report that animals, maintained on a hypercaloric diet, treated with tDCS have lower body weight compared to untreated animals (DE OLIVEIRA et al., 2019). One study report that application of bimodal tDCS, aerobic exercise, or both treatments combined promoted analgesic effects for neuropathic pain (LOPES et al., 2020). One study report that cathodal tDCS did not change the convulsive behavior of rats (epileptic

seizure occurrence or latency), whereas Anodal tDCS increased the number of epileptic seizures, interfering negatively (REGNER et al., 2020). A study states that animals with provoked pain (sciatic nerve constriction) felt less pain to thermal and mechanical stimulation, not correlating the increase or reduction of pain with the use of tDCS (CIOATO et al., 2016). One study performed several measurements in a water maze and observed that animals treated with tDCS performed statistically significantly better when compared to untreated animals (GUO et al., 2020).

For the analysis of pro- and anti-inflammatory mediators, five studies performed the ELISA test (Table 3) (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; SCARABELOT et al., 2019; CIOATO et al., 2016; SPEZIA ADACHI et al., 2012); three studies used the “sandwich ELISA” test, using monoclonal antibodies, (LOPES et al., 2020; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020); one article used the Western blot (GUO et al., 2020).

Among the various mediators analyzed, Tumor Necrosis Factor alpha – TNF- α was analyzed in six studies (Table 3) (CALLAI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2019; CIOATO et al., 2016; GUO et al., 2016; GUO et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al., 2012; REGNER et al., 2020). IL-1 α was analyzed in only one study (REGNER et al., 2020), while IL-1 β was analyzed in seven articles (DE OLIVEIRA et al., 2019; CIOATO et al., 2016; GUO et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al., 2012; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020; LOPES et al., 2020). IL-6 was analyzed in 2 articles (GUO et al., 2020; SCARABELOT et al., 2019).

After the application of tDCS, three studies claim that there was a reduction in TNF- α levels (Table 3) (DE OLIVEIRA et al., 2019; GUO et al., 2020; SPEZIA ADACHI et al., 2012), while one study state that it remains stable (CALLAI et al., 2019) and two other studies state that there is an increase in this cytokine (CIOATO et al., 2016; REGNER et al., 2020). Five studies found a reduction in IL-1 β levels (DE OLIVEIRA et al., 2019; CIOATO et al., 2016; GUO et al., 2020; LOPES et al., 2020; REGNER et al., 2020). in one study, the levels remained stable (SPEZIA ADACHI et al., 2012) and one of them observed an increase in this cytokine (SANTOS et al., 2020). For IL-6, one study observed a reduction in it (GUO et al., 2020), and in another study there was an increase (SCARABELOT et al., 2019). The study that evaluated IL-1 α observed an increase after the

application of tDCS (SANTOS et al., 2020). No study has evaluated the pro-inflammatory interleukins IL-8, IL-15, IL-17 and IL-18.

The results of the studies included in this review are described in tables 1, 2 and 3.

4 DISCUSSION

It is known that pro-inflammatory cytokines are directly related to the pain process, facilitating neuronal membrane depolarization, exacerbating hyperalgesia. (CAMPOS KRAYCHETE; THAIS DE ANDRADE CALASANS; MOTTA LEAL VALENTE, 2006). tDCS has been investigated as a modulator of the CNS (NITSCHKE et al., 2008), which may help to inhibit or activate the production of these cytokines. This systematic review analyzed the effects of tDCS on the CNS and its correlation with the increase or decrease of these cytokines in blood levels and present in the CNS. Although there are methodological differences, studies show that tDCS influences the presence and production of cytokines.

Bimodal stimulation was the most used method, being used in one of the first works by Spezia Adachi et al, 2012, which was used by the other studies that followed it. This precursor work also determined other parameters such as the stimulation application time, the intensity of the current used and, in a certain way, the number of sessions performed.

When nerves are damaged, microglia and astrocytes activate and release pro-inflammatory cytokines, which play an important role in the development of neuropathic pain (DIMMING; ALGORITHM, 2014). These mediators generate the warning to the body about the potential risk through the activation of nociceptive fibers (ROCHA et al., 2007, CHO et al., 2018; KOTANI et al., 1999; OUYANG et al., 2011). The literature suggests that the initial (protective) response, mainly pro-inflammatory, has harmful properties if it becomes chronic, and therefore there is a correlation of this phase with pain (THELIN et al., 2020).

The presence of pro-inflammatory cytokines, in addition to being associated with the appearance of allodynia/hyperalgesia, also causes the appearance of fever, increased protein synthesis by the liver, increased release

of corticosteroids and reduced appetite. These changes occur in an attempt to accelerate defensive enzymatic reactions, reducing the replication of pathogens and also increasing the proliferation of immune cells to immobilize the injured area and conserve energy (CAMPOS KRAYCHETE; THAIS DE ANDRADE CALASANS; MOTTA LEAL VALENTE, 2006). The presence of allodynia/hyperalgesia causes neuronal excitability, which in the long term is one of the mechanisms of maladaptation and chronicity (ASHMAWI et al., 2016). In chronic pain, changes in the nociceptive system include several stages of adaptation such as changes in information processing, neuroplastic rearrangement and even apoptosis of interneurons (MOORE et al., 2002; RAGHAVENDRA; TANGA; DELEO, 2003). The presence of chronic pain causes a reduction in the patient's physical, mental and work quality of life (LANGLEY et al., 2013).

To confer an analgesic effect, it is inferred that the application of tDCS should reduce the levels of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α (DE OLIVEIRA et al., 2019). This cytokine plays an important role in inflammatory hyperalgesia and neuropathic pain. In a study with induced pain in rats, a significant increase in the levels of TNF- α and IL-1 β was observed (WOOLF et al., 1997). Cunha et al. 1992, tested the injection of TNF- α in rats and also observed mechanical and thermal hyperalgesia (citing Cunha). Likewise, the injection of TNF- α directly into nerves induces Wallerian degeneration, a condition found in painful nerve injuries, making evident the close relationship between increased TNF- α and pain (WOOLF et al., 1997). A reduction in TNF- α was observed after the application of tDCS in three studies (SPEZIA ADACHI et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2019; GUO et al., 2020) among the six studies (SPEZIA ADACHI et al. , 2015; CIOATO et al., 2016; DE OLIVEIRA et al., 2019; CALLAI et al., 2019; GUO et al., 2020; REGNER et al., 2020), who evaluated this cytokine.

Similarly for IL-1 β , five of the seven studies (CIOATO et al., 2016; DE OLIVEIRA et al., 2019; GUO et al., 2020; REGNER et al., 2020; LOPES et al., 2020;) of the seven studies (SPEZIA ADACHI et al., 2015; CIOATO et al., 2016; DE OLIVEIRA et al., 2019; GUO et al., 2020; REGNER et al., 2020; LOPES et al., 2020; SANTOS et al., 2020) who analyzed this interleukin observed a reduction in its levels in animals treated with tDCS. Yana et al. 1992, in their study

with a model of pain provoked by the constriction of the peripheral nerve, observed that the levels of IL-1 β increase after the establishment of the lesion. The increase in IL-1 β is also associated with the production of prostaglandins and substance P in neuronal and glial cells, reinforcing the association of this interleukin with the presence of pain (SCHWEIZER et al., 1988).

IL-6 is involved in microglial and astrocytic activation (JONES et al., 1997). Its increase contributes to the development of neuropathic pain after peripheral nerve injury (RAMER et al., 1998). In a study with a model of neuropathic pain caused by freezing the sciatic nerve, an increase in the presence of IL-6 in the spinal cord of the tested rats was observed, also demonstrating the association of this interleukin with the presence of pain (JOYCE, 1996). For IL-6, one study observed a reduction after application of tDCS (GUO et al., 2020), while the other study observed increased levels (SCARABELOT et al., 2019). As for IL-1 α , which was analyzed in only one study (SANTOS et al., 2020), the level increased after treatment with tDCS. IL-17, considered a pro-inflammatory cytokine (JAISWAL, 2014), has not yet been analyzed in the studies selected for the review.

Behavioral test analysis is a clinical way to verify allodynia or hyperalgesia and the way to assess this in non-communicating subjects is through observation of their behavior (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017). In addition, pain can change several behaviors, such as affecting locomotion, causing depression and anxiety (GUO et al., 2020; REGNER et al., 2020; SANTOS et al., 2020). For behavioral analyzes there are some controversies in the literature for the real benefit of tDCS, especially in Von Frey and hot plate tests. Some authors observed that the application of stimulation was efficient to reduce mechanical and thermal pain (CIOATO et al., 2016; SCARABELOT et al., 2019; SPEZIA ADACHI et al., 2012; LOPES et al., 2020). However, there was a study that found that tDCS did not cause pain reversal (CALLAI et al., 2019) or it was observed that only when associated with alcohol use was it effective in reducing pain (SANTOS et al., 2020). In other tests, such as for anxiety reduction, tested with locomotor activities, the application of tDCS was not efficient (DE OLIVEIRA et al., 2019). For anticonvulsant control, the application of cathodal tDCS also did not bring benefits (REGNER et al., 2020). However, in simulations of cognitive impairment and stress situations, it was observed that the application of tDCS was efficient to improve the clinical picture (GUO et al., 2020).

5 FINAL CONSIDERATIONS

According to the results obtained in the analysis of the articles, it is possible to suggest that tDCS acts effectively in modulating the levels of pro-inflammatory interleukins, but it is not always effective in reducing them. In some studies there was a decrease and in others an increase in the evaluated cytokines. According to David Liebetanz et al. 2009, the late effects of tDCS so far have been limited in duration to a few hours. As there are methodological differences between the studies, this may explain the lack of uniformity between the results. Although the application of tDCS is related to an increase in the pain threshold, through behavioral tests, it is not possible to state that this occurs due to the reduction of pro-inflammatory cytokines. Thus, future studies will be necessary to investigate the action of tDCS in the modulation of inflammatory factors and whether these changes are related to changes in diverse behaviors such as those related to pain and cognition.

TABLE 1

Article Title	Author / YEAR	Data Base	Publication Type	N - Sample	tDCS type - Anodal/Cathodal ou Bimodal	Application Location
Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study	Etiane Micheli Meyer Callaj , 2019	EMBASE/PUBMED	Research Article	151 mice	Bimodal	Scalp
Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats	Carla de Oliveira , 2019	EMBASE/PUBMED	Research Article	40 mice	Bimodal	Scalp
Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model	Vanessa L. Scarabelot , 2017	EMBASE/PUBMED	Research Article	104 mice	Bimodal	Scalp
Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model	Stefania Giotti Cioato , 2015	EMBASE/PUBMED	Research Article	84 mice	Bimodal	Scalp
Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment via Modulating Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy in a Rat Model of Vascular Dementia	Tao Guo , 2020	EMBASE/PUBMED	Research Article	60 mice	Anodal	Skullcap
Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model	Lauren Naomi Spezia Adachi , 2012	EMBASE/PUBMED	Research Article	41 mice	Anodal	Scalp
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	Bettega Costa Lopes , 2020	EMBASE/PUBMED	Research Article	156 mice	Bimodal	Scalp
Transcranial direct current stimulation (tDCS) affects neuroinflammation parameters and behavioral seizure activity in pentylenetetrazole-induced kindling in rats	Gabriela Gregory Regner , 2020	EMBASE/PUBMED	Research Article	152 mice	Cathodal e anodal	Scalp
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence	Daniela Silva Santos , 2020	EMBASE/PUBMED	Research Article	36 mice	Bimodal	Scalp

Table 1: Basic Information of articles included in the review.

TABLE 2

Article Title	Author / YEAR	Amperage used	Applicati on Time	Number of sessions	Pain / Pain Model	Behavior al test	Statistical test
Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study	Etiane Micheli Meyer Callai , 2019	0,5 mA	20m	8	Infraorbital Nerve Constriction	Von Frey	Friedman followed by a post hoc Dunn test.
Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats	Carla de Oliveira , 2019	0,5 mA	20m	8	Standard and hypercaloric diet	Open field (OF) and elevated plus maze (LCE) apparatus	Kruskal-Wallis followed by Dunn's multiple comparison test
Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model	Vanessa L. Scarabelot , 2017	0,5 mA	20m	8	Undergoing temporomandibular joint pain - Intra-articular CFA injection	Von Frey and hot plate	(GEE*)/ Bonferroni
Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model	Stefania Giotti Cioato , 2015	0,5 mA	20m	8	Constriction of the sciatic nerve	Von Frey and hot plate	(GEE*)/ Bonferroni
Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment via Modulating Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy in a Rat Model of Vascular Dementia	Tao Guo , 2020	200 mA	30m	10	Bilateral common carotid artery occlusion	Morris water maze	One-way ANOVA with post hoc Bonferroni test
Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model	Lauren Naomi Spezia Adachi , 2012	0,5 mA	20m	8	Physical restraint to generate stress	Von Frey and hot plate	One-way ANOVA with Tukey's test when necessary.
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	Bettega Costa Lopes , 2020	0,5 mA	20m	8	Constriction of the sciatic nerve	Von Frey and hot plate	(GHG*) followed by Bonferoni test
Transcranial direct current stimulation (tDCS) affects neuroinflammation parameters and behavioral seizure activity in pentylenetetrazole-induced kindling in rats	Gabriela Gregory Regner , 2020	0,5 mA	20m	10	pentylenetetrazole-induced kindling model	Adapted Racine scale	Fisher's exact probability test and the Generalized Estimating Equation (GEE) followed by the Bonferroni test
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence	Daniela Silva Santos , 2020	0,5 mA	20m	8	Constriction of the sciatic nerve	Hot plate	(GEE*) / Bonferroni

*GEE -Generalized Estimating Equations

Table 2: Behavioral tests of articles included in the review.

TABLE 3

Article Title	Author / YEAR	Behavior outcome	Mediators	Rehearsal	Biochemistry statistical test	Biochemistry outcomes
Transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal pain: A preclinical study	Etiane Micheli Meyer Callai , 2019	Pain reduction in the test group	NGF, TNF - α and IL - 10, LDH	ELISA	Two-way ANOVA followed by Student – Newman – Keuls (SNK).	TNF-a and IL-10 levels were maintained. NGF reduction, with application of TDCS. Reduction in the first 7 days of LDH. Brainstem and blood serum analysis
Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats	Carla de Oliveira , 2019	Standard diet group had lower weight than the hypercaloric diet group. Within the hypercaloric group, the animals treated with active TDCS had lower weight when compared to the Sham group.	BDNF, IL-10, IL-1 β and TNF- α	ELISA	One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Student-Newman-Keuls tests as a post hoc correction for multiple comparisons.	Reduction of BDNF, IL-10, IL-1 β and TNF- α with a hypercaloric diet. The reduction was greater in the hypercaloric + TDCS group. Analysis in the cerebral cortex
Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model	Vanessa L. Scarabelot , 2017	Transcranial direct current stimulation reduced mechanical and thermal hyperalgesia	BDNF, NGF, IL-10 and IL-6	ELISA	Three-way ANOVA/SNK	Increase in BDNF, Increase in NGF, Increase in IL-6 and Increase in IL-10 in the TDCS group. Brainstem and blood serum analysis
Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model	Stefania Giotti Cioato , 2015	Animals with sciatic constriction felt less pain to thermal and mechanical stimulation	IL-1 β , IL-10 and TNF- α	ELISA	Three-way ANOVA/SNK	Increase in IL-1B in the pain group, decreasing in the pain + TDCS group. IL-10 increase in the pain group, NOT decreasing in the pain + TDCS group. Increase in TNF-alpha in the Pain + tdcS group. Analysis performed on cerebral cortex, spinal cord, and brainstem
Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment via Modulating Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy in a Rat Model of Vascular Dementia	Tao Guo , 2020	Several tests performed and the tDCS group showed statistically significant better results	superoxide (SOD), glutathione (GSH), reactive oxidative species (ROS), malondialdehyde (MDA), interleukin (IL) - 1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)	Western blot	One-way ANOVA with post hoc Bonferroni test	tDCS Decreases, IL-1 β , IL-6 and TNF- α Analysis in the hippocampus
Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model	Lauren Naomi Spezia Adachi , 2012	tDCS reduced stress in treated mice	corticosterona, interleucina-1b and TNF-a	ELISA	One-way ANOVA with Tukey's test when necessary.	tDCS Reduced TNF-a in the hippocampus. There was no difference in the levels of Corticosterone and IL-1B in the serum (With or without the use of TDCS)
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	Bettega Costa Lopes , 2020	Post-surgical pain, but pain was relieved in the tDCS or Aerobic exercise or exercise + tDCS groups. Bimodal tDCS, aerobic exercise or both treatments combined promoted analgesic effects for neuropathic pain	BDNF, IL-1b and IL-4	Sandwich ELISA using monoclonal antibodies	One-way ANOVA with post hoc Bonferroni test	tDCS E Physical exercises decrease pain due to neuromodulatory effects. Increase BDNF, decrease IL-1B and IL-4. Analysis in the cerebral cortex, brainstem, and spinal cord
Transcranial direct current stimulation (tDCS) affects neuroinflammation parameters and behavioral seizure activity in pentylentetrazole-induced kindling in rats	Gabriela Gregory Regner , 2020	Cathodal Tdcs did not change the convulsive behavior of the rats (epileptic seizure occurrence or latency). Anodal Tdcs increased the number of epileptic seizures interfering negatively	IL-1 β . TNF-a. NGF, BDNF	Sandwich ELISA using monoclonal antibodies	One-way ANOVA	Cathodal tDCS Reduces IL1B levels in the hippocampus and anodal tdcS does not reduce levels. Cathodal Tdcs increases TNF-a levels. Anodal Tdcs does not reduce Tnf-a levels
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Induces Analgesia in Rats with Neuropathic Pain and Alcohol Abstinence	Daniela Silva Santos , 2020	Neuropathic pain groups exhibited thermal hyperalgesia. There was a reduction in hyperalgesia in the neuropathic pain + alcohol + tDCS group	NGF, IL-1 α , IL-1 β and IL-10	Sandwich ELISA using monoclonal antibodies	One-way ANOVA followed by a Student-Newman-Keuls test	Increased levels of IL-1 α and IL-1B in the cerebral cortex in neuropathic pain + tDCS and neuropathic pain + alcohol + tDCS groups. Increased brainstem IL-10 levels in the Neuropathic pain group+tDCS

Table3: Outomes and biochemical tests of articles included in the review.

ATTACHMENT 1

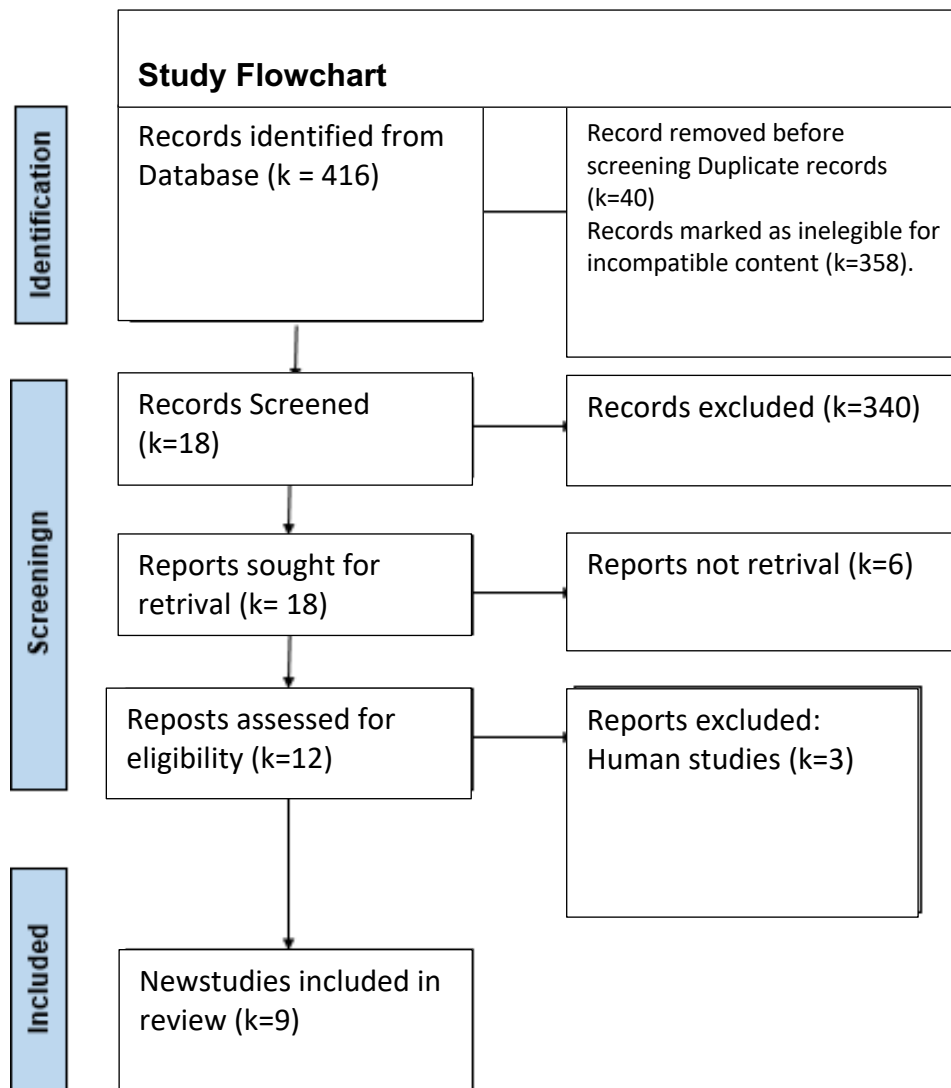


Figure 1: Flowchart of the studies selected for the systematic review.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a literatura, há uma forte relação entre as citocinas pró-inflamatórias e o aumento da percepção dolorosa. Em virtude disso, o objetivo deste estudo foi analisar a possível influência da aplicação da ETCC, na redução dos níveis dessas citocinas e, por consequência, da dor, através de um levantamento da literatura atualizada. Além da analgesia, em certas circunstâncias, a redução dessas interleucinas ocasionaria uma proteção tecidual devido à diminuição da resposta inflamatória. Por ser um método não invasivo e de baixo custo, a tDCS se propôs a ser uma ferramenta importante para o tratamento da dor, que muitas vezes, por métodos convencionais, costumam ser onerosos, demorados e ineficientes. Também poderia auxiliar no pós operatório, diminuindo a morbidade dos procedimentos cirúrgicos, podendo reduzir até mesmo o tempo de internação hospitalar dos pacientes e possibilitando assim o retorno mais rápido para as suas atividades. Outra vantagem, seria a redução dos tratamentos medicamentosos, que muitas vezes podem ocasionar efeitos colaterais e são mais onerosos. Além disto, a tDCS pode ser importante para outras disfunções do SNC como as que ocorrem durante a epilepsia, e em casos de déficits cognitivos. Porém ainda há uma pequena quantidade de estudos em animais que analisam citocinas, não permitindo ser conclusivo em relação aos reais benefícios da técnica. Os resultados dessa revisão sistemática sugerem que essa estimulação elétrica pode ser uma opção terapêutica promissora, no entanto, mais estudos são necessários para elucidar os reais mecanismos da técnica. Praticamente todos os estudos utilizaram uma metodologia muito semelhante entre eles, e a mudança de algumas variáveis, como intensidade de corrente elétrica aplicada, tempo de aplicação, tipo de corrente elétrica e número de sessões, podem trazer alguns resultados promissores na redução de componentes inflamatórios. Futuramente se faz necessário mais estudos primários, que permitam a análise desses diferentes parâmetros e possa compará-los entre si.

REFERENCES

REFERENCES

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico*. Elsevier, p. 539, 2014.
- ALLARD-CHAMARD, H. et al. Cytokine Interleukin-15 in autoimmunity. *Cytokine*, v. 136, n. August, p. 155258, 2020.
- ANDERSON, D. M. et al. Functional Characterization of the Human Interleukin-15 Receptor α Chain and Close Linkage of IL15RA and IL2RA Genes *. *Journal of Biological Chemistry*, v. 270, n. 50, p. 29862–29869, 1995.
- BAGGIOLINI, M.; CLARK-LEWIS, I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Letters*, v. 307, n. 1, p. 97–101, 1992.
- BARRES, B. A.; BARDE, Y. *Neuronal and glial cell biology*. p. 642–648, 2000.
- BINGHAM, C. O. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *Journal of Rheumatology*, v. 29, n. SUPPL. 65, p. 3–9, 2002.
- 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.
- CAMPOS KRAYCHETE, D.; THAIS DE ANDRADE CALASANS, M.; MOTTA LEAL VALENTE, C. Citocinas Pró-inflamatórias e Dor Pro-inflammatory Cytokines and Pain. *Rev Bras Reumatol*, v. 46, n. 3, p. 199–206, 2006.
- CARSWELL, E. A.; OLD, L. J. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors *Immunology* : v. 72, n. 9, p. 3666–3670, 1975.
- 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.
- COVEY, W. C. et al. Brain-derived TNF α : Involvement in neuroplastic changes implicated in the conscious perception of persistent pain. *Brain Research*, v. 859, n. 1, p. 113–122, 2000.
- CYCLES, S. Chapter 9 Chapter 9. *Cycle*, v. 1897, n. Figure 1, p. 44–45, 1989.
- DE OLIVEIRA, C. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates

biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. **Neuropeptides**, v. 73, n. April 2018, p. 1–10, 2019.

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

DEUIS, J. R.; DVORAKOVA, L. S.; VETTER, I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 10, n. September, p. 1–17, 2017.

DUBOVÝ, P. et al. Bilateral elevation of interleukin-6 protein and mRNA in both lumbar and cervical dorsal root ganglia following unilateral chronic compression injury of the sciatic nerve. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, p. 1–22, 2013.

FLOEGE, J.; LÜSCHER, B.; MÜLLER-NEWEN, G. European Journal of Cell Biology Cytokines and inflammation. **European Journal of Cell Biology**, v. 91, n. 6–7, p. 427, 2012.

FOSSIEZ, F. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. **Journal of Experimental Medicine**, v. 183, n. 6, p. 2593–2603, 1996.

FREGNI, F. et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, v. 122, n. 1–2, p. 197–209, 2006.

GU, C.; WU, L.; LI, X. Cytokine IL-17 family : Cytokines , receptors and signaling. **CYTOKINE**, 2013.

GUO, T. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment via Modulating Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy in a Rat Model of Vascular Dementia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. January, 2020.

HEDGES, J. C.; SINGER, C. A.; GERTHOFFER, W. T. Mitogen-activated protein kinases regulate cytokine gene expression in human airway myocytes. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 23, n. 1, p. 86–94, 2000.

HORVÁTH, G. et al. Central P2Y₁₂ receptor blockade alleviates inflammatory and neuropathic pain and cytokine production in rodents. **Neurobiology of Disease**, v. 70, p. 162–178, 2014.

IGNATOWSKI, T. A. et al. Brain-derived TNF α mediates neuropathic pain. **Brain Research**, v. 841, n. 1–2, p. 70–77, 1999.

JAISWAL. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014.

KOSTRZEWA-JANICKA, J. et al. Inflammatory markers in temporomandibular joint disorders. **Central-European Journal of Immunology**, v. 37, n. 3, p. 290–293, 2012.

KUMOLOSASI, E. et al. Kinetics study of the localization and quantitation of target antigens of immunoglobulin a antibodies in acquired and congenital toxoplasmosis. **Parasitology Research**, v. 82, n. 5, p. 402–409, 1996.

LASTE, G. et al. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. **Experimental Brain Research**, v. 221, n. 1, p. 75–83, 2012.

LEFAUCHEUR, J. P. Myoclonus and transcranial magnetic stimulation. **Neurophysiologie Clinique**, v. 36, n. 5–6, p. 293–297, 2006.

LI, Q. Y.; XU, H. Y.; YANG, H. J. Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain. **Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica**, v. 42, n. 19, p. 3709–3712, 2017.

LIEBETANZ, D. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 2002.

LIMA, M. C.; FREGNI, F. Motor cortex stimulation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis of the literature. **Neurology**, v. 70, n. 24, p. 2329–2337, 2008.

LIN, E.; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, v. 127, n. 2, p. 117–126, 2000.

LÜTTJOHANN, A.; FABENE, P. F.; VAN LUIJTELAAR, G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. **Physiology and Behavior**, v. 98, n. 5, p. 579–586, 2009.

M.M. HEINRICHER et al. Descending control of nociception. v. 60, n. 1, p. 214–

225, 2010.

MACHADO, S. et al. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. **Functional Neurology**, v. 23, n. 3, p. 113–122, 2008.

MIGLIORINI, P. et al. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 9, p. 102617, 2020.

MIHARA, M. et al. IL-6 / IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. v. 159, p. 143–159, 2012.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.

NITSCHKE, M. A.; 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.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 2001.

PATIDAR, M.; YADAV, N.; DALAI, S. K. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, 2016.

PLOW, E. B.; PASCUAL-LEONE, A.; MACHADO, A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. **Journal of Pain**, v. 13, n. 5, p. 411–424, 2012.

REGNER, G. G. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) affects neuroinflammation parameters and behavioral seizure activity in pentylenetetrazole-induced kindling in rats. **Neuroscience Letters**, v. 735, 2020.

RICE, T. et al. Characterization of the early neuroinflammation after spinal cord injury in mice. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 66, n. 3, p. 184–195, 2007.

RUSSO, R. C.; GARCIA, C. C.; TEIXEIRA, M. M. The CXCL8 / IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. 2014.

SCARABELLOT, V. L. et al. Transcranial direct-current stimulation reduces

nociceptive behaviour in an orofacial pain model. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 46, n. 1, p. 40–50, 2019.

SILVETTI, M. et al. From conflict management to reward-based decision making: Actors and critics in primate medial frontal cortex. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 46, n. P1, p. 44–57, 2014.

SPEZIA ADACHI, L. N. et al. Exogenously induced brain activation regulates neuronal activity by top-down modulation: conceptualized model for electrical brain stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 233, n. 5, p. 1377–1389, 2015.

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

THORNBERRY, C.; CIMADEVILLA, J. M.; COMMINS, S. Virtual Morris water maze: Opportunities and challenges. **Reviews in the Neurosciences**, v. 32, n. 8, p. 887–903, 2021.

WATKINS, L. R. et al. Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. v. 639, p. 283–299, 1994.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 4, p. 981–1011, 2002.

WIESELER-FRANK, J.; MAIER, S. F.; WATKINS, L. R. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. **NeuroSignals**, v. 14, n. 4, p. 166–174, 2005.

YASUDA, K.; NAKANISHI, K.; TSUTSUI, H. Interleukin-18 in Health and Disease. v. 2, 2019.

ZHOU, H.; RIGOUTSOS, I. The emerging roles of GPRC5A in diseases. **Oncoscience**, v. 1, n. 12, p. 765–776, 2014.