

**ESTIMULAÇÃO DO NERVO  
VAGO COMO ESTRATÉGIA  
DE NEUROMODULAÇÃO:  
BASES ANATÔMICAS,  
MECANISMOS  
NEUROIMUNES E  
APLICAÇÕES CLÍNICAS**

**VAGUS NERVE STIMULATION AS A NEUROMODULATION STRATEGY:  
ANATOMICAL BASES, NEUROIMMUNE MECHANISMS, AND CLINICAL  
APPLICATIONS**

Ciências da Saúde • 01/05/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/777436006](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/777436006)

---

Grasiella Caroline de Oliveira<sup>1</sup>

Paulo Henrique Alves Peixoto<sup>2</sup>

Márcio Peixoto dos Santos<sup>3</sup>

Larissa Bruner Oliveira Corrêa<sup>4</sup>

Mariana Araujo dos Anjos<sup>5</sup>

Thais de Mello Heras Galvez<sup>6</sup>

---

## RESUMO

A estimulação do nervo vago (ENV) constitui uma técnica de neuromodulação com crescente relevância clínica, inicialmente desenvolvida para o tratamento da epilepsia refratária e posteriormente aplicada em distúrbios psiquiátricos e inflamatórios. O nervo vago, principal elo entre o sistema nervoso central e o imunológico, atua por meio da modulação de vias monoaminérgicas, GABAérgicas e do eixo neuroimune, integrando mecanismos neurais e inflamatórios. Esta revisão teve como objetivo analisar as bases anatômicas, mecanismos neuroimunes e aplicações clínicas da ENV, discutindo suas diferentes modalidades — invasivas e não invasivas — e seus efeitos sobre a excitabilidade cortical, o humor e a função cognitiva. Trata-se de uma revisão narrativa e integrativa realizada entre janeiro e março de 2025, em bases como PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science e SciELO, abrangendo estudos publicados entre 2015 e 2025. As evidências indicam que a ENV reduz citocinas pró-inflamatórias, estimula fatores neurotróficos como o BDNF e o bFGF, e melhora a plasticidade neural e o equilíbrio autonômico. Apesar dos avanços, ainda há necessidade de padronização dos parâmetros de estimulação e melhor compreensão dos mecanismos envolvidos. A ENV mostra-se, assim, uma ferramenta promissora para a neuromodulação terapêutica, com amplo potencial de aplicação clínica.

**Palavras-chave:** Estimulação do nervo vago; Neuromodulação; Neuroimunologia; Plasticidade neural; Citocinas pró-inflamatórias.

## ABSTRACT

Vagus nerve stimulation (VNS) is a neuromodulation technique of growing clinical relevance, initially developed for the treatment of refractory epilepsy and later applied to psychiatric and inflammatory

disorders. The vagus nerve, a primary link between the central nervous system and the immune system, acts through the modulation of monoaminergic and GABAergic pathways, as well as the neuroimmune axis, integrating neural and inflammatory mechanisms. This review aimed to analyze the anatomical bases, neuroimmune mechanisms, and clinical applications of VNS, discussing its different modalities—both invasive and non-invasive—and their effects on cortical excitability, mood, and cognitive function. This is a narrative and integrative review conducted between January and March 2025, using databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, and SciELO, covering studies published between 2015 and 2025. Evidence indicates that VNS reduces pro-inflammatory cytokines, stimulates neurotrophic factors such as BDNF and bFGF, and improves neural plasticity and autonomic balance. Despite these advances, there is still a need for standardization of stimulation parameters and a better understanding of the underlying mechanisms. Thus, VNS emerges as a promising tool for therapeutic neuromodulation, with broad potential for clinical application.

**Keywords:** Vagus nerve stimulation; Neuromodulation; Neuroimmunology; Neural plasticity; Pro-inflammatory cytokines.

## **INTRODUÇÃO**

A estimulação do nervo vago (ENV) tem se consolidado como uma promissora estratégia terapêutica dentro do campo da neuromodulação, com aplicações crescentes em diversas condições neurológicas e psiquiátricas (Vonck e Larsen, 2018; Austelle et al., 2022). Desenvolvida originalmente em 1988 pelos neurologistas norte-americanos Penry e Dean como alternativa para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária, a técnica despertou grande

interesse por sua capacidade de modular circuitos neurais profundos e promover efeitos sistêmicos relevantes (George et al., 2022). O nervo vago, décimo par craniano e o mais extenso do corpo humano, também conhecido historicamente como nervo pneumogástrico, percorre uma trajetória complexa que se estende do tronco encefálico até as vísceras abdominais (Thompson et al., 2019; Rho et al., 2018). A etimologia de seu nome, derivada do latim *vagus*, que significa “errante”, reflete essa ampla distribuição anatômica e funcional, responsável por interconectar sistemas centrais e periféricos em um eixo neurovisceral de grande importância fisiológica (Collins et al., 2021).

As primeiras observações clínicas sobre a ENV, realizadas em pacientes epiléticos, revelaram efeitos benéficos inesperados sobre o humor e a cognição, sugerindo que a modulação do nervo vago poderia ultrapassar o controle de crises convulsivas e impactar outros domínios neurológicos (Vonck e Larsen, 2018). Estudos subsequentes passaram a empregar escalas formais de avaliação psiquiátrica, demonstrando que a estimulação vagal poderia induzir melhora significativa dos sintomas depressivos, mesmo de forma independente das alterações na frequência das crises (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022). No ano 2000, Elger e colaboradores evidenciaram, de maneira estatisticamente robusta, que pacientes tratados com ENV apresentavam melhora significativa do humor, consolidando o interesse pela técnica em contextos além da epilepsia. Desde então, uma crescente quantidade de evidências tem mostrado que a ENV pode reduzir sintomas em uma ampla gama de condições clínicas, incluindo depressão resistente ao tratamento (DRT), dor crônica, distúrbios inflamatórios e disfunções autonômicas (Fang et al., 2023; Broncel et al., 2020; Yap et al., 2020).

Do ponto de vista fisiológico, a relevância terapêutica da ENV está associada à sua capacidade de intervir em circuitos neurais e vias neuroimunes, regulando a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico (Ramos-Martinez et al., 2021; Fang et al., 2023). Essa interação, frequentemente denominada de eixo inflamatório-colinérgico, tem despertado grande interesse científico, pois sugere que a estimulação vagal pode modular respostas inflamatórias periféricas e centrais, impactando tanto doenças neurológicas quanto condições sistêmicas de base inflamatória (Porter e O'Connor, 2022; Ahmed et al., 2022). Assim, compreender as bases anatômicas e os mecanismos neuroimunes envolvidos na ENV é fundamental para ampliar o entendimento sobre seus efeitos terapêuticos e para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas baseadas em neuromodulação (Colzato e Beste, 2020; Lerman et al., 2019).

Apesar dos avanços significativos nas últimas décadas, persistem lacunas importantes no conhecimento científico acerca dos mecanismos exatos que sustentam os efeitos da ENV, bem como sobre as variações nas respostas clínicas entre diferentes patologias e perfis de pacientes (Sharon et al., 2021; Keute et al., 2018). Além disso, a diversidade de parâmetros de estimulação utilizados em estudos experimentais e clínicos dificulta a padronização dos protocolos terapêuticos e limita a comparação entre resultados (Ruhnau e Zaehle, 2021; Badran et al., 2018). Nesse contexto, torna-se essencial revisar criticamente a literatura disponível, integrando as evidências sobre as bases anatômicas do nervo vago, seus mecanismos neuroimunes e as principais aplicações clínicas da técnica (Yap et al., 2020; George et al., 2022).

Diante desse panorama, a presente revisão tem como objetivo geral analisar a estimulação do nervo vago como estratégia de neuromodulação, enfatizando suas bases anatômicas, mecanismos neuroimunes e principais aplicações clínicas. De forma específica, busca-se descrever a trajetória e organização funcional do nervo vago, discutir as vias neurofisiológicas envolvidas na modulação autonômica e inflamatória e apresentar o estado atual da utilização terapêutica da ENV em diferentes condições médicas. Espera-se, assim, oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre essa técnica, contribuindo para o entendimento de seu potencial terapêutico e para o avanço das pesquisas na área da neuromodulação.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa e integrativa da literatura científica, de caráter descritivo e exploratório, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre as bases anatômicas, mecanismos neuroimunes e aplicações clínicas da estimulação do nervo vago (ENV) como estratégia de neuromodulação. O delineamento metodológico adotado permitiu a integração de estudos experimentais, clínicos e revisões teóricas, favorecendo a compreensão abrangente dos mecanismos fisiológicos, neuroquímicos e terapêuticos envolvidos nessa técnica.

A pesquisa bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science e SciELO, devido à sua ampla indexação de publicações nas áreas de neurociências, psiquiatria e biomedicina. O levantamento dos estudos foi conduzido entre janeiro e março de 2025, considerando publicações compreendidas no período de 2015 a 2025, por

refletirem os avanços mais recentes na aplicação clínica e experimental da ENV. Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês e português, disponíveis em formato de texto completo e acessíveis eletronicamente.

Para a busca dos estudos, foram utilizados descritores controlados e não controlados, selecionados a partir das terminologias do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), conforme a relevância para o tema. As principais combinações empregadas foram: *“vagus nerve stimulation”*, *“neuromodulation”*, *“neuroimmune modulation”*, *“inflammatory reflex”*, *“brain plasticity”*, *“cognitive modulation”*, *“GABAergic system”*, *“monoaminergic system”* e *“clinical applications”*. Esses termos foram associados entre si por meio dos operadores booleanos AND, OR e NOT, gerando expressões como: (*“vagus nerve stimulation” AND “neuromodulation” AND “clinical applications”*), (*“vagus nerve stimulation” AND “neuroimmune mechanisms” OR “inflammatory reflex”*), e (*“vagus nerve stimulation” AND “GABAergic modulation” AND “brain plasticity”*). Essa estratégia de busca permitiu identificar de forma abrangente estudos que abordassem tanto os fundamentos neuroanatômicos e neuroquímicos quanto os aspectos clínicos e terapêuticos da estimulação vagal.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, ensaios clínicos, capítulos de livros e estudos experimentais que discutissem a estimulação do nervo vago sob perspectiva anatômica, neurofisiológica, neuroimunológica ou clínica. Foram priorizados trabalhos que apresentassem metodologias claras, análises quantitativas ou qualitativas robustas e relevância temática em relação aos eixos centrais da pesquisa. Além disso, foram considerados artigos que investigassem tanto as

modalidades invasivas (iVNS) quanto não invasivas (taVNS e tcVNS) da técnica, contemplando diferentes parâmetros de estimulação e suas implicações funcionais.

Foram excluídos estudos duplicados, incompletos, sem acesso ao texto integral, revisões não estruturadas, artigos que abordassem apenas aspectos técnicos de engenharia de dispositivos sem discussão neurofisiológica, bem como publicações em idiomas distintos do inglês e português. Também foram desconsiderados relatórios de caso isolados, resumos de eventos científicos e comunicações breves que não apresentassem análise metodológica detalhada.

O processo de seleção dos artigos seguiu uma abordagem em múltiplas etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para identificar a pertinência temática. Em seguida, os textos completos foram avaliados quanto à adequação aos critérios de inclusão e exclusão. Ao término do processo, foram selecionadas 22 publicações consideradas de alta relevância científica e metodológica, representando estudos experimentais, clínicos e revisões que abordam diferentes perspectivas sobre a ENV. Os dados extraídos foram organizados de forma temática, contemplando quatro eixos principais: (1) vias anatômicas e correlatos neurofuncionais, (2) modalidades de estimulação e implicações clínicas, (3) mecanismos monoaminérgicos e neuroquímicos e (4) modulação neuroimune e efeitos anti-inflamatórios.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e integrativa, buscando identificar convergências e divergências entre os resultados dos estudos e estabelecer relações entre os achados experimentais e clínicos. Essa análise crítica permitiu correlacionar

as evidências sobre a ativação do eixo *locus coeruleus–norepinefrina*, a modulação dos sistemas GABAérgico e serotoninérgico, a influência sobre a plasticidade sináptica e os efeitos imunomodulatórios mediados pelo reflexo colinérgico anti-inflamatório. A interpretação dos resultados foi estruturada de modo a integrar a base anatômica e funcional do nervo vago às suas repercussões terapêuticas, respeitando os princípios da revisão científica e evitando vieses de seleção.

Por se tratar de uma revisão de literatura, sem envolvimento direto de seres humanos ou experimentação animal, não foi necessária a submissão do estudo a um Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, foram respeitados os princípios éticos de integridade científica e a citação adequada de todas as fontes consultadas.

Reconhece-se como limitação metodológica a possibilidade de exclusão de estudos relevantes não indexados nas bases utilizadas, bem como a restrição aos idiomas inglês e português, que pode reduzir a abrangência da amostra. No entanto, a diversidade das bases consultadas, a seleção criteriosa das publicações e a abordagem integrativa adotada garantem a consistência e a validade científica dos achados discutidos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Vias Anatômicas e Correlatos Neurofuncionais da Estimulação do Nervo Vago**

O nervo vago apresenta uma organização anatômica complexa, caracterizada por extensas ramificações e por sua função central na integração entre o sistema nervoso central e os órgãos viscerais (Rho et al., 2018; Vonck e Larsen, 2018). Trata-se de um nervo misto,

composto majoritariamente por fibras aferentes, que correspondem a aproximadamente 90% de sua constituição total e são responsáveis pela transmissão de informações interoceptivas oriundas de múltiplos sistemas orgânicos em direção ao tronco encefálico e à medula espinal (Thompson et al., 2019). As fibras eferentes, que representam cerca de 10% do contingente vagal, exercem influência parassimpática direta sobre órgãos torácicos e abdominais, participando da modulação autonômica de funções cardiovasculares, respiratórias e gastrointestinais (Collins et al., 2021; George et al., 2022). Essa distribuição funcional sustenta o papel do nervo vago como um eixo privilegiado de comunicação neurovisceral (Yap et al., 2020).

As vias anatômicas vagais podem ser subdivididas em componentes eferentes viscerais gerais e especiais, além de vias aferentes viscerais e somáticas (Vonck e Larsen, 2018). As fibras eferentes viscerais gerais originam-se predominantemente no núcleo motor dorsal do nervo vago e inervam amplamente estruturas torácicas e abdominais, enquanto as eferentes viscerais especiais emergem do núcleo ambíguo e suprem musculatura do palato mole, laringe, faringe e porção superior do esôfago (Thompson et al., 2019). No âmbito aferente, destaca-se a via visceral geral, cujos neurônios sensoriais primários localizam-se no gânglio nodoso e projetam-se para o núcleo do trato solitário, um centro integrador essencial para a regulação de funções autonômicas e para a modulação de circuitos centrais relacionados ao controle cardiovascular, respiratório e emocional (Ramos-Martinez et al., 2021; Fang et al., 2023).

No contexto da estimulação do nervo vago, a via aferente que termina no núcleo do trato solitário assume papel particularmente

relevante. A partir desse núcleo, projeções extensas alcançam regiões como o locus coeruleus, os núcleos da rafe, estruturas límbicas e áreas corticais, estabelecendo conexões diretas com sistemas monoaminérgicos envolvidos na regulação do humor, da atenção e da resposta ao estresse (Shin et al., 2019; Keute et al., 2018). A ativação do locus coeruleus está associada ao aumento da liberação de norepinefrina, enquanto a modulação dos núcleos da rafe influencia a neurotransmissão serotoninérgica, mecanismos considerados centrais para os efeitos terapêuticos observados em condições como epilepsia e depressão resistente ao tratamento (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022; Wilkinson e Sanacora, 2019).

Aspectos anatômicos específicos também orientam a aplicação clínica da ENV. O nervo vago esquerdo apresenta predominância de inervação do nó sinoatrial, enquanto o nervo vago direito está mais relacionado ao nó atrioventricular, razão pela qual o ramo esquerdo é preferencialmente selecionado para a estimulação elétrica implantável, com o objetivo de minimizar efeitos cardíacos adversos (Vonck e Larsen, 2018; Thompson et al., 2019). Além disso, dois ramos merecem destaque clínico: o nervo laríngeo recorrente, cuja coativação durante a estimulação pode explicar efeitos colaterais como rouquidão e parestesias faríngeas, e o ramo auricular do nervo vago, que conduz aferências sensoriais da concha auricular e do meato acústico externo, sendo explorado nas modalidades de estimulação vagal auricular transcutânea (Ruhnau e Zaehle, 2021; Badran et al., 2018).

A avaliação dos efeitos centrais da ENV tem sido amplamente realizada por meio de técnicas de neuroimagem funcional e métodos eletrofisiológicos (Lerman et al., 2019). Estudos utilizando ressonância magnética funcional em estado de repouso

demonstram alterações na conectividade de redes cerebrais envolvidas na depressão, particularmente a rede de modo padrão e a rede de controle cognitivo (Austelle et al., 2022; George et al., 2022). A fMRI dependente do nível de oxigenação sanguínea permite a identificação de ativações e desativações agudas em regiões como córtex orbitofrontal, amígdala, hipotálamo e córtex temporal, enquanto métodos como PET e SPECT possibilitam a análise de efeitos intermediários e crônicos da estimulação sobre o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebral (Collins et al., 2021; Fang et al., 2023). Adicionalmente, registros eletroencefalográficos mostram aumento da amplitude do componente P300 durante a ENV, refletindo a ativação do sistema locus coeruleus–norepinefrina e sugerindo impacto positivo sobre processos atencionais (Sharon et al., 2021; Keute et al., 2018).

O fluxo sanguíneo cerebral regional constitui um marcador relevante da atividade neural, dada sua estreita associação com o metabolismo cerebral, especialmente com a utilização de glicose como principal substrato energético (Porter e O'Connor, 2022). A análise integrada de parâmetros hemodinâmicos e metabólicos contribui para a compreensão dos efeitos neurobiológicos da ENV sobre circuitos reguladores do humor e da cognição (Colzato e Beste, 2020; Broncel et al., 2020). No entanto, diferenças metodológicas entre os estudos, incluindo parâmetros de estimulação como intensidade da corrente, frequência, amplitude de pulso, ciclos de ativação e duração total do tratamento, resultam em achados heterogêneos, o que limita a convergência plena dos resultados e reforça a necessidade de padronização nos protocolos de estimulação (Yap et al., 2020; Ahmed et al., 2022).

## **Modalidades de Estimulação do Nervo Vago e Implicações Clínicas**

A estimulação invasiva do nervo vago (iVNS) constitui a forma clássica de aplicação clínica da neuromodulação vagal e baseia-se na implantação neurocirúrgica de eletrodos ao redor do nervo vago cervical esquerdo (Vonck e Larsen, 2018; Thompson et al., 2019). O procedimento envolve a fixação dos eletrodos na porção médio-inferior do nervo, em uma região anatomicamente delimitada entre a veia jugular interna e a artéria carótida, onde o nervo se encontra envolto por tecido fascial (Thompson et al., 2019). A estimulação é realizada por meio de um gerador de pulso implantável conectado aos eletrodos, permitindo a liberação controlada de impulsos elétricos com impacto direto sobre a atividade elétrica cerebral, particularmente em circuitos envolvidos na excitabilidade neuronal e na regulação autonômica (Collins et al., 2021; George et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, a iVNS apresenta um perfil de eficácia bem estabelecido em determinadas condições neurológicas e psiquiátricas, porém está associada a efeitos adversos inerentes ao seu caráter invasivo (Kamel et al., 2022; Austelle et al., 2022). Entre as complicações mais frequentemente descritas estão rouquidão, dispneia, náuseas e dor no período pós-operatório, geralmente relacionadas à estimulação de ramos vagais adjacentes, como o nervo laríngeo recorrente, ou ao próprio ato cirúrgico (Vonck e Larsen, 2018; Thompson et al., 2019). Embora esses eventos sejam, na maioria dos casos, transitórios e manejáveis, eles representam um fator limitante para a ampla indicação do método, especialmente em populações mais vulneráveis ou com maior risco cirúrgico (Yap et al., 2020).

Além das considerações clínicas, aspectos logísticos e econômicos também influenciam a utilização da iVNS. O elevado custo do dispositivo implantável, a necessidade de equipe especializada e a exigência de um procedimento cirúrgico restringem sua acessibilidade em diversos contextos assistenciais (Yap et al., 2020; Ahmed et al., 2022). Esses fatores contribuíram para o desenvolvimento e a investigação de modalidades alternativas de estimulação do nervo vago que não requerem intervenção cirúrgica, com o objetivo de preservar os efeitos neuromodulatórios observados na estimulação invasiva, ao mesmo tempo em que se reduz o risco de complicações e se amplia o acesso terapêutico (Badran et al., 2018; Ruhnau e Zaehle, 2021). Nesse cenário, a iVNS permanece como um modelo de referência para a compreensão dos mecanismos fisiológicos e clínicos da estimulação vagal, servindo de base comparativa para as abordagens não invasivas emergentes (George et al., 2022; Fang et al., 2023).

### **Estimulação Não Invasiva do Nervo Vago: Modalidades, Efeitos Neurobiológicos e Aplicações Clínicas**

A estimulação não invasiva do nervo vago baseia-se na aplicação de correntes elétricas de baixa intensidade sobre aferências vagais acessíveis por via cutânea, com o objetivo de modular indiretamente circuitos centrais envolvidos na regulação autonômica e neuropsiquiátrica (Yap et al., 2020; George et al., 2022). Esse tipo de estimulação atua predominantemente por meio da ativação de fibras aferentes vagais, promovendo a estimulação do locus coeruleus e o consequente aumento da neurotransmissão noradrenérgica, mecanismo associado à modulação difusa da função cerebral (Rho et al., 2018; Collins et al., 2021). A principal vantagem dessa abordagem reside em seu caráter não invasivo,

associado a um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, com redução significativa de riscos cirúrgicos e custos, o que amplia substancialmente seu potencial de aplicação clínica (Badran et al., 2018; Ahmed et al., 2022).

As técnicas não invasivas de estimulação do nervo vago têm sido associadas a efeitos benéficos em diferentes condições neurológicas e psiquiátricas, incluindo epilepsia, depressão resistente ao tratamento e síndromes dolorosas (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022). Os protocolos terapêuticos envolvem, de modo geral, o uso de dispositivos capazes de estimular o ramo auricular do nervo vago ou o nervo vago cervical por meio de eletrodos posicionados na superfície da pele (Ruhnau e Zaehle, 2021; Badran et al., 2018). Essas abordagens compartilham o objetivo de reproduzir, de forma menos invasiva, os efeitos neuromodulatórios observados na estimulação vagal implantável, preservando a ativação de vias aferentes centrais relevantes (Vonck e Larsen, 2018; Fang et al., 2023).

A estimulação transauricular do nervo vago (taVNS) é uma das modalidades mais investigadas e geralmente é aplicada por meio de eletrodos fixados na região da concha cymba da aurícula, área inervada pelo ramo auricular do nervo vago (Ruhnau e Zaehle, 2021). Essa técnica visa estimular fibras aferentes vagais que se projetam para o núcleo do trato solitário e, subseqüentemente, para o locus coeruleus (Badran et al., 2018; Rho et al., 2018). A aplicação da taVNS tem sido associada à redução de sintomas em uma ampla gama de condições clínicas, incluindo epilepsia, depressão resistente ao tratamento, zumbido, esquizofrenia, doença de Alzheimer e dor crônica (Austelle et al., 2022; Broncel et al., 2020). Além disso, quando combinada a estratégias de neuroreabilitação, a taVNS demonstrou efeitos positivos na melhora de distúrbios motores em populações

adultas e pediátricas, bem como na modulação de processos atencionais e cognitivos em indivíduos saudáveis (Colzato e Beste, 2020; Sharon et al., 2021).

Outra modalidade relevante é a estimulação transcutânea cervical não invasiva do nervo vago (tcVNS), que atua sobre a porção cervical do nervo localizada no interior da bainha carotídea (Lerman et al., 2019). Nessa técnica, o campo elétrico gerado pelos eletrodos posicionados no pescoço é capaz de penetrar os tecidos superficiais e ativar o nervo vago cervical de forma eficaz (Yap et al., 2020; Ahmed et al., 2022). A tcVNS possui indicação clínica estabelecida para o tratamento de crises episódicas de cefaleia e de enxaquecas agudas, estando associada à ativação vagal de circuitos cerebrais relacionados ao processamento e à modulação da dor (Fang et al., 2023; George et al., 2022). De forma integrada, os efeitos observados sugerem impacto funcional em áreas corticais e subcorticais envolvidas na percepção nociceptiva e no controle autonômico (Collins et al., 2021; Broncel et al., 2020).

Como perspectiva futura, tem sido proposta a adoção de estratégias de neuromodulação de maior precisão, com parâmetros de estimulação adaptados às características anatômicas e fisiopatológicas específicas de cada condição clínica (Ahmed et al., 2022). Esse direcionamento pressupõe uma abordagem individualizada, orientada pela topografia das vias vagais envolvidas e pelos circuitos neurais predominantes em cada transtorno, com o objetivo de ampliar a eficácia terapêutica da estimulação do nervo vago e expandir seu espectro de aplicações clínicas (Fang et al., 2023; George et al., 2022).

## **Mecanismos Neurobiológicos da Estimulação do Nervo Vago: Modulação Monoaminérgica e Implicações Funcionais**

A estimulação do nervo vago (ENV) exerce efeitos centrais relevantes por meio da modulação de sistemas neurotransmissores, particularmente aqueles envolvidos na regulação da excitabilidade cortical e dos estados de vigília (Rho et al., 2018; Collins et al., 2021). Observam-se alterações nas concentrações de neurotransmissores e de seus metabólitos no líquido cefalorraquidiano após a aplicação da ENV, incluindo norepinefrina, acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), principal metabólito da serotonina (Shin et al., 2019; Wilkinson e Sanacora, 2019). Esses mediadores químicos atuam como moduladores difusos da atividade neural e desempenham papel fundamental na organização funcional de múltiplas redes corticais e subcorticais, o que contribui para os efeitos sistêmicos da neuromodulação vagal sobre a atividade cerebral (George et al., 2022; Fang et al., 2023).

As alterações neuroquímicas associadas à ENV refletem a ativação de sistemas neuromodulatórios de projeção ampla, caracterizados pela capacidade de influenciar simultaneamente diversas regiões encefálicas (Vonck e Larsen, 2018; George et al., 2022). Em pacientes com epilepsia parcial submetidos à ENV, foram observados aumentos nos níveis de 5-HIAA e reduções nas concentrações de glutamato no líquido cefalorraquidiano, sugerindo um deslocamento do balanço excitatório-inibitório em direção a um perfil funcional mais estável (Shin et al., 2019; Wilkinson e Sanacora, 2019). Em contextos de estimulação crônica, também se verificam elevações sustentadas de serotonina e norepinefrina, o que reforça a

hipótese de um efeito modulador prolongado sobre sistemas monoaminérgicos centrais (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022).

Entre os diferentes sistemas envolvidos, a ativação do eixo locus coeruleus–norepinefrina é considerada um mecanismo central da ação da ENV (Rho et al., 2018; Collins et al., 2021). A estimulação elétrica das fibras vagais aferentes resulta em ativação do núcleo do trato solitário, que, por sua vez, projeta-se para o locus coeruleus, promovendo aumento da liberação de norepinefrina em amplas regiões do cérebro (Vonck e Larsen, 2018; Fang et al., 2023). Esse mecanismo tem sido demonstrado tanto em modelos experimentais quanto em dados provenientes de indivíduos submetidos à ENV, e está diretamente relacionado à modulação dos estados de excitação, atenção e regulação do sono, aspectos que ajudam a compreender seus efeitos terapêuticos em condições como epilepsia, depressão e enxaqueca (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022; George et al., 2022).

A norepinefrina central desempenha papel crucial no controle da atenção e na modulação de processos cognitivos superiores, incluindo vigilância, excitação, aprendizado e memória (Rho et al., 2018; Collins et al., 2021). A relação entre níveis noradrenérgicos e desempenho atencional segue um padrão não linear, no qual aumentos moderados da atividade noradrenérgica favorecem a eficiência dos circuitos corticais responsáveis pelo estado de alerta e pela atenção sustentada (Broncel et al., 2020). Nesse contexto, a ENV, ao promover a ativação do sistema noradrenérgico, contribui para a otimização funcional dessas redes, com impacto direto sobre o desempenho cognitivo (Colzato e Beste, 2020; Sharon et al., 2021).

Paralelamente, o equilíbrio entre impulsos excitatórios e inibitórios constitui um elemento essencial para o processamento adequado da informação neural e para a preservação das funções cognitivas (Wilkinson e Sanacora, 2019). O GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central em adultos, exerce papel relevante na regulação da atenção e da estabilidade cortical (Leonte et al., 2018). Tanto a redução quanto o aumento excessivo da atividade GABAérgica estão associados a prejuízos no processamento atencional, indicando a necessidade de um controle fino desse sistema (Keute et al., 2018). Em indivíduos saudáveis, os efeitos cognitivos atribuídos à ENV parecem estar relacionados a alterações concomitantes nas concentrações de norepinefrina e GABA, sugerindo uma ação integrada sobre esses dois sistemas (Colzato e Beste, 2020; Broncel et al., 2020).

Dessa forma, as funções atencionais mostram-se fortemente dependentes da transmissão noradrenérgica e GABAérgica, e a ENV destaca-se como uma estratégia capaz de modular ambos os sistemas de maneira coordenada (Rho et al., 2018; Keute et al., 2018). Evidências provenientes de técnicas de neuroimagem funcional demonstram que modalidades não invasivas de ENV, como a estimulação transauricular, induzem ativações consistentes em regiões do tronco encefálico, incluindo o núcleo do trato solitário e o locus coeruleus, reproduzindo padrões observados na estimulação invasiva (Badran et al., 2018; Lerman et al., 2019; Sharon et al., 2021). Estudos em modelos animais e em humanos também associam a estimulação das fibras vagais aferentes ao aumento da transmissão GABAérgica, mediado pela ativação do núcleo do trato solitário (Keute et al., 2018; Fang et al., 2023). Esses achados sustentam a interpretação de que o aumento da liberação de GABA constitui um mecanismo secundário da ENV ou que seus efeitos decorrem, de

forma integrada, da modulação simultânea dos sistemas noradrenérgico e GABAérgico, com repercussões diretas sobre a excitabilidade cortical e os processos cognitivos (Broncel et al., 2020; Colzato e Beste, 2020).

## **Modulação da Resposta Inflamatória pela Estimulação do Nervo Vago: Integração Neuroimune e Implicações Clínicas**

A estimulação do nervo vago (ENV) exerce efeitos relevantes sobre a resposta inflamatória sistêmica e central, com repercussões observadas em diferentes modelos patológicos (Fang et al., 2023; Ramos-Martinez et al., 2021). A ativação vagal associa-se à inibição da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e à melhora de desfechos em condições caracterizadas por inflamação exacerbada, como sepse, isquemia e reperfusão tecidual, choque hemorrágico, isquemia miocárdica, íleo, artrite experimental e pancreatite (Ramos-Martinez et al., 2021; Fang et al., 2023). Esses efeitos posicionam a ENV como um modulador relevante da interface entre os sistemas nervoso e imune (Ahmed et al., 2022; George et al., 2022).

A inflamação desempenha papel ambivalente na fisiologia, atuando tanto na contenção de processos infecciosos quanto na reparação tecidual. Entretanto, quando desregulada, pode resultar em produção excessiva de mediadores inflamatórios, incluindo fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e a proteína de alta mobilidade HMGB1, com liberação sistêmica subsequente (Ramos-Martinez et al., 2021). Esse perfil inflamatório exacerbado contribui para dano tecidual e disfunção orgânica, sendo particularmente relevante em doenças inflamatórias agudas e crônicas (Fang et al., 2023). Nesse contexto, a ENV atua como um mecanismo regulador

capaz de atenuar respostas inflamatórias excessivas (Vonck e Larsen, 2018).

No nível celular e molecular, a inibição da síntese de citocinas associada à ENV está relacionada à ação da acetilcolina sobre células imunes (Ramos-Martinez et al., 2021). Macrófagos e outras células produtoras de citocinas expressam receptores colinérgicos capazes de transduzir sinais intracelulares inibitórios da produção inflamatória (Fang et al., 2023). Entre esses receptores, destaca-se o receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ), cuja ativação está diretamente associada à supressão da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1, IL-6, IL-8 e HMGB1 (Ramos-Martinez et al., 2021). Esse mecanismo sustenta a base neuroimunológica dos efeitos anti-inflamatórios da estimulação vagal (Fang et al., 2023).

A partir dessa interação entre o sistema nervoso e o sistema imune, foi caracterizada a denominada via anti-inflamatória colinérgica (*cholinergic anti-inflammatory pathway* – CAP), que corresponde ao braço eferente do reflexo inflamatório mediado pelo nervo vago (Ramos-Martinez et al., 2021). Essa via depende da ativação do  $\alpha 7nAChR$  e resulta na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (Fang et al., 2023). A CAP integra sinais vagais com sistemas neuromodulatórios, incluindo vias noradrenérgicas e GABAérgicas, configurando um eixo funcional de neuroimunomodulação capaz de limitar a inflamação sistêmica (Rho et al., 2018; Keute et al., 2018).

O nervo vago também regula a atividade de células T, que passam a produzir acetilcolina em resposta à ativação neural, contribuindo para o controle da síntese e liberação de citocinas (Ramos-Martinez et al., 2021). Além disso, a ativação vagal influencia o sistema

simpático esplênico, promovendo a liberação de noradrenalina em terminais nervosos periféricos (Fang et al., 2023). Essa noradrenalina atua sobre receptores  $\beta$ -adrenérgicos em macrófagos esplênicos, suprimindo a produção de TNF- $\alpha$ , mecanismo que pode ocorrer independentemente da geração direta de potenciais de ação (Rho et al., 2018). Alternativamente, a estimulação direta do nervo esplênico também pode desencadear efeitos anti-inflamatórios por vias paralelas, não necessariamente dependentes da ativação do  $\alpha$ 7nAChR (Fang et al., 2023).

No sistema nervoso central, mecanismos análogos participam da regulação da neuroinflamação, que pode exercer tanto efeitos protetores quanto deletérios (Ramos-Martinez et al., 2021; Fang et al., 2023). A inflamação periférica é detectada por múltiplas vias, incluindo órgãos circunventriculares, sistema linfático e passagem de citocinas através da barreira hematoencefálica, especialmente quando sua integridade está comprometida (Porter e O'Connor, 2022). Esse processo pode resultar em inflamação central e em um conjunto de manifestações comportamentais frequentemente denominado “comportamento doentio”, cujas características se sobrepõem a sintomas de transtornos do humor, como depressão, ansiedade, anorexia e letargia (Porter e O'Connor, 2022; George et al., 2022). Nesse cenário, a ENV apresenta potencial para modular a neuroinflamação e, conseqüentemente, influenciar manifestações neuropsiquiátricas associadas à inflamação sistêmica (Austelle et al., 2022; Kamel et al., 2022).

Além dos efeitos imunomodulatórios, a ENV também se associa ao aumento da expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF), particularmente após estimulação aguda (Shin

et al., 2019). Esses fatores desempenham papel central na neurogênese, na plasticidade sináptica e na sobrevivência neuronal, especialmente em regiões como o hipocampo, que estão implicadas na fisiopatologia dos transtornos do humor (Porter e O'Connor, 2022; George et al., 2022). O aumento da plasticidade hipocampal observado em indivíduos responsivos a antidepressivos e a intervenções não farmacológicas sugere que alterações volumétricas dessa estrutura possam constituir um marcador de resposta à ENV (Broncel et al., 2020).

Sob uma perspectiva mecanicista integrada, a modulação inflamatória e o aumento de fatores neurotróficos parecem convergir como elementos centrais dos efeitos da ENV (Fang et al., 2023; Shin et al., 2019). A inflamação crônica está associada à redução da expressão de BDNF, enquanto o aumento de neurotrofinas durante a estimulação vagal pode interferir em processos de morte neuronal e disfunção sináptica associados a estados depressivos (Porter e O'Connor, 2022). Dessa forma, a ENV emerge como uma estratégia terapêutica com potencial para atuar simultaneamente sobre eixos inflamatórios e neurotróficos, contribuindo para a restauração da homeostase neural e imunológica em diferentes condições patológicas (George et al., 2022; Fang et al., 2023).

## **CONCLUSÃO**

A estimulação do nervo vago (ENV) consolidou-se como uma das mais promissoras estratégias de neuromodulação desenvolvidas nas últimas décadas, reunindo fundamentos anatômicos, neurofisiológicos e imunológicos que explicam sua ampla aplicabilidade clínica. As evidências analisadas nesta revisão demonstram que o nervo vago, por sua complexa organização

anatômica e pela predominância de fibras aferentes, exerce papel central na integração entre o sistema nervoso central e os sistemas viscerais e imunológicos. A ativação das vias aferentes vagais, especialmente as que convergem para o núcleo do trato solitário, constitui o ponto de partida para a modulação de circuitos monoaminérgicos e autonômicos, influenciando a excitabilidade cortical, a regulação emocional, a cognição e a resposta inflamatória.

Sob o ponto de vista clínico, a ENV mostrou eficácia significativa em condições como epilepsia refratária, depressão resistente ao tratamento, dor crônica e distúrbios autonômicos, consolidando-se como alternativa terapêutica adjuvante em quadros refratários às abordagens convencionais. A modalidade invasiva (iVNS) permanece como o padrão de referência para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos da técnica, embora apresente limitações inerentes ao procedimento cirúrgico, incluindo custos elevados e risco de complicações pós-operatórias. Nesse contexto, as modalidades não invasivas, como a estimulação transauricular (taVNS) e a cervical transcutânea (tcVNS), emergem como alternativas seguras e acessíveis, capazes de reproduzir, em parte, os efeitos da estimulação implantável e expandir o acesso terapêutico.

Do ponto de vista neurobiológico, os estudos revisados indicam que os principais efeitos centrais da ENV derivam da modulação de sistemas neurotransmissores difusos, em especial os circuitos noradrenérgico e GABAérgico. A ativação do eixo locus coeruleus-norepinefrina promove um aumento controlado da neurotransmissão excitatória, aprimorando processos cognitivos e atencionais, enquanto a regulação do sistema GABAérgico contribui para a estabilidade cortical e a redução da excitabilidade neuronal. Esses mecanismos sustentam os benefícios observados em

condições caracterizadas por disfunções da excitabilidade cortical, como epilepsia e depressão. Além disso, os efeitos neuroquímicos da ENV não se limitam ao âmbito central: há evidências consistentes de que a técnica atua como moduladora da resposta inflamatória sistêmica, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e ativando a via anti-inflamatória colinérgica. Esse eixo neuroimune integra componentes autonômicos, colinérgicos e noradrenérgicos, evidenciando a amplitude da ação terapêutica da ENV na manutenção da homeostase neuroimunológica.

Apesar do acúmulo crescente de evidências, a literatura ainda apresenta limitações importantes, incluindo heterogeneidade nos protocolos de estimulação, variações nos parâmetros elétricos aplicados, diferenças nas populações estudadas e escassez de ensaios clínicos controlados de longo prazo. Essas lacunas dificultam a padronização de diretrizes clínicas e restringem a generalização dos resultados. Ademais, as relações entre intensidade, frequência e duração da estimulação e seus efeitos terapêuticos permanecem pouco elucidadas, reforçando a necessidade de estudos que integrem aspectos fisiológicos, técnicos e clínicos.

As implicações teóricas e práticas da ENV transcendem a neuromodulação tradicional, pois a técnica representa um modelo de interface entre os sistemas nervoso e imune, com potencial para redefinir abordagens terapêuticas em condições inflamatórias e neuropsiquiátricas. A integração entre modulação neural e regulação imune inaugura um campo emergente de pesquisa — o da neuroimunomodulação terapêutica — que pode resultar em novas estratégias para o manejo de doenças complexas, nas quais o desequilíbrio neuroinflamatório desempenha papel central.

Futuras investigações devem priorizar o refinamento dos parâmetros de estimulação, a caracterização dos perfis de resposta individual e o desenvolvimento de dispositivos personalizados, orientados por biomarcadores neurofisiológicos e inflamatórios. Além disso, é essencial ampliar o corpo de evidências clínicas sobre os efeitos da ENV em populações diversas e em condições ainda pouco exploradas, como doenças neurodegenerativas e distúrbios cognitivos leves. Em síntese, a estimulação do nervo vago destaca-se como uma intervenção multifacetada e promissora, cuja consolidação depende da continuidade dos esforços científicos voltados à compreensão dos seus mecanismos neurobiológicos e à otimização de suas aplicações clínicas, contribuindo de maneira significativa para o avanço das terapias baseadas em neuromodulação e neuroimunologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, U. et al. Strategies for precision vagus neuromodulation. **Bioelectronic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 9, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s42234-022-00091-1>. Acesso em: 18 set. 2025.

AUSTELLE, C. W. et al. A comprehensive review of vagus nerve stimulation for depression. **Neuromodulation**, v. 25, n. 3, p. 309-315, 2022. Disponível em: [https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159\(22\)00054-X/abstract](https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159(22)00054-X/abstract). Acesso em: 07 out. 2025.

BADRAN, B. W. 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**

**Stimulation**, v. 11, n. 3, p. 492-500, 2018. Disponível em: [https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X\(17\)31025-2/abstract](https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X(17)31025-2/abstract). Acesso em: 29 set. 2025.

BRONCEL, A. et al. Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders. **Brain Research Bulletin**, v. 155, p. 37-47, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923019308135?via%3Dihub>. Acesso em: 03 out. 2025.

COLLINS, L. et al. Vagus nerve stimulation induces widespread cortical and behavioral activation. **Current Biology**, v. 31, n. 10, p. 2088-2098.e3, 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(21\)00293-1](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(21)00293-1). Acesso em: 21 set. 2025.

COLZATO, L.; BESTE, C. A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges and future directions. **Journal of Neurophysiology**, v. 123, n. 5, p. 1739-1755, 2020. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.00057.2020>. Acesso em: 14 out. 2025.

FANG, Y. T. et al. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1173987, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2023.1173987/full>. Acesso em: 02 set. 2025.

GEORGE, M. S.; CAULFIELD, K. A.; WILEY, M. Shaping plasticity with non-invasive brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders: present and future. **Handbook of Clinical Neurology**, v.

184, p. 497-507, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012819410200028X>. Acesso em: 27 set. 2025.

KAMEL, L. Y. et al. Vagus nerve stimulation: an update on a novel treatment for treatment-resistant depression. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 434, p. 120171, 2022. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00030-2/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00030-2/abstract). Acesso em: 05 out. 2025.

KEUTE, M. et al. Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 9, p. 1789-1795, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245718311180>. Acesso em: 19 set. 2025.

LEONTE, A. et al. Supplementation of gamma-aminobutyric acid (GABA) affects temporal, but not spatial visual attention. **Brain and Cognition**, v. 120, p. 8-16, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278262617302476>. Acesso em: 30 set. 2025.

LERMAN, I. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation alters neural response and physiological autonomic tone to noxious thermal challenge. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0201212, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201212>. Acesso em: 22 set. 2025.

PORTER, G. A.; O'CONNOR, J. C. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: pathogenic partners in crime? **World Journal of Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 77-97, 2022. Disponível em:

<https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v12/i1/77.htm>. Acesso em: 12 out. 2025.

RAMOS-MARTINEZ, I. E. et al. Role of the cholinergic anti-inflammatory reflex in central nervous system diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13427, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13427>. Acesso em: 08 out. 2025.

RHO, H. J.; KIM, J. H.; LEE, S. H. Function of selective neuromodulatory projections in the mammalian cerebral cortex: comparison between cholinergic and noradrenergic systems. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 12, p. 47, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2018.00047/full>. Acesso em: 10 set. 2025.

RUHNAU, P.; ZAEHLE, T. Transcranial auricular vagus nerve stimulation (taVNS) and ear-EEG: potential for closed-loop portable non-invasive brain stimulation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 15, p. 699473, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2021.699473/full>. Acesso em: 16 set. 2025.

SHARON, O.; FAHOUM, F.; NIR, Y. Transcutaneous vagus nerve stimulation in humans induces pupil dilation and attenuates alpha oscillations. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 2, p. 320-330, 2021. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/41/2/320>. Acesso em: 26 set. 2025.

SHIN, H. C. et al. Hippocampal activation of 5-HT1B receptors and BDNF production by vagus nerve stimulation in rats under chronic

restraint stress. **European Journal of Neuroscience**, v. 50, n. 1, p. 1820-1830, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.14368>. Acesso em: 25 set. 2025.

THOMPSON, N.; MASTITSKAYA, S.; HOLDER, D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 325, p. 108325, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027019301839>. Acesso em: 09 set. 2025.

VONCK, K. E. J.; LARSEN, L. E. Vagus nerve stimulation: mechanism of action. In: KRAMES, E. S.; PECKHAM, P. H.; REZAI, A. R. (eds.). **Neuromodulation**. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2018. p. 211-220. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128053539000188>. Acesso em: 04 out. 2025.

WILKINSON, S. T.; SANACORA, G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 2, p. 606-615, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644618303763>. Acesso em: 30 set. 2025.

YAP, J. Y. Y. et al. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 284, 2020. Disponível em:

<sup>1</sup> Graduada em Medicina, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, Bahia, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-4813-6242>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>2</sup> Graduado em Medicina, Universidade de Uberaba (Uniube), Uberaba, Minas Gerais, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>3</sup> Graduado em Medicina, Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Barreiras, Bahia, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-7729-212X>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos, São Paulo, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-2671-942X>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>5</sup> Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos, São Paulo, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7067-5866>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>6</sup> Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos, São Paulo, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3066-2820>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)