

Neuromodulação não-invasiva: uma revisão narrativa sobre aplicabilidade clínica, acesso ao tratamento e direções futuras

Non-invasive brain stimulation: clinical applicability, access to treatment and future directions

Fernanda Moura Vargas Dias¹, Carolina Fiorin Anhoque¹, Fabiano Moura Dias¹,
Fernando Zanela da Silva Áreas^{1,2}

RESUMO

Introdução: A neuromodulação não invasiva (NmNI) abrange um conjunto de técnicas que modulam a atividade neuronal sem necessidade de cirurgia ou implantes. O interesse nessas técnicas vem crescendo, especialmente em relação à sua aplicabilidade e à translação de resultados de protocolos de pesquisa para a prática clínica. Com isso, surgem questões sobre a segurança dos procedimentos, seus efeitos fisiológicos e os mecanismos de ação cerebral. **Objetivo:** Discutir a aplicabilidade, os efeitos, as barreiras de acesso ao tratamento e explorar direções futuras para pesquisa e prática clínica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de opinião, com pesquisas nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* e *Web of Science*. **Discussão:** As técnicas de NmNI tendem a ser menos invasivas, mais seguras e acessíveis do que intervenções neurocirúrgicas, apresentando-se como uma alternativa às estratégias farmacológicas, com poucos efeitos colaterais. Aspectos como portabilidade, escalabilidade e custo-benefício, além do potencial para uso doméstico, devem ser considerados. Embora amplamente usadas em reabilitação, ainda é necessário padronizar os parâmetros de aplicação e ampliar o acesso a toda a população. **Conclusão:** As pesquisas futuras em NmNI devem focar na padronização de protocolos, no aprofundamento das bases neurobiológicas e na expansão para novos contextos clínicos. Uma vez que o acesso ao tratamento é limitado por barreiras financeiras, geográficas e educacionais, torna-se essencial a criação de políticas que garantam sua inclusão na saúde pública.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Estimulação do Nervo Vago; Reabilitação.

ABSTRACT

Introduction: Non-invasive neuromodulation (NmNI) encompasses a set of techniques that modulate neuronal activity without the need for surgery or implants. Interest in these techniques is growing, especially regarding their applicability and the translation of research protocol results into clinical practice. Consequently, questions arise about the safety of these procedures, their physiological effects, and the mechanisms of brain action. **Objective:** To discuss the applicability, effects, and barriers to treatment access and explore future directions for research and clinical practice. **Methods:** This is a narrative literature review that includes clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and opinion articles, with searches conducted in the *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* and *Web of Science* databases. **Discussion:** NmNI techniques tend to be less invasive, safer, and more accessible than neurosurgical interventions, providing an alternative to pharmacological strategies with few side effects. Aspects such as portability, scalability, cost-effectiveness, and potential for home use should be considered. Although widely used in rehabilitation, further standardization of application parameters and expanded access to the entire population are still needed. **Conclusion:** Future research in NmNI should focus on protocol standardization, deepening neurobiological foundations, and expanding to new clinical contexts. Treatment access is limited by financial, geographic, and educational barriers, making it essential to develop policies that ensure its inclusion in public healthcare.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Vagus Nerve Stimulation; Rehabilitation.

¹ Laboratório de Neuroreabilitação e Neuromodulação, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Baylor Scott and White Research Institute, Institute for Rehabilitation. Dallas/Texas, USA.

Correspondência

fernandamvargas@yahoo.com.br

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Fernanda Moura Vargas Dias, Carolina Fiorin Anhoque, Fabiano Moura Dias, Fernando Zanela da Silva Áreas.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

12/8/2023

Aprovado:

28/10/2024

ISSN:

8/4/2024

INTRODUÇÃO

A neuromodulação não-invasiva (NmNI) inclui um conjunto de técnicas que modulam a atividade do sistema nervoso sem a necessidade de cirurgia ou qualquer implante no corpo¹. Pode ser realizada por meio magnético, elétrico², ou por outras fontes de estimulação externa como laser³ e ultrassom⁴⁻⁵. Algumas das técnicas de neuromodulação não invasiva mais comuns incluem estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) ou *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS), estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) ou *transcranial direct current stimulation* (TDCS) e a estimulação transcutânea auricular vagal (tEAV) ou *transcutaneous auricular vagus nerve stimulation* (taVNS). A NmNI por corrente contínua direta ou por um campo magnético é realizada por equipamentos (geradores de voltagem) através de eletrodos e bobinas posicionadas no escalpo para modular áreas alvo do cérebro² e cerebelo⁶. Além disso, é possível realizar a neuromodulação em áreas específicas da medula espinal (Neuromodulação transespinal)⁴, nervos periféricos (Neuromodulação periférica)⁷ e nervos cranianos (neuromodulação vagal, neuromodulação trigeminal, neuromodulação vestibular etc.)⁸⁻¹¹.

Com os avanços tecnológicos nos equipamentos de avaliação por imagem foi possível ampliar as evidências e identificar efeitos fisiológicos produzidos pela NmNI¹². Um conjunto de modalidades de neuroimagem, incluindo ressonância magnética funcional infravermelho (fMRI)¹², eletroencefalograma (EEG)¹³, tomografia por emissão de pósitrons baseada em traçador radioativo¹⁴ e magnetoencefalografia¹⁵ são comumente utilizadas para detecção não invasiva de atividades cerebrais em condições clínicas específicas¹⁶. A associação das técnicas de neuroimagem como fNIRS e a aplicação da neuromodulação promete ser cada vez mais promissor e permite monitorar dinamicamente as respostas neuroplásticas durante a NmNI em termos de tempo e espaço. Isso torna possível avaliar, orientar e fornecer *feedback* sobre as respostas

cerebrais das intervenções com NmNI em tempo real, contribuindo para o aumento da precisão da estimulação e da individualização dos tratamentos da neuroreabilitação em curto e longo prazo^{17,12}. Além disso, a utilização da EMT, de pulso único ou pulso pareado, tem sido utilizada para avaliar a excitabilidade corticoespinal através da mensuração do potencial evocado motor (PEM). A mensuração do PEM tem fornecido pistas para interpretar como as redes neurais envolvidas na resposta motora funcionam em tarefas motoras ou em condições neurodegenerativas após estimulação magnética¹⁸⁻²⁰.

Embora existam várias modalidades de aplicação da NmNI, como estimulação utilizando Ultrassom e fotobiomodulação transcraniana, foram abordados no escopo deste texto a rEMT, a ETCC e a tEAV. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura existente sobre a aplicabilidade clínica da NmNI, discutir as barreiras de acesso ao tratamento e explorar direções futuras para pesquisa e prática clínica.

MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica, que incluiu ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de opinião publicados nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* e *Web of Science*.

Para busca utilizaram-se os termos de busca “neuromodulação não-invasiva”, “aplicabilidade clínica”, “acesso ao tratamento”, “estimulação transcraniana”, “estimulação auricular vagal” Estimulação magnética transcraniana”, “estimulação transcraniana por corrente contínua” e “direções futuras”, sem período definido de publicação.

Embora existam várias modalidades de aplicação da neuromodulação, como estimulação utilizando Ultrassom, fotobiomodulação transcraniana, foram abordados no escopo deste texto somente a rEMT, a ETCC e a tEAV. Os artigos incluídos deveriam estar publicados na íntegra, em português ou inglês. As informações selecionadas dos artigos foram subdivididas em seções:

"Efeitos fisiológicos e parâmetros", "Plasticidade e efeitos em longo prazo", "Evidências e condições clínicas beneficiadas pela NmNI", "Segurança e ética na Aplicação da NmNI", "Vantagens da NmNI", "Desvantagens da NmNI", "Acesso ao tratamento" e "Direções futuras".

Efeitos fisiológicos e parâmetros

A NmNI é capaz de modular a excitabilidade do sistema nervoso e induzir a plasticidade neural em modelos clínicos^{21,22} e pré-clínicos²³⁻²⁵. Quando administrada com intensidade e tempo suficiente sobre o escalpo, a corrente elétrica, seja direta ou induzida por um campo magnético, pode modular a excitabilidade neuronal^{20,22}. Como consequência da modificação da polaridade da membrana, são produzidos efeitos neurofisiológicos e comportamentais de conjuntos de neurônios corticais localizados diretamente abaixo da bobina ou eletrodos, bem como em regiões cerebrais próximas e remotas^{22,25-28}. Alterações funcionais relacionadas à plasticidade sináptica como a potenciação de longo prazo (PLP) e a depressão de longo prazo (DCP) são prováveis candidatas para as mudanças de excitabilidade após o fim da estimulação²⁶⁻²⁸.

Especificamente sobre a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua, sua ação no cérebro humano pode aumentar ou reduzir seletivamente a excitabilidade cerebral pelo uso de correntes elétricas anódicas e catódicas contínuas, de até 2 mA e o prolongamento desses efeitos pode perdurar após o fim da estimulação²². Em geral, a estimulação anódica do córtex motor aumenta a excitabilidade, enquanto a catódica diminui. Isso provavelmente acontece porque, como demonstrado em modelos animais, a estimulação anódica resulta na modulação para despolarização neuronal e aumento da excitabilidade neuronal, enquanto a estimulação catódica, resulta em modulação que favorece a hiperpolarização e inibição neuronal²⁵. Entretanto, a contribuição de uma hiperpolarização de interneurônios inibitórios de camadas superficiais do córtex cerebral, no caso de polarização anódica,

bem como de uma contribuição reversa desses neurônios no caso de estimulação catódica, não pode ser descartadas²².

No caso da EMT, para evocar atividade no cérebro humano, a corrente inicial normalmente precisa ser da ordem de 4–8 kA, o que induz uma corrente elétrica perpendicular à superfície da bobina de EMT da ordem de 7–15 mA/cm⁻²²⁰. A intensidade da corrente elétrica induzida por um campo magnético flutuante é proporcional à corrente original e atenuada com a distância pelos tecidos subjacentes como osso, tecidos, líquido cefalorraquidiano subdural e subaracnóideo, bem como por alterações na estrutura cortical em processos traumáticos ou degenerativos^{21,29}. A aplicação de um pulso de EMT sobre o córtex motor primário (M1) pode ativar o trato corticoespinal e os circuitos neurais associados e causar uma despolarização suficiente para ocasionar a contração no(s) músculo(s) representado(s) pela região cerebral estimulada²⁰. Em intensidades, frequências e padrões específicos de estimulação a EMT de pulsos repetidos pode ser utilizada para sondar, modular ou restaurar a atividade no cérebro²⁹. Os protocolos EMTr envolvem combinações de mais de dois pulsos ou *bursts* de estimulação administradas a uma frequência fixa de 0,5-20Hz, com ou sem interrupção, por intervalos sem estimulação, geralmente em protocolos de 20 a 40 min. Os protocolos EMTr considerados de alta frequência, acima de 5Hz, geralmente aumentam a excitabilidade cortical^{30,31}. Em contraste, a EMTr em frequências menores que 1 Hz, frequentemente diminuem a excitabilidade cortical^{32,33}. Outra modalidade de EMT é a estimulação theta burst (ETB) ou *theta burst stimulation* (TBS), que oferece um maior número de rajadas de estimulação em um período mais curto de tempo (<2 min) quando comparado a EMTr³⁴. Esta estimulação pode ser contínua (*continuous theta burst stimulation*, cTBS), descrita com efeito inibitório cortical, ou intermitente (*intermittent theta burst stimulation*, iTBS), que tem efeitos excitatórios^{35,36}.

A estimulação auricular do nervo vago pode ser realizada de forma transcutânea (eletrodos

auriculares específicos)³⁷ ou percutânea (agulhas)³⁸⁻³⁹ em regiões da orelha externa. A base anatômica da estimulação na orelha é a topografia do nervo vago que possui distribuição de suas fibras aferentes em locais da orelha externa, principalmente na concha cimba e no tragus^{40,41}. Nessas regiões da orelha são encontradas as ramificações do Ramo auricular do nervo vago, conforme descrito em estudos prévios em cadáveres humanos e estudos de imagem⁴⁰⁻⁴².

A estimulação auricular vagal é realizada mais comumente na orelha esquerda^{43,44}, com corrente alternada de baixa frequência, bifásica e pulsos simétricos. Outros arranjos como a aplicação bilateral simultânea e a corrente direta de baixa frequência, também são citados, mas em menor proporção¹¹. Estudo que avaliou o potencial evocado sensorial do vago (PESV) quando foram realizados estímulos na região do tragus mostraram que o PESV, em indivíduos saudáveis, é claro e reprodutível e provavelmente originário dos núcleos do nervo vago no tronco cerebral⁴⁵. Além disso, a avaliação com fMRI, após a estimulação do ramo auricular do nervo vago na região do tragus, produziu aumento significativo do sinal no giro pós-central contralateral, ínsula bilateral, córtex frontal, opérculo direito e cerebelo esquerdo. Desta forma, demonstrou-se que a estimulação transcutânea auricular do nervo vago pode influenciar as redes vagais aferentes⁴¹.

Os principais parâmetros de aplicação da tEAV são frequência, largura de pulso, intensidade e duração do tratamento⁴⁶. As modulações em frequências entre 1 e 30 Hz são apresentadas nos estudos com efeitos fisiológicos, mas a estimulação em 25 Hz é a mais utilizada^{11,37}. A largura de pulso parece modular a sensibilidade do paciente a corrente elétrica, logo quanto maior a largura de pulso, mais confortável é a percepção do indivíduo submetido à estimulação. A largura de pulso mais aplicada é 250 μ s, mas uma faixa de 250 μ s e 1000 μ s é descrita como potencialmente benéfica em diversas situações clínicas¹¹. A intensidade da estimulação é descrita como a amplitude do pulso elétrico. Os valores de intensidade variam entre os estudos, mas frequentemente es-

tão entre o limiar sensorial do indivíduo e abaixo do limiar de dor. Os valores podem variar de 0,5 a 50 mA, mas Gerges *et al.* demonstraram uma média de intensidade que não ultrapassou 6 mA, em 77% dos estudos que incluíram em sua pesquisa. Estudo recente em animais postulou que a amplitude da estimulação modula fortemente a magnitude da resposta do potencial evocado sensorial do vago, enquanto a largura do pulso tem um efeito modulatório moderado e a frequência quase não tem efeito modulatório na magnitude do potencial evocado⁴⁷. Entretanto, estudos em humanos devem ser realizados para extrapolação destes resultados.

A duração do tratamento e as combinações com técnicas de reabilitação são exploradas na literatura sem um consenso estabelecido. As aplicações podem acontecer antes do protocolo de reabilitação ou concomitante a ele, bem como estarem relacionadas a atividades diárias, como 20 min antes de dormir para insônia, ou antes de realizar as refeições, para dispepsia. Sessões com 20 a 30 min de duração, 1 vez ao dia são descritas³⁷. Entretanto, há protocolos que estabelecem a utilização por 4 horas diárias¹¹.

Plasticidade e efeitos em longo prazo

Uma única sessão de NmNI já é capaz de induzir efeitos fisiológicos na redução da dor lombar crônica³⁸. Em pacientes com lesão medular espinal incompleta, os efeitos da NmNI duraram 80 minutos após a estimulação⁴⁸. Um uso mais prolongado desta técnica e/ou sua combinação com outras estratégias foi hipotetizado para aumentar a recuperação motora voluntária em pacientes com LMEI e em outros distúrbios motores que afetam o trato corticoespinal⁴⁸. Estes efeitos são possíveis devido à plasticidade sináptica ocasionada pela NmNI, entre as projeções corticoespinais residuais e os motoneurônios espinais⁴⁸. Mas para que essas alterações se consolidem e se prolonguem por semanas ou meses é preciso repetição das sessões. Esse processo ocorre pela plasticidade cerebral que envolve a ativação de uma sequência de alterações químicas, enzimáti-

cas e na expressão de genes (epigenética)⁴⁹. Além de novas conexões sinápticas que permitem ao cérebro alterar a comunicação entre suas redes de neurônios interconectados para permitir a adaptação a mudanças ambientais, a lesões ou estímulos externos. Estudos indicam, por exemplo, que é necessário um protocolo de tratamento envolvendo pelo menos 20 a 30 sessões, realizadas diariamente, ao longo de várias semanas, para alcançar uma resposta terapêutica significativa e duradoura⁵⁰. Além disso, há evidências que sugerem que sessões de manutenção periódicas podem ser benéficas para prevenir recaídas e prolongar os benefícios terapêuticos⁵¹.

Os efeitos terapêuticos da NmNI são resultado da ativação de uma complexa cascata de eventos intracelulares. O receptor AMPA permeável ao cálcio (CP-AMPA), por exemplo, presente na membrana sináptica, tem um papel crítico na plasticidade. A transcrição de fatores de crescimento de novas sinapses pode contribuir para um aumento duradouro no número de receptores AMPA pós sinápticos⁴⁸. O CP-AMPA é fundamental para a manutenção de circuitos em um estado menos estável, permitindo a ocorrência da plasticidade. A plasticidade neural é uma qualidade adaptativa do sistema nervoso que gera traços de memória, formando novas conexões neurais⁵². No entanto, é importante enfatizar a variabilidade interindividual substancial de tais efeitos modulatórios da NmNI⁵³. Também é fundamental reconhecer que os efeitos variam dependendo do estado funcional do córtex no momento da estimulação^{54,55}.

Evidências e condições clínicas beneficiadas pela NmNI

Sobre a aplicabilidade em diferentes condições clínicas e o grau de evidência das técnicas de neuromodulação sabe-se que existem diretrizes sobre o uso terapêutico da EMT, com nível de evidência A ou B, que justificam a utilização dos protocolos de EMT para condições como depressão, dor, acidente vascular cerebral e esquizofrenia⁵⁶.

Em relação ao ETCC algumas das opções potenciais para a sua aplicação terapêutica incluem transtorno depressivo maior, esquizofrenia (especialmente alucinações verbais auditivas), fissura (em transtornos por uso de substâncias), transtorno obsessivo-compulsivo e comprometimento cognitivo leve. Outras condições psiquiátricas como Distúrbio de Ansiedade Generalizada, Síndrome de Tourette, Transtornos por uso de substâncias (intoxicação aguda), aumento da motivação, prevenção de recaídas (exceto álcool e fumo) e os distúrbios do neurodesenvolvimento, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e síndrome do espectro autista, ainda apresentam evidências ausentes ou inconclusivas em ensaios clínicos randomizados (ECR)⁵⁷. Além disso, as evidências atuais não permitem fazer qualquer recomendação de Nível A (eficácia definitiva) para qualquer indicação de ETCC. Mas, se por um lado, a recomendação de nível B (eficácia provável) é proposta para: fibromialgia, episódio depressivo maior sem resistência a medicamentos, dependência/fissura⁵⁸. Por outro lado, a recomendação do Nível B (provável ineficácia) é conferida à ausência de efeitos clínicos no zumbido e em episódio depressivo maior resistente a medicamentos, dependente do arranjo dos eletrodos e sítio de aplicação específicos. Além disso, a recomendação de nível C (possível eficácia) é proposta para ETCC na dor neuropática crônica de membros inferiores secundária a lesão medular⁵⁸.

Há também consenso internacional para padronização das pesquisas sobre estimulação auricular vagal⁴⁶, sem suporte de grau de evidência para condições clínicas específicas. Embora os estudos indiquem que a tVNS tem potencial para tratar uma ampla gama de condições clínicas como Epilepsia, Depressão, Síndrome do Espectro Autista, Dispepsia, Diabetes tipo II, TDAH, Enxaqueca, Disfunção oromotora em recém-nascidos, disfunção cognitiva e Zumbido^{11,59,60}, há desafios para a comprovação dos seus efeitos por causa da ampla variedade de parâmetros utilizados. Ainda assim, o domínio das aplicações terapêuticas do tVNS cresce rapidamente e inclui

epilepsias refratárias a medicamentos, Parkinson, dores crônicas, incluindo doenças reumáticas, insuficiência cardíaca, doenças inflamatórias gastrointestinais e muito mais^{61,39,62,37}.

Segurança e ética na Aplicação da NmNI

Entre as técnicas de neuromodulação, a EMT possui critérios de segurança mais bem estabelecidos na literatura. Eles foram suportados pelas recomendações da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN) após a conferência Siena (Itália) em março de 2008, que atualizou as diretrizes de segurança para a aplicação da estimulação magnética transcraniana em ambientes clínicos e de pesquisa. Essas recomendações foram publicadas no estudo de Rossi *et al.*⁶³ e atualizadas nos aspectos do treinamento, questões éticas e regulatórias por Rossi *et al.*⁶⁴. A IFCN propôs critérios rigorosos para garantir a segurança do uso da EMT. Eles envolvem a observância quanto ao quadro prévio de epilepsia e convulsão no paciente ou em familiares, casos de perda de consciência, uso de implantes metálicos, tais como marcapasso cardíaco ou implante coclear, gravidez e uso de substâncias psicoativas. Estes aspectos não necessariamente contraindicam o uso da EMT, mas exigem avaliação cuidadosa e adoção de medidas adicionais de precaução. Desta maneira, pacientes com histórico de epilepsia devem ser avaliados mais rigorosamente, além da intensidade e frequência da estimulação serem ajustadas para minimizar o risco de convulsões^{65,66}. Da mesma forma, indivíduos com implantes metálicos próximos à área de estimulação devem ser cuidadosamente monitorados para evitar possíveis interferências ou deslocamentos dos dispositivos⁶⁷. Pacientes que estão grávidas ou que utilizam substâncias psicoativas podem requerer ajustes específicos no protocolo de tratamento. O uso de substâncias como antidepressivos ou antipsicóticos pode alterar a resposta cerebral à EMT, sendo necessário um acompanhamento próximo e, em alguns casos, a modificação temporária do regime de medicação, sob supervisão médica^{65,66}.

Além desses aspectos, é necessário observar que a segurança também depende de ajuste cuidadoso de vários parâmetros de estimulação da EMT. A combinação da frequência, duração dos trens de pulso, intervalos entre os trens e intensidade são determinantes para evitar efeitos adversos e maximizar os benefícios terapêuticos. Neste sentido, Rossi *et al.*⁶³ propõem uma tabela de referência com limites máximos de duração de trens de pulso para aplicação de EMTr, ajustados à frequência e a intensidade do estímulo em áreas motoras e não motoras.

Em relação à estimulação auricular vagal, estudos demonstram que ela é segura para a prática clínica e bem tolerada pelos pacientes^{68,69}. Quando citados, os efeitos colaterais mais comuns são irritação cutânea local devido à colocação do eletrodo, dor local, formigamento na face, dor de cabeça e nasofaringite. Outros efeitos colaterais menos comuns, observados em <1% da população, incluíram problemas gastrointestinais, como náusea ou vômito, palpitações cardíacas, queda facial, tontura e rouquidão vocal^{69,70}. Não há relação causal entre estimulação auricular vagal e eventos adversos graves ou episódios de bradicardia⁶⁹.

Os dados relacionados às diretrizes de segurança, éticas, legais, regulatórias e de aplicação da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua foram acordados em uma conferência realizada em Göttingen, na Alemanha, em setembro de 2016 e foram publicados, em 2017, por Antal *et al.* Os participantes do evento eram especialistas clínicos e de pesquisa em neurofisiologia, neurologia, neurociência cognitiva e psiquiatria, além de representantes de fabricantes de equipamentos de estimulação elétrica transcraniana.

A ETCC não possui evento adverso sério relatado nos estudos com indivíduos saudáveis, pacientes neurológicos e psiquiátricos. Eventos adversos moderados, são raros e incluem queimaduras na pele devido ao contato eletrodo-pele. Muito raramente, a mania ou hipomania foram induzidas em pacientes com depressão, mas uma relação causal é difícil de provar devido à baixa taxa de incidência. Os efeitos adversos leves in-

cluem dor de cabeça e fadiga após estimulação, bem como sensações de formigamento e queimação que ocorrem durante a estimulação. Intervenções combinadas com co-aplicação de medicamentos e medições eletrofisiológicas ou com neuroimagem, não foram associadas a outros problemas de segurança. A segurança da ETCC de baixa intensidade é definida para uma estimulação <4 mA até 60 min de duração por dia. Estudos em animais e evidências de modelagem indicam que a lesão cerebral só ocorre em densidades de corrente de 6,3–13 A/m² que estão em uma ordem de magnitude muito acima daquelas utilizadas para o tratamento com ETCC em humanos. Não é recomendada a utilização de água de torneira e eletrodos de borracha, envoltos em esponjas, devem ser embebidos em solução salina. Recomendações de utilização de solução salina. não é recomendado raspar o couro cabeludo ou colocar os eletrodos sobre a pele irregular (cicatrizes) ou com ferimentos. Os participantes devem ser instruídos, durante o tratamento, a relatar desconforto imediatamente⁷¹.

O zelo pelas questões éticas e procedimentais deve fazer parte de qualquer abordagem de tratamento clínico e protocolo de pesquisa que utilize NmNI. É mandatório utilizar termos de consentimento livre e esclarecido com informações em relação ao procedimento, riscos e/ou qualquer possível desconforto associado com o tratamento, em uma linguagem acessível. Além disso, tanto para protocolos clínicos ambulatoriais como para protocolos de pesquisa científica, o risco-benefício deve ser considerado. Faz-se necessário realizar uma análise cuidadosa dos benefícios potenciais das técnicas de NmNI que precisam demonstrar superioridade aos possíveis riscos^{66,71}.

Vantagens da NmNI

Por não requererem cirurgia, as técnicas de NmNI tendem a ser menos invasivas, mais seguras e mais acessíveis em comparação com aquelas que exigem intervenções neurocirúrgicas. Além disso, são uma alternativa de tratamento às estra-

tégias farmacológicas porque não ocasionam dependência e apresentam poucos relatos de efeitos colaterais, sendo os relatados categorizados como de baixo risco^{69,72,73}. Desta maneira, a NmNI torna-se uma opção segura e atrativa. No geral, as técnicas de NmNI já ultrapassaram a fase das pesquisas pré-clínicas para muitas condições de saúde e os estudos controlados randomizados já estão produzindo conhecimento acerca de alguns desfechos. Já é possível encontrar revisões sistemáticas sobre a aplicabilidade clínica da ETCC, EMT e tEAV⁷³⁻⁷⁶.

Embora já existam evidências científicas para algumas condições clínicas, alguns questionamentos sobre os efeitos fisiológicos e as vias de atuação da NmNI no cérebro ainda permanecem. Por isso, há necessidade de pesquisas para averiguar a eficácia e eficiência do tratamento com NmNI, Pesquisas sobre tolerabilidade e efeitos colaterais relatados também se somam para embasar a segurança das aplicações⁷³.

A facilidade de administração e o desenvolvimento de equipamentos de NmNI traz à tona a discussão sobre a portabilidade, escalabilidade, custo-benefício, bem como potencial para aplicações domésticas⁷⁷. Estas discussões tornam a NmNI uma opção terapêutica promissora em psiquiatria e outras condições clínicas^{57,1}. Majoritariamente, observa-se ainda que a NmNI é adjuvante ao processo reabilitador do paciente⁷⁸.

Desvantagens da NmNI

O uso de NmNI no Brasil ainda é dependente de acesso e regulação do sistema de saúde. Os equipamentos são relativamente de alto custo e há necessidade de capacitação técnica para sua utilização⁵⁸. As formações e cursos oferecidos para o treinamento dos profissionais da saúde são ofertadas, ainda de forma restrita, e são caras. O uso doméstico pelo paciente ainda não é uma realidade no Brasil. Embora em países mais desenvolvidos, estudos sobre segurança e viabilidade já tenham sido realizados, faltam estudos sobre preocupações éticas e legais em relação ao potencial uso indevido, inadvertido ou uso exces-

sivo da neuromodulação não invasiva. O uso de protocolos clínicos sem o rigor científico e sem treinamento pode produzir efeitos negativos e até mesmo falsos-positivos, sendo potencialmente danoso ao paciente.

Acesso ao tratamento com NmNI

Apesar do crescente desenvolvimento científico e evidências do uso neuromodulação não-invasiva em diversas condições clínicas, no Brasil ainda não é possível o acesso universal.

O sistema único de saúde (SUS) não prevê a NmNI no rol de procedimentos, ficando o paciente restrito aos profissionais e serviços privados de saúde. Ainda sob esta ótica de acessibilidade, é preciso encarar os desafios do Brasil, um país com território vasto e com grandes discrepâncias socioeconômicas. Alguns poucos centros de pesquisa clínica que oferecem tratamento se concentram em regiões e Estados específicos da Federação, de forma ainda pontual.

Entretanto, há movimento intenso para que a neuromodulação não-invasiva seja incorporada, como um conjunto de técnicas reabilitadoras, a toda população pelo sistema de saúde público e suplementar. Está em tramitação no Senado Federal Brasileiro o Projeto de Lei número 5376/2023 que dispõe sobre a inclusão do procedimento no rol do Sistema único de Saúde. O PL é fruto de um trabalho intensivo de profissionais e serviços de neuromodulação para democratização e universalização do acesso ao tratamento ao paciente usuário do SUS.

Embora o SUS e a saúde suplementar ainda não congreguem o uso de NmNI, o desenvolvimento de pesquisa clínica pode ser um caminho de acesso sem custos diretos ao paciente, considerando que proporcionam aos voluntários incluídos nos protocolos de estudo, abordagem e uso terapêutico de NmNI. Entretanto, os atendimentos ficam restritos aos desenhos metodológicos investigados.

O uso da NmNI somente pode ser realizado por profissionais da saúde que apresentem normativas e regulamentação dos seus conselhos pro-

fissionais a saber: Medicina (Resolução nº 1.986, de 2012); Fisioterapia (Resolução nº 434/20213 e Acórdão 378/2014, ambos do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional - COFFITO); Fonoaudiologia (Resolução nº 543/2019 atualizada pela 650/2022 e 662/2022 do Conselho Federal de Fonoaudiologia - CFFa). A enfermagem possui os pareceres técnicos 10/2018 COREN-DF, 0025/2019 COREN-SP, 001/2019 COREN-PE, 034/2020 COREN-GO e que necessitam ainda de ato regulatório por resolução.

É notório o movimento atual escalonado tanto por profissionais e serviços de saúde, quanto pelos órgãos públicos e autarquias regulamentadoras para que o paciente tenha possibilidade de tratar sua condição clínica com NmNI de forma moderna, segura e eficiente.

Direções futuras

O futuro da abordagem em neuromodulação não-invasiva já está acontecendo. Pesquisas clínicas robustas, com metodologias pragmáticas e individualizadas, randomizadas e cegas, além das meta-análises são publicadas em periódicos de grande impacto e relevância na área da saúde. Ainda, o uso de biomarcadores permite compreensão de alterações mais sutis, ainda pré-clínicas, com informações importantes para padronização de protocolos de estimulação (dose e alvo) a serem aplicadas⁷⁹.

Do ponto de vista clínico, o uso associado de neuroimagens, neuronavegação e de técnicas podem facilitar achar o alvo correto e obter maior precisão da abordagem no cérebro. Estudos futuros podem aplicar a NmNI em conjunto com outras abordagens, como NmNI-EEG, considerando que a combinação pode explorar o estado dinâmico das redes neuronais dentro da região estimulada e de áreas interconectadas.

É preciso dizer que em humanos a resposta ao NmNI é influenciada pelos fatores intra e interindividuais da variabilidade da excitabilidade cortical. É provável que o mesmo padrão de estimulação possa desencadear efeitos diferentes em diferentes em diferentes sujeitos,

provavelmente também dependendo do estado de repouso fisiológico dos neurônios corticais no momento da estimulação. Por isso, o uso das técnicas deve sempre ser baseadas em evidências científicas quer seja no ambiente assistencial clínico-terapêutico ou no ambiente científico de testagem de protocolos clínicos

CONCLUSÃO

Esta revisão narrativa da literatura sobre a neuromodulação não-invasiva destaca a complexidade e a multifuncionalidade das intervenções que têm mostrado um potencial significativo na prática clínica. Ao organizar as informações em seções específicas, foi possível elaborar um panorama abrangente dos efeitos fisiológicos, parâmetros de aplicação, plasticidade cerebral e os resultados em longo prazo, evidenciando a capacidade da NmNI em induzir modificações funcionais relevantes ao longo do tempo.

As evidências de eficácia em diversas condições clínicas, como depressão, ansiedade, dor crônica e reabilitação pós-acidente vascular cerebral, reforçam a utilidade das técnicas de NmNI como uma alternativa terapêutica promissora. No entanto, questões relacionadas à segurança e à ética em sua aplicação não podem ser negligenciadas. As práticas devem ser realizadas sob rigorosos critérios para garantir o bem-estar dos pacientes e a validade científica dos resultados.

Entre as vantagens da NmNI, destacam-se sua natureza não invasiva e baixa taxa de complicações, tornando-a atraente para pacientes que buscam intervenções menos agressivas. Contudo, as desvantagens, como a variabilidade nos protocolos de tratamento e a necessidade de formação específica para os profissionais, indicam que ainda há desafios a serem enfrentados para sua ampla aceitação e aplicação clínica.

O acesso ao tratamento é uma questão preocupante, uma vez que barreiras financeiras, geográficas e educacionais podem limitar a disponibilidade da NmNI, impactando seu potencial de impacto positivo em diferentes populações. Por-

tanto, é fundamental promover políticas de saúde que garantam a inclusão dessas intervenções na saúde pública brasileira.

Finalmente, as direções futuras para a pesquisa em NmNI devem focar na padronização de protocolos, na ampliação do conhecimento sobre as bases neurobiológicas das intervenções e na exploração de novos contextos clínicos. A continuidade do desenvolvimento e da validação das técnicas de neuromodulação não-invasiva poderá não apenas aumentar sua aplicabilidade, mas também consolidar seu lugar como uma ferramenta essencial na atenção à saúde, contribuindo significativamente para o tratamento de várias condições clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Kesikburun S. Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2022 Mar 1;68(1):1-8. doi: 10.5606/tftrd.2022.10608. PMID: 35949977; PMCID: PMC9305642.
2. Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M. Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods.* 2013 Oct 15;219(2):297-311. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.07.016. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23954780; PMCID: PMC3833074.
3. Salehpour F, Majdi A, Pazhuhi M, Ghasemi F, Khademi M, Pashazadeh F, et al. Transcranial photobiomodulation improves cognitive performance in young healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Oct;37(10):635-643. doi: 10.1089/photob.2019.4673. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31549906; PMCID: PMC6818490.
4. Zhang J, Wang M, Alam M, Zheng YP, Ye F, Hu X. Effects of non-invasive cervical spinal cord neuromodulation by trans-spinal electrical stimulation on cortico-muscular descending patterns in upper extremity of chronic stroke. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024 Mar 21;12:1372158. doi: 10.3389/fbioe.2024.1372158. PMID: 38576448; PMCID: PMC10991759.
5. Beisteiner R, Lozano A, Di Lazzaro V, George MS, Hallett M. Clinical recommendations for non-invasive ultrasound neuromodulation. *Brain Stimul.* 2024 Jul-Aug;17(4):890-895. doi: 10.1016/j.brs.2024.07.013. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39084519.
6. Miterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, Bradnam LV, Cheng MY, Cooperrider J, et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum. *Cerebellum.* 2019 Dec;18(6):1064-1097. doi: 10.1007/s12311-019-01041-5. PMID: 31165428; PMCID: PMC6867990.

7. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015 Jun;126(6):1071-1107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25797650; PMCID: PMC6350257.
8. Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, et al. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: a concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimul.* 2018 May-Jun;11(3):492-500. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.009. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29361441; PMCID: PMC6487660.
9. McGeoch PD. Can vestibular stimulation be used to treat obesity?: Vestibular stimulation targeting the otoliths could rebalance energy homeostasis to trigger a leaner body habitus and thus treat metabolic syndrome. *Bioessays.* 2019 Feb;41(2). doi: 10.1002/bies.201800197. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30614540.
10. Garcia-Isidoro S, Castellanos-Sanchez VO, Iglesias-Lopez E, Perpiña-Martinez S. Invasive and non-invasive electrical neuromodulation in trigeminal nerve neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(3):320-333. doi: 10.2174/1570159X18666200729091314. PMID: 32727329; PMCID: PMC8033962.
11. Gerges ANH, Williams EER, Hillier S, Uy J, Hamilton T, Chamberlain S, et al. Clinical application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a scoping review. *Disabil Rehabil.* 2024 Feb 16:1-31. doi: 10.1080/09638288.2024.2313123. Epub ahead of print. PMID: 38362860.
12. Huo C, Xu G, Xie H, Chen T, Shao G, Wang J, et al. Functional near-infrared spectroscopy in non-invasive neuromodulation. *Neural Regen Res.* 2024 Jul 1;19(7):1517-1522. doi: 10.4103/1673-5374.387970. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051894; PMCID: PMC10883499.
13. Cruciani A, Mancuso M, Sveva V, Maccarrone D, Todisco A, Motolese F, et al. Using TMS-EEG to assess the effects of neuromodulation techniques: a narrative review. *Front Hum Neurosci.* 2023 Aug 14;17:1247104. doi: 10.3389/fnhum.2023.1247104. PMID: 37645690; PMCID: PMC10461063.
14. Haider A, Elghazawy NH, Dawoud A, Gebhard C, Wichmann T, Sippl W, et al. Translational molecular imaging and drug development in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Feb 10;18(1):11. doi: 10.1186/s13024-023-00600-z. PMID: 36759912; PMCID: PMC9912681.
15. D'Arcy RCN, Greene T, Greene D, Frehlick Z, Fickling SD, Campbell N, et al. Portable neuromodulation induces neuroplasticity to re-activate motor function recovery from brain injury: a high-density MEG case study. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 Dec 1;17(1):158. doi: 10.1186/s12984-020-00772-5. PMID: 33261623; PMCID: PMC7708191.
16. Khan MNA, Ghafoor U, Yoo HR, Hong KS. Acupuncture enhances brain function in patients with mild cognitive impairment: evidence from a functional-near infrared spectroscopy study. *Neural Regen Res.* 2022 Aug;17(8):1850-1856. doi: 10.4103/1673-5374.332150. PMID: 35017448; PMCID: PMC8820726.
17. McKendrick R, Parasuraman R, Ayaz H. Wearable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial direct current stimulation (tDCS): expanding vistas for neurocognitive augmentation. *Front Syst Neurosci.* 2015 Mar 9;9:27. doi: 10.3389/fnsys.2015.00027. PMID: 25805976; PMCID: PMC4353303.
18. Vucic S, Stanley Chen KH, Kiernan MC, Hallett M, Benninger DH, Di Lazzaro V, et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2023 Jun;150:131-175. doi: 10.1016/j.clinph.2023.03.010. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37068329; PMCID: PMC10192339.
19. Spampinato DA, Ibanez J, Rocchi L, Rothwell J. Motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation: interpreting a simple measure of a complex system. *J Physiol.* 2023 Jul;601(14):2827-2851. doi: 10.1113/JP281885. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37254441; PMCID: PMC10952180.
20. Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Jan;48(1):191-208. doi: 10.1038/s41386-022-01453-8. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198876; PMCID: PMC9700722.
21. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:527-65. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100. PMID: 17444810.
22. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000 Sep 15;527(Pt 3):633-9. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x. PMID: 10990547; PMCID: PMC2270099.
23. Areas FZS, Areas GPT, Moll Neto R. Giovanni Aldini and his contributions to non-invasive brain stimulation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(11).
24. Creutzfeld OD, Fromm GH, Kapp H. Influência das correntes CC transcorticais na atividade neuronal cortical. *Neurol Exp.* 1962;5:436-52.
25. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. Ação de breves correntes polarizadoras no córtex cerebral do rato: Durante o fluxo de corrente e na produção de efeitos posteriores duradouros. *J Physiol.* 1964;172:369-82.
26. Artola A, Brocher S, Singer W. Diferentes limiares dependentes de voltagem para induzir depressão de longo prazo e potenciação de longo prazo em fatias do córtex visual de ratos. *Nature.* 1990;347:69-72.
27. Moriwaki A. Correntes polarizadoras aumentam o acúmulo de AMP cíclico induzido por noradrenalina no córtex cerebral de ratos. *Brain Res.* 1991;544:248-52.
28. Malenka RC, Nicoll RA. Potenciação de longo prazo – uma década de progresso? *Science.* 1999;285:1870-4.

29. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*. 2009 Oct;45(9):1025-34. doi: 10.1016/j.cortex.2008.10.002. PMID: 19027896; PMCID: PMC3417820.
30. Peinemann A, Lehner C, Mentschel C, Munchau A, Conrad B, Siebner HR. Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett*. 2000;296:21-4.
31. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133:425-30.
32. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallert M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398-403.
33. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol*. 2011 May;105(5):2150-6. doi: 10.1152/jn.00781.2010. PMID: 21346213.
34. Kirkovski M, Donaldson PH, Do M, Speranza BE, Albein-Urios N, Oberman LM, Enticott PG. A systematic review of the neurobiological effects of theta-burst stimulation (TBS) as measured using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Brain Struct Funct*. 2023 May;228(3-4):717-49. doi: 10.1007/s00429-023-02634-x. PMID: 37072625; PMCID: PMC10113132.
35. Park JH. Reliability of theta burst stimulation as a neuromodulation tool. *J Neurophysiol*. 2022 Jun 1;127(6):1532-4. doi: 10.1152/jn.00507.2021. PMID: 35544758.
36. Qiu S, Wang S, Peng W, Yi W, Zhang C, Zhang J, He H. Continuous theta-burst stimulation modulates resting-state EEG microstates in healthy subjects. *Cogn Neurodyn*. 2022 Jun;16(3):621-31. doi: 10.1007/s11571-021-09726-6. PMID: 35603056; PMCID: PMC9120322.
37. Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, Gruber E, Kahn AT, Manett AJ, Short B, Badran BW. A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2021 Jul 13;15:709436. doi: 10.3389/fnins.2021.709436. PMID: 34326720; PMCID: PMC8313807.
38. Jiang N, Wei J, Li G, Wei B, Zhu FF, Hu Y. Effect of dry-electrode-based transcranial direct current stimulation on chronic low back pain and low back muscle activities: A double-blind sham-controlled study. *Restor Neurol Neurosci*. 2020;38(1):41-54. doi: 10.3233/RNN-190922. PMID: 31683491.
39. Goggins E, Mitani S, Tanaka S. Clinical perspectives on vagus nerve stimulation: present and future. *Clin Sci (Lond)*. 2022 May 13;136(9):695-709. doi: 10.1042/CS20210507. PMID: 35536161; PMCID: PMC9093220.
40. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat*. 2020 Apr;236(4):588-611. doi: 10.1111/joa.13122. PMID: 31742681; PMCID: PMC7083568.
41. Badran BW, Brown JC, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, et al. Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). *Brain Stimul*. 2018 Jul-Aug;11(4):947-8. doi: 10.1016/j.brs.2018.06.003. PMID: 29895444; PMCID: PMC6607436.
42. Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*. 2002 Jan;15(1):35-7. doi: 10.1002/ca.1089. PMID: 11835542.
43. Kreisberg E, Esmaeilpour Z, Adair D, Khadka N, Datta A, Badran BW, et al. High-resolution computational modeling of the current flow in the outer ear during transcutaneous auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS). *Brain Stimul*. 2021 Nov-Dec;14(6):1419-30. doi: 10.1016/j.brs.2021.09.001. PMID: 34517143; PMCID: PMC8608747.
44. Peng X, Baker-Vogel B, Sarhan M, Short EB, Zhu W, Liu H, et al. Left or right ear? A neuroimaging study using combined taVNS/fMRI to understand the interaction between ear stimulation target and lesion location in chronic stroke. *Brain Stimul*. 2023 Jul-Aug;16(4):1144-53. doi: 10.1016/j.brs.2023.07.050. PMID: 37517466.
45. Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, Ehrlis AC, Wagener A, Scheuerpflug P, et al. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 Dec;110(12):1437-43. doi: 10.1007/s00702-003-0087-6. PMID: 14666414.
46. Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, Gourine AV, Gharaabghi A, Hasan A, et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Front Hum Neurosci*. 2021 Mar 23;14:568051. doi: 10.3389/fnhum.2020.568051. PMID: 33854421; PMCID: PMC8040977.
47. RoaFiore L, Meyer T, Peixoto T, Irazoqui P. Label-Free Functional Imaging of Vagus Nerve Stimulation-Evoked Potentials at the Cortical Surface. *Res Sq [Preprint]*. 2024 May 2.3.rs-4295137. doi: 10.21203/rs.3.rs-4295137/v1. Update in: *NPJ Biosens*. 2024;1(1):11. doi: 10.1038/s44328-024-00012-z. PMID: 38746403; PMCID: PMC11092866.
48. Bunday KL, Perez MA. Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission. *Curr Biol*. 2012 Dec 18;22(24):2355-61. doi: 10.1016/j.cub.2012.10.046. PMID: 23200989; PMCID: PMC3742448.
49. Brown JC, Higgins ES, George MS. Synaptic Plasticity 101: The Story of the AMPA Receptor for the Brain Stimulation Practitioner. *Neuromodulation*. 2022 Dec;25(8):1289-98. doi: 10.1016/j.neurom.2021.09.003. PMID: 35088731; PMCID: PMC10479373.
50. George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Terapia diária de estimulação magnética transfrontal esquerda para transtorno depres-

- sivo maior: um ensaio randomizado controlado por sham. *Psiquiatria Arch Gen.* 2010;67(5):507-16.
51. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, et al. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2012;29(10):883-90.
 52. Appelbaum LG, Shenasa MA, Stolz L, Daskalakis Z. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Jan;48(1):113-20. doi: 10.1038/s41386-022-01370-w. PMID: 35810199; PMCID: PMC9700665.
 53. Corp DT, Bereznicki HGK, Clark GM, Youssef GJ, Fried PJ, Jannati A, et al. Large-scale analysis of interindividual variability in single and paired-pulse TMS data. *Clin Neurophysiol.* 2021 Oct;132(10):2639-53. doi: 10.1016/j.clinph.2021.06.014. PMID: 34344609.
 54. Shin SS, Pelled G. Novel Neuromodulation Techniques to Assess Interhemispheric Communication in Neural Injury and Neurodegenerative Diseases. *Front Neural Circuits.* 2017 Mar 9;11:15. doi: 10.3389/fncir.2017.00015. PMID: 28337129; PMCID: PMC5343068.
 55. Bandeira ID, Lins-Silva DH, Barouh JL, Faria-Guimarães D, Dorea-Bandeira I, Souza LS, et al. Neuroplasticity and non-invasive brain stimulation in the developing brain. *Prog Brain Res.* 2021;264:57-89. doi: 10.1016/bs.pbr.2021.04.003. PMID: 34167665.
 56. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
 57. Sreeraj VS, Arumugham SS, Venkatasubramanian G. Clinical Practice Guidelines for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. *Indian J Psychiatry.* 2023 Feb;65(2):289-96. doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_496_22. PMID: 37063621; PMCID: PMC10096202.
 58. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087. PMID: 27866120.
 59. Shi X, Zhao L, Luo H, Deng H, Wang X, Ren G, et al. Transcutaneous Auricular Vagal Nerve Stimulation Is Effective for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* 2024 Mar 1;119(3):521-31. doi: 10.14309/ajg.0000000000002548. PMID: 37787432.
 60. Okdahl T, Kufaiishi H, Kornum D, Bertoli D, Krogh K, Knop K, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation has no anti-inflammatory effect in diabetes. *Sci Rep.* 2024 Sep 9;14(1):21042. doi: 10.1038/s41598-024-72139-y. PMID: 39251831; PMCID: PMC11385211.
 61. Jiang Y, Cao Z, Ma H, Wang G, Wang X, Wang Z, et al. Auricular vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effects and immune regulatory function in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Neurochem Res.* 2018;43:2155-64. doi: 10.1007/s11064-018-2639-z.
 62. Caravaca AS, Gallina AL, Tarnawski L, Shavva VS, Colas RA, Dalli J, et al. Vagus nerve stimulation promotes resolution of inflammation by a mechanism that involves Alox15 and requires the $\alpha 7$ nAChR subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 May 31;119(22). doi: 10.1073/pnas.2023285119. PMID: 35622894; PMCID: PMC9295760.
 63. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec;120(12):2008-39. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
 64. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269-306. doi: 10.1016/j.clinph.2020.12.003. PMID: 33414004.
 65. Najib U, Horvath JC. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. In: Rotenberg A, Horvath J, Pascual-Leone A, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation.* Neuromethods, vol 89. New York: Humana Press; 2014.
 66. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics.* 2011 Mar;37(3):137-43. doi: 10.1136/jme.2010.039966. PMID: 21106996.
 67. Kumar R, Chen R, Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord.* 1999;14(1):157-8. doi: 10.1002/1531-8257(199901)14:1<157::aid-mds1014>3.0.co;2-4. PMID: 9918342.
 68. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, et al. Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimul.* 2018 Nov-Dec;11(6):1225-38. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.010. PMID: 30217648.
 69. Kim AY, Marduy A, de Melo PS, Gianlorenco AC, Kim CK, Choi H, et al. Safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 21;12(1):22055. doi: 10.1038/s41598-022-25864-1. PMID: 36543841; PMCID: PMC9772204.
 70. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameleva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front*

- Neurosci. 2020 Apr 28;14:284. doi: 10.3389/fnins.2020.00284. PMID: 32410932; PMCID: PMC7199464.
71. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017 Sep;128(9):1774-809. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001. PMID: 28709880; PMCID: PMC5985830.
 72. Zis P, Shafiqe F, Hadjivassiliou M, Blackburn D, Venneri A, Iliodromiti S, et al. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation.* 2020 Apr;23(3):291-300. doi: 10.1111/ner.12946. PMID: 30896060.
 73. Salehinejad MA, Ghanavati E, Glinski B, Hallajian AH, Azarkolah A. A systematic review of randomized controlled trials on efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major neurodevelopmental disorders: ADHD, autism, and dyslexia. *Brain Behav.* 2022 Sep;12(9). doi: 10.1002/brb3.2724. PMID: 35938945; PMCID: PMC9480913.
 74. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, Baeken C, Bonci A, Campanella S, et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Sep;104:118-40. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.007. PMID: 31271802; PMCID: PMC7293143.
 75. Tan C, Qiao M, Ma Y, Luo Y, Fang J, Yang Y. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in the treatment of depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2023 Sep 15;337:37-49. doi: 10.1016/j.jad.2023.05.048. PMID: 37230264.
 76. Costa V, Gianlorenzo AC, Andrade ME, Camargo L, Menacho M, Arias Avila M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation effects on chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2024 Aug 7;9(5). doi: 10.1097/PR9.0000000000001171. PMID: 39131814; PMCID: PMC11309651.
 77. Isaacson SH, Peckham E, Tse W, Waln O, Way C, Petrossian MT, et al. Prospective Home-use Study on Non-invasive Neuromodulation Therapy for Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020 Aug 14;10:29. doi: 10.5334/tohm.59. PMID: 32864188; PMCID: PMC7427656.
 78. Corrêa FI, Carneiro Costa G, Leite Souza P, Marduy A, Parente J, Ferreira da Cruz S, et al. Additive effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in combination with multicomponent training on elderly physical function capacity: a randomized, triple blind, controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2023 Nov 2;39(11):2352-65. doi: 10.1080/09593985.2022.2081638. PMID: 35619246.
 79. Mussigmann T, Bardel B, Lefaucheur JP. Resting-state electroencephalography (EEG) biomarkers of chronic neuropathic pain: A systematic review. *Neuroimage.* 2022 Sep;258:119351. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119351. PMID: 35659993.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Blima Fux.

Endereço para correspondência

Av. Mal. Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29047-105.