

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 Clinicas 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- $\alpha$  – Interleucina 1 alfa

IL1- $\beta$  – Interleucina 1 beta

IL- 6 Interleucina 6

IL- 8 Interleucina 8

IL-15 Interleucina 15

IL- 17 Interleucina 17

IL-18 Interleucina 18

IFN- $\gamma$  - Interferon Gama

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- $\alpha$  – 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- $\alpha$ .....	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 .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Abstract .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
1 INTRODUCTION .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2 METHODS .....	27
2.1 Literature search .....	27
2.2 Study selection .....	27
2.3 Inclusion criteria.....	28
2.4 Exclusion criteria .....	28
2.5 Search Result .....	28
3 RESULTS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
4 DISCUSSION .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5 FINAL CONSIDERATIONS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
TABLES.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
TABLE 1.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
TABLE 2.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
TABLE 3.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ATTACHMENT 1 .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERENCES .....	32



## 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). Quanto 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 hiperexcitabilidade 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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 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 cm<sup>2</sup>) 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- $\alpha$  são o rTNF I e II (BINGHAM, 2002). IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , auxiliando no controle da dor (KOSTRZEWA-JANICKA et al., 2012).

Em nível tecidual o TNF- $\alpha$  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 (KUMOLOSI et al., 1996). As citocinas IL-1 e TNF- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  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 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  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 (KUMOLOSI 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- $\alpha$**

O Nome "Fator de Necrose Tumoral alfa", também conhecido como TNF- $\alpha$ , originou-se de uma experiência que demonstrou que a presença dessa citocina destruía tumores em ratos. Hoje sabe-se que a presença de TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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-  $\alpha$  vai estimular a transcrição e a produção da enzima I $\kappa$ B quinase, a qual irá produzir o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). O NF- $\kappa$ 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-  $\alpha$  (BINGHAM, 2002).

Nos gânglios da raiz dorsal e no corno dorsal da medula espinhal, o TNF- $\alpha$  se liga ao seu receptor e ativa o NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B, a transcrição gênica de TNF- $\alpha$  é aprimorada, a produção e liberação de TNF- $\alpha$  aumenta e, em seguida, o NF- $\kappa$ B é ativado novamente (LI; XU; YANG, 2017). Após a ativação do NF- $\kappa$ 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- $\alpha$  seguido posteriormente pela liberação da IL-6 (HORVÁTH et al., 2014).

A infusão intracerebroventricular de TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  que ocorre no cérebro após um dano aferente sustentado causa uma remodelação da regulação do receptor  $\alpha$ 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- $\alpha$  como inibidores de metaloprotease que limitam a clivagem do TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  (KOSTRZEWA-JANICKA et al., 2012). O aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  no cérebro durante a dor persistente pode ser causador do concomitante aumento na função do receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico. Sabe-se que na dor neuropática, a função do receptor  $\alpha$ 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 $\alpha$  e IL 1 $\beta$ ) 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\gamma$ ), 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.

## **4. METODOLOGIA**

O protocolo dessa revisão foi registrado no PROSPERO (*registration number* CRD42021283417).

### **4.1 Busca na literatura**

Esta revisão sistemática realizou uma busca em três bases de dados: Embase, PubMed e Lilacs. O Embase foi escolhido por ser o banco de dados mais completo. PubMed é a principal base de dados de referência na área da saúde. Da mesma forma, o Lilacs, que também é muito conhecido nessa área, pode combinar nossa pesquisa com outras nove bases de dados vinculadas a ela. Todas as buscas foram baseadas nos mesmos critérios. A estratégia empregada incluiu as seguintes palavras-chave (“Mesh Terms”) com os booleanos dispostos da seguinte forma: “tDCS” ou Transcranial Direct Current Stimulation” e “IL-1alfa” ou “IL-1Beta” ou “IL-6” ou “IL -8” ou “IL-17” ou “Fator de necrose tumoral alfa” ou “TNF-alfa”. Essas palavras-chave e booleanos foram selecionados por serem as palavras que devem constar no título ou resumo dos artigos. A busca encontrou 43 estudos na plataforma pubmed, 373 no Embase e 0 no Lilacs.

### **4.2 Seleção dos estudos**

A coleta e análise dos artigos ocorreu no período de 01/10/2020 a 10/12/2020. A busca e inclusão dos estudos nesta revisão foi realizada por dois pesquisadores de forma independente (LEG e INA), e não foram encontradas discrepâncias entre eles.

Inicialmente, foi verificada a duplicação de artigos por meio do gerenciamento da base de dados Microsoft Office Access 2013, onde foi observada a presença de quarenta artigos duplicados. Após essa etapa, os artigos selecionados foram avaliados separadamente pelos dois avaliadores apenas por meio do título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade, excluindo artigos irrelevantes ao objetivo da presente revisão. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, também pelos dois avaliadores individualmente para deliberação sobre sua inclusão. Em seguida, os pesquisadores extraíram os dados separadamente e, após a coleta, foi realizada

uma nova reunião de consenso para verificar o grau de concordância entre os autores. Se nenhum acordo foi alcançado entre os autores, um terceiro seria solicitado a chegar a um acordo. Como houve 100% de concordância entre os dois avaliadores, não foi necessário solicitar qualquer avaliação desse terceiro pesquisador.

#### **4.3 Critérios de Inclusão**

Todos os tipos de publicação, exceto literatura cinzenta, foram incluídos. Estão incluídos estudos publicados em todos os idiomas, realizados em animais e utilizando a técnica tDCS envolvendo citocinas, necessitando de pelo menos um pró-inflamatório presente em cada estudo. 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 na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias; c) estudos que incluam avaliação comportamental além de exames bioquímicos; d) qualquer duração do tratamento; e) diferentes correntes (catódicas, anódicas ou bimodais); e f) ativação do eletrodo sobre as áreas corticais.

#### **4.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos estudos que não atenderam aos critérios de inclusão, artigos que utilizaram outras técnicas de estimulação, artigos que avaliaram em humanos ou que consideraram apenas interleucinas anti-inflamatórias. Os estudos excluídos foram selecionados primeiro pelo título, depois pelo resumo e depois pelo texto completo.

#### **4.5 Resultado da pesquisa**

De acordo com uma estratégia de busca definida, 416 estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas foram identificados na primeira etapa. Quarenta foram excluídos por serem duplicatas. Dos 376 artigos restantes, 358 foram excluídos após análise do título e resumo na fase de exibição. Por fim, nove artigos foram excluídos após sua leitura completa. Os artigos foram excluídos por não atingirem os objetivos deste estudo, utilizarem outra eletroterapia, analisarem apenas citocinas anti-inflamatórias e estudos em humanos. Portanto, nove estudos foram selecionados na etapa de elegibilidade.

**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  $\alpha$  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 $\alpha$  : 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 P2Y<sub>12</sub> 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 $\alpha$  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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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.