

ESTRATÉGIAS CONTEMPORÂNEAS DE NEUROMODULAÇÃO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: INTERFACES TERAPÊUTICAS ENTRE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL E PLASTICIDADE NEURAL

CONTEMPORARY NEUROMODULATION STRATEGIES IN
NEURODEGENERATIVE DISEASES: THERAPEUTIC INTERFACES BETWEEN
BRAIN STIMULATION AND NEURAL PLASTICITY

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 30/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/787973915](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/787973915)

Adrián Guillermo Mantilla Arce¹

RESUMO

As técnicas de neuromodulação têm ampliado as possibilidades terapêuticas para sintomas motores, cognitivos e funcionais associados a doenças neurológicas progressivas, destacando-se a estimulação cerebral profunda, a estimulação magnética transcraniana repetitiva e a estimulação transcraniana por corrente contínua. O presente estudo analisou, por meio de revisão sistemática com síntese narrativa, as evidências clínicas relacionadas à neuromodulação na doença de Parkinson e na esclerose múltipla, enfatizando sua interface com mecanismos de plasticidade neural e reabilitação. Foram priorizadas revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados, diretrizes internacionais e estudos contemporâneos sobre estimulação adaptativa. Na doença de Parkinson, a estimulação cerebral profunda permanece uma opção consolidada para pacientes adequadamente selecionados com sintomas responsivos à levodopa e complicações motoras, embora envolva riscos cirúrgicos e não interrompa a neurodegeneração. A estimulação magnética transcraniana apresenta sinais consistentes de benefício motor, porém com heterogeneidade entre protocolos, enquanto os resultados da estimulação por corrente contínua permanecem variáveis. Na esclerose múltipla, modalidades não invasivas apresentam resultados promissores principalmente para fadiga, espasticidade, dor e determinados domínios cognitivos, mas a evidência ainda não sustenta aplicação uniforme. Tecnologias de estimulação cerebral profunda adaptativa ilustram a transição de protocolos fixos para intervenções guiadas por biomarcadores neurofisiológicos. Conclui-se que a neuromodulação apresenta maior potencial quando integrada à reabilitação e individualizada segundo características clínicas, redes neurais e desfechos funcionais, permanecendo necessária a padronização de parâmetros e estudos de longa duração.

Palavras-chave: Neuromodulação; estimulação cerebral; doença de Parkinson; esclerose múltipla; plasticidade neural; neuroreabilitação.

ABSTRACT

Neuromodulation techniques have expanded therapeutic possibilities for motor, cognitive, and functional symptoms associated with progressive neurological disorders, particularly deep brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and transcranial direct current stimulation. This study analyzed, through a systematic review with narrative synthesis, clinical evidence regarding neuromodulation in Parkinson's disease and multiple sclerosis, emphasizing its interface with mechanisms of neural plasticity and rehabilitation. Systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials, international guidelines, and contemporary studies on adaptive stimulation were prioritized. In Parkinson's disease, deep brain stimulation remains an established option for appropriately selected patients with levodopa-responsive symptoms and motor complications, although it involves surgical risks and does not halt neurodegeneration. Repetitive transcranial magnetic stimulation shows relatively consistent signals of motor benefit, although substantial heterogeneity exists among protocols, whereas findings regarding transcranial direct current stimulation remain variable. In multiple sclerosis, non-invasive neuromodulation has shown promising effects mainly on fatigue, spasticity, pain, and selected cognitive domains, but available evidence does not yet support uniform clinical application. Adaptive deep brain stimulation technologies illustrate the transition from fixed stimulation protocols toward interventions guided by neurophysiological biomarkers. Neuromodulation appears to achieve its greatest therapeutic potential when integrated into neurorehabilitation and individualized according to clinical

characteristics, neural networks, functional goals, and biological markers, although standardized protocols and long-term trials remain necessary.

Keywords: Neuromodulation; brain stimulation; Parkinson's disease; multiple sclerosis; neural plasticity; neurorehabilitation.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas progressivas representam um dos campos de maior complexidade terapêutica na medicina contemporânea porque envolvem alterações estruturais e funcionais que ultrapassam a perda isolada de determinados grupos neuronais. A degeneração ou disfunção de células específicas altera circuitos inteiros, modifica padrões de conectividade, interfere na dinâmica das redes cerebrais e produz repercussões motoras, cognitivas, emocionais e autonômicas cuja expressão varia ao longo do tempo. Nesse cenário, intervenções farmacológicas permanecem fundamentais, porém frequentemente não conseguem controlar integralmente os sintomas ou restaurar funções comprometidas. O desenvolvimento da neuromodulação surge justamente desse espaço terapêutico: em vez de atuar somente sobre receptores ou concentrações sistêmicas de neurotransmissores, busca-se modificar diretamente a atividade de circuitos neurais considerados funcionalmente relevantes.

O termo neuromodulação abrange um conjunto heterogêneo de intervenções capazes de alterar excitabilidade neuronal, sincronização de circuitos, conectividade funcional ou processamento de sinais por meio de estímulos elétricos, magnéticos ou de outras formas de energia. Dentro desse campo estão técnicas invasivas, como a estimulação cerebral profunda,

conhecida internacionalmente como *deep brain stimulation* (DBS), e estratégias não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (*transcranial direct current stimulation* – tDCS). Modalidades mais recentes incluem estimulação magnética em padrões como *theta burst stimulation*, estimulação por corrente alternada, estimulação por ruído aleatório, estimulação ultrassônica de baixa intensidade e sistemas de DBS em circuito fechado capazes de modificar automaticamente os parâmetros de estimulação de acordo com sinais neurofisiológicos do próprio paciente.

A relevância clínica dessas tecnologias relaciona-se à compreensão contemporânea de que o cérebro adulto, inclusive quando acometido por doença neurológica, mantém certo grau de plasticidade. Plasticidade neural corresponde à capacidade de modificar propriedades sinápticas, reorganizar padrões de atividade e alterar a eficiência de redes em resposta a estímulos, experiência, aprendizagem ou lesão. Técnicas não invasivas de estimulação cerebral podem produzir mudanças de excitabilidade que persistem além do período da própria estimulação e são frequentemente interpretadas como efeitos semelhantes a mecanismos de potenciação ou depressão sináptica de longa duração. Entretanto, a equivalência entre efeitos neurofisiológicos observados experimentalmente e uma verdadeira restauração estrutural do sistema nervoso precisa ser tratada com cautela. A literatura reconhece evidências de fenômenos *plasticity-like*, mas também destaca elevada variabilidade interindividual e ausência de demonstração direta de que alterações transitórias de excitabilidade correspondam sempre à neuroplasticidade terapêutica duradoura (POLANÍA; NITSCHKE; RUFF, 2018).

A doença de Parkinson representa o exemplo de maior consolidação clínica da neuromodulação invasiva entre as doenças neurodegenerativas. A perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra e a consequente alteração dos circuitos dos núcleos da base produzem modificações na dinâmica das redes cortico-estriato-tálamo-corticais. Além da redução dopaminérgica, são observados padrões anormais de oscilação e sincronização, particularmente nas frequências beta, associados a componentes da síndrome motora. A DBS aplicada ao núcleo subtalâmico ou ao globo pálido interno pode modificar esses padrões de atividade e reduzir sintomas motores em indivíduos cuidadosamente selecionados. Ensaio clínicos clássicos demonstraram melhora funcional e de qualidade de vida em comparação com tratamento medicamentoso isolado, contribuindo para incorporar a DBS ao manejo da doença de Parkinson com complicações motoras relevantes (DEUSCHL et al., 2006; SCHUEPBACH et al., 2013).

Isso não significa, contudo, que a estimulação cerebral profunda constitua tratamento curativo ou comprovadamente modificador do processo neurodegenerativo. A DBS melhora principalmente manifestações suscetíveis à modulação dos circuitos e não impede a evolução de sintomas relacionados à progressão da doença. Além disso, revisões recentes ressaltam limitações metodológicas dos ensaios históricos e a ocorrência de eventos adversos relacionados ao procedimento cirúrgico e ao sistema implantado. Uma revisão sistemática publicada no *BMJ Medicine* em 2024 encontrou redução de alguns componentes motores e melhora da qualidade de vida, mas classificou a certeza das evidências dos desfechos primários como muito baixa e identificou maior risco de eventos adversos graves no grupo submetido à DBS, predominantemente devido a

complicações perioperatórias e relacionadas ao equipamento. Esses achados não anulam a experiência clínica acumulada com a técnica, mas evidenciam a necessidade de apresentar benefícios e riscos de maneira equilibrada (PETERSEN et al., 2024).

A esclerose múltipla apresenta uma situação distinta. Sua classificação primária é de doença imunomediada, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central, e não de doença neurodegenerativa idiopática nos mesmos termos da doença de Parkinson. Entretanto, perda axonal, alterações sinápticas, disfunção mitocondrial, falha de remielinização, ativação glial e neurodegeneração participam de maneira decisiva da progressão da incapacidade, especialmente nas formas progressivas. Revisões recentes enfatizam que inflamação compartimentalizada e neurodegeneração formam componentes interdependentes da progressão da doença. Por esse motivo, a esclerose múltipla constitui modelo particularmente relevante para estudar se intervenções neuromodulatórias podem explorar mecanismos de reorganização neural sem substituir o tratamento imunomodulador de base (GARTON et al., 2024).

Na esclerose múltipla, a neuromodulação tem objetivo predominantemente sintomático e reabilitador. Técnicas como rTMS e tDCS vêm sendo avaliadas para fadiga, espasticidade, dor, mobilidade e alterações cognitivas. A estimulação cerebral profunda também foi estudada para tremor incapacitante associado à doença, embora a base de evidências seja consideravelmente menor que aquela disponível para doença de Parkinson. Uma revisão guarda-chuva publicada em 2024 identificou 14 revisões elegíveis sobre estimulação cerebral na esclerose múltipla e concluiu que a rTMS apresenta sinais de benefício para dor e função motora, a tDCS para

fadiga e alguns componentes cognitivos e a DBS para tremor, mas ressaltou a grande heterogeneidade metodológica e a necessidade de novos estudos (YASERI et al., 2024).

Essa heterogeneidade constitui uma das questões centrais da neuromodulação. O termo rTMS, por exemplo, reúne intervenções que diferem quanto à região cerebral estimulada, frequência, número de pulsos, intensidade, número de sessões, estado farmacológico do paciente e momento da avaliação. O mesmo ocorre com a tDCS, cujo efeito pode variar de acordo com posição e tamanho dos eletrodos, intensidade, duração, montagem elétrica e atividade desempenhada durante a estimulação. Portanto, a pergunta contemporânea deixa de ser simplesmente se determinada técnica “funciona” e passa a investigar qual protocolo funciona, para qual fenótipo, em qual estágio da doença, para qual objetivo e em combinação com qual estratégia reabilitadora.

O avanço da estimulação cerebral adaptativa reforça essa transição. Os sistemas convencionais de DBS tradicionalmente fornecem estimulação programada de modo relativamente constante. A estimulação adaptativa, em contraste, incorpora a detecção de sinais cerebrais e modifica a intensidade da estimulação conforme o estado neurofisiológico identificado. Em 2025, a Food and Drug Administration dos Estados Unidos autorizou um recurso de DBS adaptativa para doença de Parkinson capaz de ajustar a estimulação com base na atividade cerebral, representando um marco regulatório para a neuromodulação em circuito fechado. A autorização não significa que todas as questões clínicas estejam resolvidas; ao contrário, traz para a prática problemas relativos à seleção de biomarcadores, artefatos, programação e variabilidade fisiológica.

Nesse contexto, o presente estudo procura responder à seguinte questão: **quais são as evidências contemporâneas sobre eficácia, segurança e mecanismos relacionados à plasticidade neural das principais técnicas de neuromodulação utilizadas ou investigadas na doença de Parkinson e na esclerose múltipla, e de que modo essas técnicas podem ser integradas à neuroreabilitação individualizada?**

O objetivo geral consiste em analisar sistematicamente as principais modalidades contemporâneas de neuromodulação nesses dois contextos clínicos, com ênfase na estimulação cerebral profunda, estimulação magnética transcraniana e estimulação elétrica transcraniana. Como objetivos específicos, busca-se discutir os fundamentos neurofisiológicos da modulação dos circuitos; comparar a robustez das evidências para desfechos motores e cognitivos; examinar o papel de sistemas adaptativos e biomarcadores; avaliar limitações metodológicas; discutir riscos e critérios de seleção; e analisar a possibilidade de utilizar a estimulação como facilitadora da plasticidade durante intervenções reabilitadoras.

2. METODOLOGIA

Realizou-se revisão sistemática da literatura com síntese narrativa, orientada pelos princípios de transparência recomendados pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA 2020. O PRISMA 2020 estabelece um conjunto de 27 itens destinados à descrição transparente das razões, métodos, seleção e síntese de uma revisão sistemática, não devendo ser interpretado como simples requisito gráfico ou formal. Por essa razão, não foram criados números artificiais referentes a registros

inicialmente localizados, duplicatas ou exclusões quando esses valores não pudessem ser documentados por exportação bibliográfica e deduplicação formal (PAGE et al., 2021).

A busca estruturada teve como eixo principal a base PubMed/MEDLINE, complementada pelo rastreamento de referências de revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes internacionais. A atualização bibliográfica foi realizada até agosto de 2026. Foram combinados termos correspondentes a “neuromodulation”, “deep brain stimulation”, “adaptive deep brain stimulation”, “closed-loop stimulation”, “transcranial magnetic stimulation”, “repetitive transcranial magnetic stimulation”, “theta burst stimulation”, “transcranial direct current stimulation”, “transcranial electrical stimulation”, “neuroplasticity”, “Parkinson disease”, “multiple sclerosis”, “motor function”, “cognition”, “fatigue”, “spasticity”, “gait” e “rehabilitation”.

A estratégia de elegibilidade foi estruturada segundo elementos do modelo PICOS. A população compreendeu predominantemente adultos com diagnóstico de doença de Parkinson ou esclerose múltipla. Foram consideradas intervenções de neuromodulação cerebral invasiva ou não invasiva, principalmente DBS, DBS adaptativa, rTMS, TBS e tDCS. Os comparadores incluíram estimulação simulada, tratamento habitual, tratamento farmacológico isolado ou estimulação convencional, conforme o desenho de cada estudo. Os desfechos de interesse compreenderam função motora, marcha, equilíbrio, fadiga, espasticidade, dor, cognição, qualidade de vida, funcionamento global, eventos adversos e marcadores de plasticidade ou atividade neural.

Foram priorizadas revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados publicados entre 2018 e agosto de 2026, sem excluir estudos anteriores considerados fundamentais para estabelecer a eficácia clínica da DBS. Essa exceção permitiu incorporar ensaios históricos como os de Deuschl et al. (2006) e Schuepbach et al. (2013), cuja relevância permanece central para compreender a incorporação da estimulação cerebral profunda ao tratamento da doença de Parkinson. Estudos exclusivamente experimentais em animais foram utilizados apenas para contextualização de mecanismos e não como evidência clínica de eficácia.

Foram excluídos trabalhos sem relação direta com as condições selecionadas, estudos cujo objetivo principal fosse apenas diagnóstico sem repercussão para neuromodulação terapêutica, relatos isolados incapazes de sustentar inferências clínicas e estudos centrados em intervenções periféricas sem interface relevante com estimulação cerebral. Também não foram interpretadas como neuromodulação terapêutica técnicas ablativas que produzem lesão permanente, ainda que utilizem tecnologias como ultrassom focalizado. Essa distinção é necessária porque estimulação e ablação apresentam princípios, reversibilidade e perfis de risco diferentes.

A avaliação das evidências considerou desenho metodológico, existência de grupo *sham*, tamanho da amostra, heterogeneidade dos parâmetros de estimulação, duração do seguimento e consistência entre estudos. Não foi realizada nova metanálise, pois os estudos combinavam modalidades, alvos e desfechos substancialmente diferentes. Quando disponíveis, foram utilizados os resultados quantitativos de metanálises publicadas, sem recalcular medidas de efeito.

Outro princípio metodológico foi distinguir alterações neurofisiológicas de modificação da história natural da doença. Evidências de alteração da excitabilidade cortical ou melhora de determinado domínio funcional após uma sessão ou série de sessões não foram interpretadas como demonstração de neuroproteção ou regeneração neuronal. Da mesma forma, melhora motora produzida por DBS não foi apresentada como evidência de interrupção da degeneração dopaminérgica.

Na esclerose múltipla, adotou-se ainda uma precaução nosológica. A doença foi incluída por apresentar componente neurodegenerativo relevante para progressão e deficiência neurológica, mas foi descrita prioritariamente como condição imunomediada desmielinizante. Essa delimitação evita equiparar indevidamente sua fisiopatologia àquela das doenças neurodegenerativas primárias.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Neuromodulação e Reorganização das Redes Neurais

A concepção contemporânea da neuromodulação afasta-se da antiga ideia de que estimular determinada região simplesmente “liga” ou “desliga” sua função. O sistema nervoso é organizado por redes, e uma intervenção aplicada em um ponto pode alterar padrões de atividade em regiões conectadas. Esse princípio é particularmente evidente na doença de Parkinson, na qual sintomas motores não decorrem somente da atividade isolada do núcleo subtalâmico, mas de alterações dinâmicas envolvendo córtex motor, estriado, globo pálido, tálamo, cerebelo e estruturas do tronco encefálico.

A DBS em alta frequência foi inicialmente interpretada como uma espécie de “lesão funcional reversível”, porque alguns de seus efeitos clínicos se assemelhavam aos observados após procedimentos ablativos. Essa explicação tornou-se insuficiente diante de estudos eletrofisiológicos que demonstraram efeitos complexos sobre corpos celulares, axônios e populações neuronais conectadas. A estimulação pode modificar transmissão de sinais, alterar sincronização patológica e reorganizar padrões oscilatórios. Na doença de Parkinson, a atividade exagerada na faixa beta em circuitos dos núcleos da base tornou-se um dos principais biomarcadores estudados para relacionar estado neural e sintomas motores. A revisão de De Neeling et al. (2026) descreve a atividade subtalâmica beta, aproximadamente entre 13 e 30 Hz, como um dos sinais utilizados pelos sistemas de DBS adaptativa, embora ressalte que nenhum biomarcador é universal e que artefatos, estado medicamentoso e características individuais modificam sua utilidade.

A estimulação não invasiva atua de maneira diferente. A TMS utiliza campos magnéticos variáveis para induzir correntes elétricas no tecido cortical. Um único pulso pode ser utilizado para estudar excitabilidade; séries repetidas produzem modificações que podem persistir após o encerramento da estimulação. Protocolos de alta frequência geralmente tendem a facilitar a excitabilidade cortical em determinados contextos, enquanto protocolos de baixa frequência frequentemente produzem efeitos inibitórios, embora essa divisão não seja absoluta. Protocolos *theta burst* organizam pulsos em padrões específicos e podem produzir efeitos de facilitação ou inibição com duração superior ao período efetivo da estimulação.

A tDCS utiliza correntes elétricas fracas aplicadas por eletrodos na superfície do couro cabeludo. Diferentemente da TMS, normalmente não produz potenciais de ação diretamente; modifica a probabilidade de disparo e o estado de excitabilidade das populações neuronais sobre as quais atua. A polaridade, intensidade, anatomia individual, montagem dos eletrodos e atividade concomitante influenciam o resultado. Reed e Cohen Kadosh (2018) destacam que técnicas de estimulação elétrica transcraniana podem alterar excitabilidade e conectividade, mas seus efeitos não são uniformes entre indivíduos.

A ideia de plasticidade torna-se especialmente importante quando a estimulação é combinada a uma tarefa. Um circuito neural ativado durante treinamento motor encontra-se em estado funcional diferente de um circuito em repouso. Desse modo, aplicar estimulação durante fisioterapia, treinamento de marcha, exercício de equilíbrio ou tarefa cognitiva pode teoricamente favorecer mudanças nas redes mobilizadas pela própria atividade. Essa hipótese fundamenta grande parte dos estudos que investigam neuromodulação associada à reabilitação.

Entretanto, o cérebro não responde passivamente a estímulos repetidos. Estados prévios de excitabilidade, medicações, sono, idade, estágio da doença e histórico de estimulação podem modificar a resposta subsequente. Esse fenômeno é relacionado à metaplasticidade: a capacidade de o histórico de atividade alterar a probabilidade e a direção de futuras mudanças sinápticas. Essa característica é uma das razões pelas quais dois pacientes submetidos ao mesmo protocolo podem apresentar efeitos diferentes.

Portanto, falar em “estimular a plasticidade” não significa necessariamente produzir mais excitabilidade. Em determinadas redes, o objetivo pode ser reduzir sincronização patológica; em outras, facilitar recrutamento; em outras, reorganizar a relação entre regiões. O benefício depende da direção funcionalmente desejável da mudança.

3.2. Plasticidade Neural na Doença de Parkinson

A doença de Parkinson caracteriza-se pela degeneração progressiva de sistemas neuronais, principalmente, mas não exclusivamente, de neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta. A redução de dopamina produz reorganização dos circuitos dos núcleos da base e interfere na seleção e execução de movimentos. Com a progressão, surgem manifestações axiais, cognitivas, autonômicas e neuropsiquiátricas que não respondem uniformemente aos mesmos mecanismos terapêuticos.

A responsividade à levodopa constitui elemento importante para seleção de candidatos à DBS porque sintomas dopamino-responsivos apresentam maior probabilidade de responder à estimulação, particularmente bradicinesia e rigidez. Tremor pode apresentar resposta mesmo quando parcialmente refratário à medicação. Em contraste, quedas, disfunção cognitiva avançada, alterações de fala e determinados sintomas axiais podem responder menos ou até piorar conforme alvo e parâmetros.

A DBS do núcleo subtalâmico e a DBS do globo pálido interno constituem os dois alvos mais estabelecidos. Ensaio comparativos não demonstraram superioridade absoluta de um alvo para todos os pacientes. O estudo NSTAPS, por exemplo, randomizou 128

pacientes e não identificou diferença nos desfechos primários globais entre GPi e STN, embora alguns desfechos motores e a redução medicamentosa tenham favorecido a estimulação subtalâmica (ODEKERKEN et al., 2013).

A escolha do alvo tornou-se, assim, parte da individualização. Pacientes nos quais a redução de levodopa constitui objetivo importante podem se beneficiar da estratégia subtalâmica, enquanto aspectos cognitivos, psiquiátricos, presença de discinesias e perfil clínico global influenciam a decisão. O acompanhamento de longo prazo também demonstra que nenhum alvo impede a evolução natural das manifestações não diretamente responsivas à estimulação.

A plasticidade na doença de Parkinson não é necessariamente intacta. Estudos utilizando TMS mostram alterações de excitabilidade e de mecanismos semelhantes à plasticidade sináptica, e essas alterações podem variar conforme estado dopaminérgico. A neuromodulação não invasiva, nesse contexto, procura utilizar a capacidade residual de reorganização para facilitar movimentos, aprendizado motor ou cognição.

Uma implicação importante é que estimulação e treinamento provavelmente não são independentes. Se o objetivo é melhorar marcha, por exemplo, estimular áreas motoras enquanto o paciente participa de exercícios específicos pode possuir racionalidade distinta da estimulação realizada isoladamente. Essa ideia sustenta o interesse em protocolos combinados de tDCS, TMS e reabilitação.

3.3. Plasticidade e Compensação Funcional na Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla representa um cenário ainda mais complexo porque a localização das lesões varia entre pacientes. Desmielinização, lesão axonal e alterações de substância cinzenta podem afetar redes motoras, sensitivas e cognitivas em diferentes combinações. A expressão clínica não depende apenas do número de lesões, mas de sua localização e da capacidade do sistema nervoso de reorganizar circuitos.

Nos estágios iniciais, mecanismos de compensação podem auxiliar a manter a função apesar da lesão. Com aumento da carga patológica e perda axonal, essa reserva pode tornar-se insuficiente. A neurodegeneração participa de forma importante da progressão irreversível de incapacidade, e estudos atuais descrevem interação contínua entre inflamação, glia, desmielinização, falha de remielinização e perda neural (GARTON et al., 2024).

A neuromodulação, portanto, não substitui os tratamentos modificadores da doença. Seu objetivo terapêutico mais plausível atualmente é auxiliar controle de sintomas e potencializar mecanismos compensatórios ou reabilitadores. Fadiga, espasticidade, dor e alterações cognitivas tornaram-se os principais alvos dos estudos não invasivos.

A variabilidade anatômica da esclerose múltipla constitui, ao mesmo tempo, oportunidade e desafio para a personalização. Um protocolo padronizado aplicado ao córtex motor pode produzir campos elétricos diferentes conforme atrofia, localização de lesões e anatomia individual. A mesma pontuação de incapacidade pode refletir alterações de circuitos distintas. Isso ajuda a explicar parte da heterogeneidade observada nos estudos de tDCS e TMS.

3.4. Estimulação Cerebral Profunda Convencional

A DBS requer implantação cirúrgica de eletrodos em estruturas cerebrais profundas conectados a um gerador de pulsos. Entre suas principais vantagens estão a possibilidade de estimulação contínua, ajuste de amplitude, frequência e largura do pulso e reversibilidade relativa quando comparada a procedimentos ablativos. Por outro lado, sua natureza invasiva introduz riscos de hemorragia, infecção, deslocamento de componentes e necessidade de revisões cirúrgicas.

No Parkinson, a DBS é utilizada como terapia adjuvante em indivíduos cuidadosamente selecionados, e não como substituta automática das medicações. O estudo randomizado de Deuschl et al. (2006), com 156 pacientes com doença avançada e complicações motoras importantes, demonstrou melhora significativamente maior em qualidade de vida e sintomas motores com neuroestimulação associada ao tratamento médico do que com manejo medicamentoso isolado.

O estudo EARLYSTIM posteriormente avaliou pacientes em estágio mais precoce de complicações motoras. Foram randomizados 251 indivíduos para neuroestimulação associada a tratamento clínico ou tratamento clínico isolado, demonstrando benefícios em qualidade de vida e diferentes parâmetros motores ao longo de dois anos (SCHUEPBACH et al., 2013).

Esses ensaios formaram parte importante da base clínica da DBS. Entretanto, a revisão de Petersen et al. (2024) reavaliou criticamente ensaios randomizados e alertou que a certeza global das evidências para desfechos primários permanece limitada por problemas

metodológicos. Em sete ensaios com 1.125 participantes comparando DBS mais medicamentos com medicamentos isolados, a estimulação foi associada a melhoras em partes da UPDRS e qualidade de vida, porém houve maior frequência de eventos adversos graves, especialmente perioperatórios e relacionados ao dispositivo.

A interpretação equilibrada exige conciliar esses fatos. A DBS apresenta eficácia clínica reconhecida para sintomas motores em candidatos selecionados, mas envolve riscos significativos e não deve ser apresentada como tratamento simples ou universal.

3.5. DBS Adaptativa e Circuito Fechado

A DBS convencional é programada segundo avaliações clínicas realizadas em consultas, mas os sintomas da doença de Parkinson flutuam ao longo do dia. Mudanças no estado medicamentoso, sono, movimento e contexto comportamental modificam a fisiologia cerebral. A estimulação contínua, portanto, pode aplicar a mesma intensidade quando o cérebro se encontra em estados diferentes.

A DBS adaptativa procura resolver essa limitação por meio de sistemas de circuito fechado. O dispositivo registra um biomarcador neural, processa a informação e ajusta parâmetros da estimulação. Oscilações beta do núcleo subtalâmico tornaram-se um dos sinais mais investigados, embora sistemas experimentais também utilizem outros padrões, incluindo atividade gama.

O estudo de Oehrns et al. (2024) constitui demonstração relevante dessa abordagem. Em ensaio piloto cruzado, cego e randomizado, quatro homens com doença de Parkinson receberam DBS adaptativa e DBS contínua. Os pesquisadores identificaram

biomarcadores individuais relacionados às flutuações motoras e observaram melhora de sintomas residuais e qualidade de vida com estimulação adaptativa em comparação com programação convencional otimizada. A amostra extremamente pequena impede generalização ampla, mas o estudo demonstrou a viabilidade de controle baseado em sinais personalizados durante atividades diárias.

Em fevereiro de 2025, a FDA autorizou nos Estados Unidos um recurso de DBS adaptativa para o sistema Percept destinado a pacientes com doença de Parkinson dentro das indicações estabelecidas para DBS. O marco é relevante porque transformou um conceito experimental de circuito fechado em tecnologia disponível para utilização clínica regulamentada.

Apesar desse avanço, a revisão de De Neeling et al. (2026) salienta problemas ainda não solucionados: variabilidade dos biomarcadores, interferência de artefatos, necessidade de algoritmos adequados e ausência de protocolos universais de programação. A DBS adaptativa representa, portanto, uma evolução importante, mas não elimina a necessidade de acompanhamento especializado e individualização.

3.6. Estimulação Magnética Transcraniana

A rTMS oferece uma vantagem evidente em relação à DBS: não requer procedimento intracraniano. A aplicação repetida de campos magnéticos sobre regiões corticais permite modular redes motoras ou pré-frontais sem cirurgia. A segurança é considerada favorável quando os protocolos respeitam limites estabelecidos, embora cefaleia e desconforto local sejam frequentes e exista risco raro de

crise epiléptica, principalmente em protocolos ou indivíduos de maior risco. As recomendações internacionais de Rossi et al. (2021) constituem referência para seleção, parâmetros e segurança da TMS.

Na doença de Parkinson, diferentes alvos vêm sendo investigados. O córtex motor primário, área motora suplementar e córtex pré-frontal dorsolateral estão entre os locais mais frequentes. A escolha depende do sintoma: áreas motoras são estudadas principalmente para bradicinesia, marcha e função motora global, enquanto regiões pré-frontais são exploradas para cognição e sintomas depressivos.

O problema é que “rTMS para Parkinson” não representa um único tratamento. Alta frequência e baixa frequência podem produzir efeitos distintos; o número de sessões varia; alguns estudos avaliam estado *on* de medicação, outros *off*, e os desfechos são mensurados em momentos diferentes. Essa diversidade explica parte da inconsistência das metanálises.

3.7. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

A tDCS apresenta custo tecnológico menor, alta portabilidade e perfil de efeitos adversos geralmente leve. A técnica utiliza correntes de baixa intensidade aplicadas por eletrodos de superfície. Sensações de formigamento, prurido e desconforto cutâneo são os eventos mais comuns, quando utilizados parâmetros convencionais.

O interesse em tDCS cresceu especialmente pela possibilidade de combinar estimulação e terapia simultaneamente. Um paciente pode realizar treinamento motor ou cognitivo enquanto recebe estimulação, o que cria uma oportunidade para modulação dependente da tarefa.

Entretanto, simplicidade operacional não significa simplicidade neurobiológica. A distribuição do campo elétrico depende da anatomia e da montagem, e a resposta pode variar amplamente. Os efeitos classicamente descritos como “anódico excitatório” e “catódico inibitório” não são regras universais, principalmente quando sessões repetidas ou tarefas simultâneas são envolvidas (POLANÍA; NITSCHKE; RUFF, 2018).

Esse fator é particularmente relevante para evitar a popularização de protocolos caseiros. Resultados experimentais em Parkinson ou esclerose múltipla não justificam automanejo sem avaliação profissional.

4. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1. Panorama Geral das Evidências

A síntese da literatura demonstrou grande diferença de maturidade entre as modalidades. Na doença de Parkinson, a DBS convencional apresenta a base clínica histórica mais robusta e experiência acumulada de décadas. A rTMS possui quantidade crescente de ensaios e metanálises, mas ainda enfrenta heterogeneidade considerável. A tDCS permanece promissora, porém com resultados contraditórios. A DBS adaptativa constitui a principal inovação tecnológica recente e já alcançou aplicação regulatória, embora sua base comparativa de longo prazo seja muito menor.

Na esclerose múltipla, o cenário é predominantemente experimental ou adjuvante. A tDCS concentra maior número de estudos de estimulação não invasiva, especialmente para fadiga, enquanto TMS apresenta sinais para fadiga, espasticidade e alguns desfechos motores. A DBS é reservada a situações específicas,

especialmente tremor incapacitante, e não possui papel semelhante ao que ocupa no Parkinson.

Outro resultado transversal foi a ausência de evidência convincente de que qualquer dessas técnicas interrompa o processo patológico fundamental. Os benefícios relatados dizem respeito principalmente ao controle sintomático e ao desempenho funcional. Essa distinção é essencial porque melhora na UPDRS, na fadiga ou em uma tarefa cognitiva não equivale à desaceleração da perda neuronal.

4.2. Eficácia da DBS na Doença de Parkinson

Os ensaios clássicos demonstram que pacientes com sintomas motores responsivos à levodopa e complicações insuficientemente controladas por medicamentos podem apresentar melhora substancial após DBS. No ensaio de Deuschl et al. (2006), a estimulação subtalâmica associada ao tratamento medicamentoso produziu melhora média de 9,5 pontos na medida de qualidade de vida PDQ-39 e de 19,6 pontos na parte motora da UPDRS em relação aos valores basais, com superioridade em comparação ao tratamento clínico. Entretanto, eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo neuroestimulado.

O EARLYSTIM ampliou a discussão ao estudar indivíduos mais jovens e com complicações motoras relativamente precoces. O ensaio randomizou 251 participantes, com duração média da doença de aproximadamente 7,5 anos, e demonstrou que estimulação subtalâmica associada ao tratamento clínico poderia produzir benefícios superiores aos do tratamento clínico isolado em qualidade de vida e controle motor (SCHUEPBACH et al., 2013).

A comparação STN versus GPi mostra que ambas as estratégias podem melhorar sintomas motores. Odekerken et al. (2013) não encontraram diferença significativa nos dois desfechos primários globais entre os alvos, embora a estimulação subtalâmica tenha apresentado maior redução de medicação e alguns benefícios motores secundários. Estudos de seguimento também indicam diferenças potenciais em aspectos cognitivos, o que reforça a escolha individualizada.

Um ponto relevante está na cognição. A DBS é realizada para tratar principalmente sintomas motores, e não para melhorar funções cognitivas. Revisões contemporâneas demonstram que alterações cognitivas após estimulação dependem de fatores como alvo, trajetória do eletrodo, estado basal e progressão da própria doença. Uma revisão sistemática de Sisodia et al. (2024) reforça que a relação entre DBS e cognição é multidimensional, impossibilitando classificá-la simplesmente como benéfica ou prejudicial.

A revisão sistemática de Petersen et al. (2024) fornece um contraponto importante ao entusiasmo com a técnica. Em sete ensaios comparando DBS associada a medicamentos com tratamento medicamentoso, 36,1% dos participantes nos grupos de intervenção apresentaram eventos adversos graves contra 18,0% nos grupos controle, com risco relativo agregado de 2,36. A principal explicação foi a combinação de hemorragias, confusão pós-operatória, infecções, deslocamento de equipamento e reoperações. Ao mesmo tempo, houve benefício na UPDRS III e IV e na qualidade de vida.

A conclusão adequada não é que a DBS tenha deixado de ser eficaz, mas que sua indicação deve ser interpretada como decisão de

benefício-risco. O paciente precisa apresentar um perfil em que a expectativa de ganho motor e funcional justifique o risco de cirurgia e acompanhamento prolongado.

4.3. DBS Adaptativa Como Paradigma de Personalização

Os sistemas de circuito fechado respondem a uma limitação fundamental da DBS convencional: uma doença flutuante recebe estimulação praticamente constante. O desenvolvimento de dispositivos capazes de registrar potenciais de campo locais permitiu converter a atividade neural em informação terapêutica.

A faixa beta subtalâmica apresenta correlação relevante com o estado motor em muitos pacientes, mas não é um marcador universal. Movimento, medicação e estimulação interferem na amplitude e qualidade do sinal. Por isso, pesquisas recentes investigam múltiplos biomarcadores e estratégias algorítmicas.

O ensaio de Oehrns et al. (2024) é particularmente importante porque não utilizou necessariamente o mesmo biomarcador para todos. A seleção de sinais foi orientada por dados individuais, e oscilações gama estreitas em regiões subtalâmicas ou motoras serviram como marcadores de flutuações residuais nos quatro participantes. A DBS adaptativa apresentou desempenho superior ao da estimulação convencional otimizada nesse pequeno estudo.

A principal inovação conceitual está menos na simples mudança automática de amplitude e mais na transição de “dose definida pelo médico em consulta” para “dose modulada continuamente segundo o estado da rede neural”. Essa lógica aproxima a neuromodulação de uma medicina de precisão baseada em fisiomarcadores.

A aprovação regulatória norte-americana em 2025 demonstra que a tecnologia ultrapassou a fase puramente experimental. Contudo, a disponibilidade comercial não elimina questões sobre seleção de candidatos, estabilidade dos biomarcadores e melhor algoritmo para diferentes fenótipos. A revisão publicada no *Lancet* em 2026 destaca precisamente esses obstáculos.

É provável que a próxima etapa da área envolva biomarcadores multimodais. Sinais intracranianos podem ser combinados a dados de sensores de movimento, estado medicamentoso e informações comportamentais. Essa possibilidade cria sistemas mais adaptativos, mas também aumenta complexidade técnica e desafios de validação.

4.4. RTMS e Sintomas Motores na Doença de Parkinson

A literatura de rTMS apresenta aumento substancial de ensaios nos últimos anos. Uma metanálise de rede publicada por Wang, Ding e Guo (2024) incluiu 28 estudos e 1.628 pacientes com doença de Parkinson, comparando diversas estratégias de estimulação cerebral não invasiva. Protocolos de rTMS de alta frequência aplicados sobre área motora suplementar ou córtex motor apareceram entre as intervenções associadas a melhora de função motora em comparação com estimulação simulada, mas os autores destacaram diferenças importantes entre protocolos e tamanhos amostrais reduzidos.

Uma metanálise atualizada de Khattak et al. (2025) incluiu 20 ensaios randomizados com 693 participantes. A rTMS foi associada a melhora significativa na UPDRS-III, com tamanho de efeito padronizado de aproximadamente 0,53 na análise principal. Houve

também sinais em determinados desfechos depressivos, enquanto resultados cognitivos variaram conforme instrumento.

A interpretação dos resultados requer atenção. Uma melhora estatisticamente significativa agregada não implica que qualquer protocolo disponível terá o mesmo efeito. O alvo cortical, frequência e número de sessões variam substancialmente. Além disso, amostras pequenas podem ampliar a influência de estudos individuais.

Outra revisão e metanálise publicada em 2025, centrada em marcha, função motora e equilíbrio, incluiu 19 estudos e 547 participantes, novamente identificando sinais favoráveis para alguns desfechos, mas mostrando que a resposta varia conforme parâmetros.

O conjunto da literatura permite classificar a rTMS como uma das modalidades não invasivas mais promissoras para sintomas motores da doença de Parkinson, mas ainda não como substituta da farmacoterapia ou da DBS em candidatos adequados. Seu principal espaço atual está no tratamento complementar e na pesquisa neuroreabilitadora.

4.5. Cognição e Sintomas Não Motores no Parkinson

A doença de Parkinson não é exclusivamente motora. Alterações executivas, atenção, memória, humor, sono e funções autonômicas podem comprometer significativamente a qualidade de vida. Isso ampliou o interesse por alvos pré-frontais de estimulação.

Metanálises sobre rTMS mostram resultados variáveis para cognição. Um estudo publicado em 2024 encontrou melhora no MoCA em análises agrupadas, mas diferenças de instrumentos, frequência e

alvos limitam conclusões universais. Outro conjunto de estudos não demonstrou melhora consistente em avaliações cognitivas globais.

Essa divergência é explicável porque “cognição” reúne domínios distintos. Uma intervenção capaz de melhorar atenção ou velocidade de processamento pode não modificar memória episódica. Utilizar apenas escores globais pode ocultar benefícios específicos ou gerar interpretações excessivamente amplas.

A estimulação pré-frontal também é estudada para depressão associada ao Parkinson. Como a rTMS de córtex pré-frontal dorsolateral possui evidência consolidada para depressão em outros contextos, há racionalidade neurobiológica para sua utilização em pacientes com doença de Parkinson e sintomas depressivos. Entretanto, o efeito específico na população parkinsoniana necessita ser interpretado dentro dos estudos próprios dessa condição.

4.6. TDCS na Doença de Parkinson: Resultados Heterogêneos

A tDCS ilustra com particular clareza a diferença entre plausibilidade mecanística e consistência clínica. Uma revisão sistemática com metanálise e metarregressão publicada por Souto et al. em 2024 relatou pequeno efeito positivo sobre cognição, memória e tempo de reação em pessoas com Parkinson, sugerindo potencial para modulação cortical cognitiva.

No mesmo ano, entretanto, Duan e Zhang publicaram uma revisão mais ampla que incluiu 38 estudos e submeteu 12 ensaios randomizados controlados por *sham*, com 263 pacientes, à metanálise. Não foram encontradas diferenças significativas entre tDCS ativa e simulada para função motora global, marcha, atenção/memória de trabalho, função executiva ou memória e

aprendizagem. Os autores identificaram elevada heterogeneidade e levantaram a possibilidade de que subgrupos mais jovens e menos comprometidos apresentem respostas distintas.

Essa discrepância não deve ser ocultada. Ela representa precisamente o estado atual do campo. Diferentes critérios de inclusão, instrumentos, montagens e desfechos podem produzir resultados agrupados distintos.

Quando a tDCS é analisada juntamente com reabilitação, surgem sinais mais interessantes. Nguyen et al. (2024) avaliaram 23 estudos relacionados à marcha e ao equilíbrio e observaram efeitos significativos em algumas variáveis, como cadência, tempo de passada e teste Timed Up and Go, embora diversos outros desfechos não alcançassem significância.

Esses dados reforçam a hipótese de que a estimulação possa funcionar melhor como facilitadora de uma intervenção ativa do que como terapia isolada. Ainda assim, essa hipótese necessita ser confirmada por estudos maiores que comparem diretamente estimulação isolada, treinamento isolado e combinação das duas estratégias.

4.7. Neuromodulação Não Invasiva na Esclerose Múltipla

A evidência em esclerose múltipla apresenta perfil sintomático diferente. Uma metanálise de Uygur-Kucukseymen et al. (2023) incluiu 49 estudos, envolvendo 944 participantes; 44 estudos puderam contribuir para análises quantitativas. Trinta e três investigaram tDCS, nove TMS e dois estimulação transcraniana por ruído aleatório. Para tDCS, foram observados efeitos agregados favoráveis sobre fadiga, dor e sintomas psiquiátricos, mas não

evidência robusta de melhora motora ou cognitiva global. Para TMS, houve sinais significativos de redução de fadiga e espasticidade, enquanto a função motora global não apresentou evidência convincente.

Os resultados são importantes porque mostram que o principal benefício potencial da neuromodulação na esclerose múltipla pode não estar nos desfechos motores tradicionais. Fadiga, por exemplo, constitui um sintoma altamente incapacitante e é influenciada por redes corticais e subcorticais complexas. Uma metanálise de prevalência publicada em 2024 estimou que aproximadamente 59% das pessoas com esclerose múltipla apresentam fadiga, embora houvesse grande heterogeneidade entre estudos e instrumentos.

A revisão guarda-chuva de Yaseri et al. (2024), que analisou 14 revisões, encontrou panorama semelhante. A rTMS foi considerada potencialmente útil para dor e função motora, tDCS para fadiga e aspectos cognitivos e DBS para tremor, mas os autores enfatizaram que diferenças entre protocolos impedem recomendações simples.

Em 2026, uma nova revisão sistemática e metanálise específica de tDCS incluiu 22 estudos publicados entre 2015 e 2025. Ahmed et al. encontraram melhora de velocidade de processamento de informação medida pelo Symbol Digit Modalities Test, com diferença média de 7,71 pontos, e sinal favorável para mobilidade no Timed Up and Go. Entretanto, a análise de SDMT derivava de apenas dois estudos pequenos, e as análises agrupadas de velocidade de marcha e escala de equilíbrio de Berg não atingiram significância estatística. Os próprios autores classificaram os resultados como preliminares.

Esse estudo é particularmente útil para evitar conclusões exageradas. O fato de uma metanálise encontrar diferença estatística não significa automaticamente que o efeito esteja estabelecido. Quando apenas dois ensaios sustentam determinado desfecho, intervalos de confiança, viés de publicação e diferenças populacionais tornam a generalização frágil.

4.8. Fadiga na Esclerose Múltipla

A fadiga constitui o domínio em que a estimulação não invasiva apresenta uma das maiores quantidades de estudos na esclerose múltipla. O interesse pela tDCS provavelmente decorre de sua facilidade para sessões repetidas e possibilidade de aplicação combinada à atividade.

A metanálise de 2023 encontrou tamanho de efeito favorável da tDCS para fadiga quando comparada a *sham*. A TMS também apresentou redução significativa, embora de magnitude menor na análise agrupada.

Entretanto, fadiga é um desfecho particularmente sujeito a variáveis contextuais. Sono, depressão, temperatura, nível de incapacidade, tratamento farmacológico e atividade física podem alterar a percepção do sintoma. Escalas diferentes medem componentes distintos, o que aumenta a heterogeneidade.

Por isso, um futuro protocolo ideal precisará estabelecer critérios mais precisos para fenotipar fadiga. A mesma pontuação elevada pode resultar predominantemente de disfunção central, alteração de sono, depressão ou esforço motor aumentado. A neuromodulação provavelmente não produzirá o mesmo efeito em todos esses cenários.

A integração com educação, atividade física, manejo do sono e reabilitação continua, portanto, necessária. Estimulação não deve ser interpretada como substituição desses componentes.

4.9. Espasticidade, Dor e Função Motora na Esclerose Múltipla

A espasticidade constitui outro alvo de interesse para TMS. A metanálise de Uygur-Kucukseymen et al. encontrou efeito favorável da TMS sobre níveis de espasticidade comparada a *sham*. Esse resultado sugere que modulação de circuitos motores corticospinais pode influenciar mecanismos que contribuem para hipertonia.

Porém, novamente a heterogeneidade dos protocolos limita a tradução direta. Diferentes frequências e alvos foram utilizados, e os tamanhos amostrais permanecem modestos. A avaliação da espasticidade por escalas clínicas também possui limitações conhecidas, podendo não capturar integralmente mudanças na função.

A dor apresentou sinais favoráveis principalmente com tDCS em algumas análises. Esse resultado possui racionalidade porque a estimulação cortical, particularmente sobre áreas motoras, pode alterar redes relacionadas ao processamento nociceptivo. Diretrizes internacionais de rTMS já reconhecem efeitos analgésicos de estimulação motora para algumas síndromes de dor crônica, embora isso não equivalha a uma recomendação universal para dor na esclerose múltipla (LEFAUCHEUR et al., 2020).

Quanto à função motora global, a evidência é mais fraca. Essa diferença entre melhora sintomática e melhora motora reflete a complexidade estrutural da doença. Quando lesões axonais extensas

comprometem determinada via, aumentar excitabilidade cortical pode ter capacidade limitada de restaurar transmissão.

4.10. DBS na Esclerose Múltipla

A DBS possui papel muito mais restrito na esclerose múltipla do que na doença de Parkinson. O principal uso investigado é o tremor incapacitante refratário. Revisões históricas e contemporâneas relatam que a estimulação de alvos talâmicos pode reduzir tremor em pacientes selecionados, mas os resultados funcionais são variáveis.

Isso ocorre porque o tremor associado à esclerose múltipla frequentemente é acompanhado de ataxia, dismetria e comprometimento cerebelar. Reduzir amplitude do tremor não necessariamente restaura coordenação funcional. Um paciente pode apresentar melhora objetiva em determinada escala de tremor e ainda manter dificuldade significativa para tarefas manuais.

A revisão guarda-chuva de Yaseri et al. incluiu quatro revisões relacionadas à DBS e concluiu que há evidência de redução de tremor, mas insuficiente para generalizações amplas.

Por esse motivo, DBS na esclerose múltipla deve ser compreendida como intervenção altamente selecionada para sintoma específico, e não como tratamento da doença de base.

4.11. Biomarcadores Neurofisiológicos e Plasticidade

Uma das interfaces mais promissoras entre neuromodulação e neurociência translacional é a possibilidade de utilizar a própria estimulação para medir características do sistema nervoso. A TMS,

por exemplo, não é apenas terapêutica; pode funcionar como ferramenta neurofisiológica.

Paradigmas de pulsos pareados permitem avaliar componentes de inibição intracortical, facilitação e integração sensório-motora. Índices como *short-interval intracortical inhibition*, *intracortical facilitation* e *short-latency afferent inhibition* têm sido associados respectivamente a diferentes circuitos neurotransmissores. Uma revisão sistemática de Mimura et al. (2023) utilizou precisamente esses parâmetros para caracterizar alterações neurofisiológicas em doenças neurodegenerativas não Alzheimer.

Esses marcadores têm potencial para identificar subgrupos de resposta. Em vez de selecionar intensidade e frequência apenas segundo diagnóstico, futuras estratégias podem considerar o perfil de excitabilidade individual.

Na DBS, o equivalente são os potenciais de campo locais registrados pelos eletrodos implantados. A atividade beta na doença de Parkinson é o exemplo mais avançado. Sistemas adaptativos utilizam esse tipo de informação para ajustar a estimulação em tempo real.

Outros biomarcadores poderão incorporar neuroimagem funcional, conectividade estrutural, sinais eletrofisiológicos e dados de movimento. A convergência dessas fontes pode permitir uma verdadeira “assinatura de rede” para orientar a neuromodulação.

O obstáculo reside na validação. Um biomarcador útil precisa ser reprodutível, correlacionar-se com um desfecho clinicamente relevante e permanecer detectável em condições cotidianas. Muitos sinais interessantes em laboratório falham nesses requisitos.

4.12. Segurança e Tolerabilidade

A segurança das técnicas precisa ser interpretada proporcionalmente à invasividade. DBS apresenta riscos de cirurgia e do dispositivo. Hemorragia intracraniana, infecção, complicações de ferida, deslocamento do eletrodo e necessidade de revisão cirúrgica constituem eventos reconhecidos. Alterações de fala, equilíbrio, humor ou cognição também podem surgir de acordo com localização e programação.

A revisão de Petersen et al. reforça a importância de não subestimar esses riscos ao mostrar aumento de eventos adversos graves em ensaios randomizados de DBS comparada a tratamento medicamentoso.

A TMS possui perfil menos invasivo. Cefaleia, desconforto no couro cabeludo e contrações musculares transitórias são relativamente comuns. Crises epiléticas representam evento raro, mas de importância clínica, e o risco aumenta diante de determinados parâmetros ou fatores predisponentes. As diretrizes de Rossi et al. (2021) fornecem recomendações detalhadas de segurança, triagem e limites de estimulação.

A tDCS tende a produzir efeitos leves como formigamento, prurido, sensação de calor ou irritação cutânea. Na metanálise de Ahmed et al. (2026) em esclerose múltipla, não foram relatados eventos adversos graves nos estudos analisados, e as taxas de conclusão foram elevadas. Isso apoia o perfil de tolerabilidade, mas não elimina a necessidade de protocolos adequados.

5. DISCUSSÃO

5.1. A Neuromodulação Não é Uma Categoria Terapêutica Homogênea

O principal resultado desta revisão é a constatação de que a palavra neuromodulação reúne intervenções em estágios de maturidade completamente diferentes. Colocar DBS, rTMS e tDCS na mesma categoria sem hierarquizar a evidência produz uma falsa equivalência.

Na doença de Parkinson, a DBS possui indicação clínica consolidada para pacientes selecionados. A experiência histórica, ensaios randomizados e acompanhamento clínico sustentam efeitos motores relevantes. A discussão atual não é sobre sua existência como opção terapêutica, mas sobre refinamento da seleção, alvo, programação e manejo de riscos.

A rTMS ocupa estágio intermediário. Diversas metanálises apontam melhora motora, mas ainda não existe um protocolo universal que possa ser transposto para todos os pacientes. A literatura de 2024 e 2025 sugere que alta frequência aplicada a regiões motoras pode produzir resultados favoráveis, mas quantidade de sessões e melhor alvo permanecem debatidos.

A tDCS apresenta estágio mais experimental. A coexistência de metanálises positivas e neutras demonstra que a técnica não deve ser apresentada como tratamento estabelecido para Parkinson.

Na esclerose múltipla, todas essas técnicas ocupam espaço mais restrito, predominantemente complementar ou investigacional. A evidência para fadiga é promissora; para motor e cognição, mais heterogênea.

A graduação da evidência deve aparecer claramente na comunicação clínica. Um tratamento ser “promissor” significa que existem sinais que justificam pesquisa adicional; não significa que sua eficácia esteja comprovada em qualquer paciente.

5.2. Plasticidade Neural: Mecanismo Plausível, Mas Não Sinônimo de Regeneração

Um segundo achado transversal está no uso frequente da expressão “neuroplasticidade” para justificar intervenções. O conceito possui fundamento, mas pode ser usado de forma excessivamente ampla.

Após TMS ou tDCS, modificações de excitabilidade podem persistir por minutos ou horas. Estudos farmacológicos e neurofisiológicos indicam semelhanças com mecanismos envolvidos em potenciação e depressão de longa duração. Isso sustenta a interpretação como efeito semelhante à plasticidade sináptica.

Todavia, uma mudança no potencial evocado motor não equivale a formação de novos neurônios. Uma melhora em tempo de marcha não prova remielinização. O aumento de conectividade funcional em neuroimagem não demonstra interrupção da doença.

Essa distinção é especialmente importante em doenças progressivas, nas quais pacientes podem interpretar “neuroplasticidade” como possibilidade de regeneração completa. A literatura não sustenta essa promessa.

A interpretação mais correta é que a neuromodulação pode modificar o funcionamento de redes ainda disponíveis, criando condições potencialmente favoráveis para aprendizagem ou compensação.

5.3. A Reabilitação Como Parceira da Neuromodulação

A ideia de utilizar estimulação isoladamente provavelmente subestima seu potencial. A aprendizagem motora depende de prática. Se a estimulação modifica temporariamente excitabilidade de determinado circuito, a atividade realizada nessa janela pode influenciar quais redes serão reforçadas.

Isso fundamenta o conceito de estimulação “state-dependent”. A mesma tDCS aplicada durante repouso e durante treinamento de marcha não necessariamente produzirá o mesmo resultado.

Na doença de Parkinson, a revisão de Nguyen et al. identificou sinais favoráveis em alguns desfechos de marcha e equilíbrio quando tDCS era utilizada isoladamente ou associada a outras terapias. Os resultados não foram uniformes, mas sustentam a investigação do pareamento com fisioterapia.

Metanálise de estimulação não invasiva em tarefas duplas também identificou potencial de melhora de componentes motores e cognitivos na doença de Parkinson, sugerindo que a interação entre estimulação e tarefa complexa merece investigação adicional.

Na esclerose múltipla, a lógica é semelhante. Estimular regiões motoras ou cerebelares enquanto o indivíduo realiza treinamento postural pode potencialmente direcionar o efeito para redes recrutadas pela atividade. Uma revisão de 2026 identificou estudos combinando tDCS cerebelar ou pré-frontal com treinamento motor, mas ainda com amostras pequenas.

A reabilitação integrada possui ainda uma vantagem conceitual: mantém o desfecho funcional no centro da intervenção. O objetivo

não é modificar um biomarcador por si mesmo, mas permitir que a pessoa caminhe, execute tarefas, comunique-se ou mantenha independência.

5.4. Por Que os Estudos Produzem Resultados Tão Diferentes?

A heterogeneidade observada não deve ser tratada como simples falha da literatura. Ela reflete a combinação de variabilidade biológica e metodológica.

O primeiro fator é o diagnóstico. Duas pessoas com Parkinson podem apresentar fenótipos distintos, níveis diferentes de resposta dopaminérgica e diferentes graus de comprometimento axial ou cognitivo. Duas pessoas com esclerose múltipla podem possuir lesões em circuitos completamente diferentes.

O segundo fator é o alvo. Estimular M1 não é equivalente a estimular DLPFC ou área motora suplementar. Cada região participa de redes diferentes.

O terceiro é a dose de estimulação. Frequência, intensidade, número de pulsos, duração e número de sessões variam. Em farmacologia, ensaios que utilizassem doses completamente diferentes de um medicamento dificilmente seriam interpretados como uma única intervenção; na neuromodulação, essa diversidade ainda é frequentemente agregada.

O quarto fator é o estado do paciente. Medicação dopaminérgica altera fisiologia na doença de Parkinson. Fadiga, sono, atividade física e uso prévio de estimulação também modificam o sistema.

O quinto é o desfecho. Uma intervenção pode produzir melhora estatisticamente significativa em escala de sintomas sem alcançar mudança clinicamente perceptível. O inverso também pode ocorrer quando instrumentos pouco sensíveis deixam de detectar ganhos específicos.

Essa combinação explica por que padronização é um dos principais desafios da área.

5.5. Seleção Individualizada e Medicina de Precisão

A individualização é mais avançada na DBS porque o procedimento já exige equipe especializada e avaliação detalhada. A seleção normalmente considera diagnóstico, resposta à levodopa, natureza das complicações motoras, cognição, sintomas psiquiátricos, idade biológica, comorbidades e expectativas.

O futuro da TMS e da tDCS provavelmente dependerá de processo semelhante. Atualmente, muitos estudos utilizam protocolos definidos predominantemente pelo diagnóstico. Uma etapa seguinte será identificar perfis de resposta.

Neuroimagem pode indicar redes preservadas. TMS pode caracterizar excitabilidade. Dispositivos vestíveis podem medir marcha e bradicinesia no cotidiano. Dados cognitivos podem estabelecer quais domínios estão comprometidos.

A DBS adaptativa demonstra a viabilidade prática dessa lógica: um biomarcador individual pode alterar a dose em tempo real.

Contudo, personalização não deve significar simplesmente aumentar a complexidade tecnológica. Um algoritmo só é útil

quando produz benefício clínico reproduzível.

5.6. Biomarcadores e o Risco de Substituir o Paciente Pelo Sinal

A neuromodulação contemporânea gera enorme quantidade de dados. Potenciais de campo, eletroencefalografia, TMS, sensores de movimento e neuroimagem oferecem medidas objetivas capazes de complementar avaliação clínica.

O risco está em transformar o biomarcador no objetivo final. Reduzir atividade beta não é, por si só, o objetivo terapêutico; o objetivo é melhorar função e qualidade de vida. Caso um paciente tenha redução neurofisiológica sem benefício percebido, o biomarcador perde valor clínico.

A escolha dos desfechos deve, portanto, integrar medidas objetivas e resultados centrados na pessoa. Marcha, autonomia, capacidade de trabalhar, atividades de vida diária, fadiga e qualidade de vida podem ser mais importantes para o paciente do que determinada alteração eletrofisiológica.

A própria DBS adaptativa precisa equilibrar esses níveis. O melhor algoritmo não é aquele que normaliza perfeitamente uma oscilação, mas aquele que melhora sintomas relevantes com menos efeitos adversos e maior estabilidade.

5.7. Cognição Requer Desfechos Específicos

A literatura analisada demonstra particular inconsistência para cognição. Isso ocorre parcialmente porque muitos estudos utilizam instrumentos globais.

MoCA e MMSE são úteis para triagem, mas não avaliam com precisão todas as funções executivas, memória de trabalho ou velocidade de processamento. Na esclerose múltipla, o SDMT possui relevância particular para velocidade de processamento.

A metanálise de Ahmed et al. observou melhora de SDMT após tDCS, mas o resultado baseou-se em dois estudos pequenos. Isso é um sinal promissor, não confirmação definitiva.

Na doença de Parkinson, resultados positivos em MoCA coexistem com ausência de melhora em outras medidas. O efeito cognitivo provavelmente depende do domínio e do alvo.

Ensaio futuros devem definir previamente qual processo cognitivo pretendem modificar e utilizar instrumentos adequados.

5.8. O Problema dos Efeitos de Curta Duração

Muitos ensaios de neuromodulação avaliam resultados imediatamente após séries de sessões ou poucas semanas depois. Para uma doença crônica e progressiva, esse horizonte é limitado.

Uma melhora de duas semanas pode ser relevante para demonstrar mecanismo, mas não estabelece utilidade clínica de longo prazo. Pacientes com Parkinson ou esclerose múltipla vivem com a doença durante décadas.

DBS possui vantagem nesse aspecto porque é utilizada continuamente e dispõe de seguimentos prolongados. Ainda assim, a progressão da doença modifica o perfil de benefícios ao longo do tempo.

TMS e tDCS necessitam determinar se sessões de manutenção são necessárias, qual frequência e qual impacto cumulativo. Sem essas respostas, é difícil transformar protocolos experimentais em linhas de cuidado.

5.9. A Necessidade de Distinguir Melhora Sintomática de Neuroproteção

Um erro conceitual recorrente é interpretar qualquer benefício neuromodulatório como modificação da doença.

Na doença de Parkinson, a DBS pode produzir melhora impressionante de tremor, rigidez ou flutuações motoras, mas isso não significa que a degeneração dopaminérgica tenha cessado.

Na esclerose múltipla, melhora de fadiga após tDCS não demonstra que o processo inflamatório ou a lesão axonal foram modificados. O tratamento imunológico continua sendo o eixo de controle da atividade da doença.

Essa distinção possui implicação ética. Pacientes não devem abandonar terapias modificadoras com eficácia estabelecida em favor de intervenções neuromodulatórias experimentais.

As tecnologias atuais devem ser entendidas principalmente como estratégias sintomáticas ou facilitadoras de reabilitação.

5.10. Interfaces Futuras: Estimulação Guiada por Rede

A evolução da área aponta para uma mudança de alvos anatômicos para alvos de rede. Tradicionalmente, escolhe-se uma coordenada

cerebral. Entretanto, regiões com a mesma denominação anatômica possuem conexões diferentes entre pessoas.

Tecnologias de conectividade podem permitir identificar quais circuitos precisam ser modulados para um sintoma específico. Isso já influencia estudos de DBS e TMS.

O resultado poderá ser uma neuromodulação na qual o diagnóstico sozinho não define o protocolo. O sistema considera sintoma, anatomia, conectividade e biomarcador.

Um paciente com Parkinson predominantemente bradicinético pode receber estratégia diferente de outro cujo principal problema seja freezing. Um indivíduo com esclerose múltipla e fadiga central pode receber protocolo diferente de outro com comprometimento cognitivo.

Esse cenário aproxima a neuromodulação da medicina personalizada, mas também exige estudos maiores para evitar personalização baseada em associações não validadas.

5.11. Tecnologias Emergentes Além de TMS e TDCS

Outras modalidades têm despertado interesse, entre elas tACS, tRNS e ultrassom transcraniano de baixa intensidade. A estimulação por corrente alternada procura interagir com oscilações cerebrais e potencialmente sincronizar ou dessincronizar redes específicas. A estimulação por ruído aleatório utiliza correntes com variação de frequência e intensidade.

Na esclerose múltipla, a metanálise de 2023 identificou apenas dois estudos de tRNS, quantidade insuficiente para conclusões.

O ultrassom transcraniano de baixa intensidade é particularmente atraente por permitir, em teoria, focalização em estruturas profundas sem implantação de eletrodos. Revisões recentes descrevem potencial para modulação de canais mecanossensíveis e redes profundas, mas a maior parte da evidência em doenças neurodegenerativas ainda é pré-clínica ou inicial.

É essencial distingui-lo do ultrassom focalizado de alta intensidade utilizado para produzir lesões terapêuticas. Uma talamotomia por ultrassom focalizado é um procedimento ablativo e irreversível; não deve ser classificada simplesmente como estimulação neuromodulatória.

5.12. Considerações Éticas

À medida que dispositivos tornam-se mais capazes de registrar atividade cerebral continuamente, questões éticas ganham relevância. Dados neurais podem revelar padrões relacionados a movimento, estado comportamental e possivelmente outros processos. Proteção de dados torna-se parte do tratamento.

Sistemas adaptativos também transferem parte da decisão terapêutica para algoritmos. O clínico precisa compreender como o sistema escolhe a intensidade de estimulação e quais limites foram programados.

A autonomia do paciente exige informação adequada sobre benefícios e incertezas. Uma tecnologia sofisticada pode criar expectativa maior do que a evidência justifica.

Na neuromodulação não invasiva, o acesso doméstico a equipamentos de estimulação elétrica acrescenta outro problema. A

relativa simplicidade da tDCS pode estimular automanejo sem avaliação, mas diferenças de montagem e intensidade influenciam os efeitos. A literatura mecanística alerta que estimulação elétrica transcraniana não deve ser compreendida como técnica trivial simplesmente porque o equipamento é pequeno (POLANÍA; NITSCHKE; RUFF, 2018).

6. PERSPECTIVAS PARA A NEUROREABILITAÇÃO INTEGRADA

O futuro da neuromodulação provavelmente não será definido por uma competição entre estimulação e reabilitação, mas por sua integração. A fisioterapia produz atividade específica em circuitos motores; a terapia ocupacional trabalha funções orientadas para tarefas; intervenções cognitivas recrutam redes executivas e de memória; a fonoaudiologia atua sobre fala, deglutição e comunicação. A neuromodulação pode ser utilizada para modificar o estado das redes durante essas experiências.

Essa abordagem exige sincronização entre profissionais. O neurologista define diagnóstico e controle clínico; a equipe de neuromodulação seleciona parâmetros; fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, neuropsicólogos e fonoaudiólogos estabelecem objetivos funcionais.

O resultado de uma intervenção não deveria ser avaliado apenas no laboratório. Se o objetivo é melhorar marcha, sensores vestíveis podem medir a função no cotidiano. Se o objetivo é reduzir fadiga, deve-se verificar impacto sobre participação social e atividades diárias.

Também é necessária periodização terapêutica. O efeito de uma sessão pode estabelecer janela de maior plasticidade, durante a qual

treinamento específico teria maior potencial. Ensaios futuros devem estudar sistematicamente essa temporalidade.

A doença de Parkinson constitui cenário particularmente promissor para integrar DBS e reabilitação. Mesmo pacientes com excelente resposta à estimulação podem apresentar déficits axiais residuais. Treinamento específico continua necessário.

Na esclerose múltipla, em que a neuromodulação cerebral ainda é menos estabelecida, sua utilização como adjuvante pode ser ainda mais lógica do que como intervenção isolada. A heterogeneidade anatômica exige objetivos funcionais concretos e avaliação contínua.

7. LIMITAÇÕES DA REVISÃO

Esta revisão apresenta limitações. A primeira é a própria heterogeneidade das técnicas incluídas. DBS, TMS e tDCS possuem mecanismos e níveis de invasividade distintos e não podem ser comparadas como se fossem doses diferentes do mesmo tratamento.

A segunda diz respeito às populações estudadas. A maior parte dos ensaios de DBS envolve pacientes cuidadosamente selecionados, o que limita extrapolação para indivíduos com comprometimento cognitivo importante, fragilidade ou múltiplas comorbidades.

Na estimulação não invasiva, amostras pequenas representam problema frequente. Muitas metanálises agregam ensaios com poucas dezenas de participantes e grande diversidade de protocolos. O aumento do tamanho total após agregação estatística não elimina a heterogeneidade clínica.

A terceira limitação é a curta duração do seguimento em muitos estudos. Isso impede estabelecer estabilidade dos efeitos.

A quarta relaciona-se à ausência de padronização dos desfechos. Diferentes escalas para fadiga, cognição, marcha ou função motora dificultam comparação.

A quinta está na utilização de marcadores substitutos. Alterações neurofisiológicas são úteis para investigar mecanismos, porém não devem substituir desfechos funcionalmente relevantes.

Por fim, esta revisão não realizou metanálise própria nem apresenta um fluxograma numérico artificial de seleção. A síntese foi estruturada a partir de buscas e análise crítica de estudos verificáveis, priorizando transparência sobre uma aparência de precisão não documentada.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuromodulação ocupa posição crescente no tratamento das doenças neurológicas e constitui uma das interfaces mais promissoras entre neurofisiologia, engenharia biomédica e neuroreabilitação. Entretanto, os resultados desta revisão demonstram que o termo abrange tecnologias com diferentes níveis de maturidade clínica e que o entusiasmo científico precisa ser acompanhado de avaliação rigorosa da evidência.

Na doença de Parkinson, a estimulação cerebral profunda apresenta o maior grau de consolidação. Ensaio randomizados demonstraram melhora de sintomas motores e qualidade de vida em candidatos adequadamente selecionados, e décadas de experiência clínica confirmam seu valor terapêutico. Ao mesmo tempo, a técnica

envolve riscos cirúrgicos e relacionados ao dispositivo, exige programação especializada e não interrompe a progressão neurodegenerativa.

A escolha entre núcleo subtalâmico e globo pálido interno não pode ser reduzida a uma regra universal. Ambos os alvos produzem benefícios motores, mas diferenças em redução medicamentosa, sintomas específicos, cognição e objetivos individuais favorecem seleção personalizada.

A DBS adaptativa representa a principal mudança paradigmática recente. Ao transformar sinais cerebrais em variáveis de controle, o sistema deixa de aplicar estimulação exclusivamente fixa e passa a responder ao estado fisiológico do indivíduo. O estudo de Oehrns et al. demonstrou a viabilidade dessa estratégia em uma amostra piloto, enquanto a autorização regulatória obtida em 2025 marcou a entrada da estimulação adaptativa no uso clínico.

Entretanto, ainda não é possível concluir que aDBS seja superior para todos os pacientes. Biomarcadores variam, sinais apresentam artefatos e protocolos de programação continuam em evolução. O avanço tecnológico não elimina a medicina clínica; aumenta a necessidade de interpretação individual.

A estimulação magnética transcraniana apresenta evidências crescentes na doença de Parkinson. Metanálises recentes indicam melhora de função motora após determinados protocolos, particularmente estimulação de alta frequência sobre redes motoras. Ainda assim, diferenças de alvo, intensidade e duração impedem a definição de um protocolo universal.

A tDCS apresenta quadro menos consistente. Algumas revisões identificam benefícios em cognição ou componentes motores, enquanto outras não encontram diferença global em comparação à estimulação simulada. Essa divergência indica que o efeito provavelmente depende de variáveis que os atuais estudos ainda não conseguem controlar adequadamente.

Na esclerose múltipla, a neuromodulação deve ser compreendida dentro de outro paradigma. A doença permanece essencialmente imunomediada e desmielinizante, embora neurodegeneração seja componente fundamental da progressão. A estimulação cerebral não substitui terapias modificadoras da doença. Seu papel atual é predominantemente sintomático e reabilitador.

A fadiga aparece como um dos sintomas com sinais mais consistentes de resposta à estimulação não invasiva. A tDCS apresenta resultados promissores para fadiga e determinadas manifestações não motoras, enquanto a TMS demonstra sinais para fadiga e espasticidade. Todavia, o elevado grau de heterogeneidade limita recomendações universais.

Dados de 2026 sugerem que tDCS pode melhorar velocidade de processamento de informação em pessoas com esclerose múltipla, mas a evidência deriva de pequeno número de estudos para alguns desfechos. Essa observação ilustra a necessidade de distinguir “resultado positivo” de “evidência definitiva”.

A plasticidade neural constitui o elo teórico que atravessa todas essas modalidades, mas não deve ser transformada em promessa de regeneração. Estimulação cerebral pode modificar excitabilidade e redes e potencialmente facilitar aprendizagem, mas essas

mudanças não equivalem automaticamente à recuperação estrutural do tecido nervoso.

É justamente por esse motivo que a associação entre neuromodulação e reabilitação aparece como uma das perspectivas mais relevantes. Em vez de estimular o cérebro passivamente e esperar reorganização espontânea, protocolos podem combinar a estimulação com tarefas que recrutem as redes que se pretende modificar.

Essa concepção transforma a estimulação em ferramenta para abrir ou otimizar uma janela terapêutica, enquanto a experiência e o treinamento orientam a reorganização funcional.

A tendência futura deverá envolver maior personalização. Diagnóstico isolado provavelmente será insuficiente para escolher protocolo. Fenótipo clínico, idade, anatomia, conectividade, estágio da doença, estado medicamentoso, biomarcadores eletrofisiológicos e objetivos pessoais poderão integrar decisões.

Em paralelo, sensores vestíveis permitirão medir sintomas fora do consultório. A diferença entre um paciente que apresenta boa resposta durante exame clínico e outro que mantém benefício durante atividades diárias poderá ser quantificada de forma mais precisa.

Os sistemas de circuito fechado representam a expressão mais avançada desse princípio, mas sua lógica também pode ser aplicada às modalidades não invasivas: utilizar neurofisiologia e comportamento para decidir alvo, intensidade, frequência e momento.

A principal conclusão da presente revisão é, portanto, que a neuromodulação não deve ser compreendida como substituta de farmacoterapia ou reabilitação, mas como componente de um modelo terapêutico multimodal. Seu potencial emerge precisamente da interação entre tecnologia, fisiologia neural e experiência comportamental.

Na doença de Parkinson, a DBS oferece atualmente o exemplo mais concreto desse potencial, enquanto rTMS e tDCS ampliam as possibilidades não invasivas. Na esclerose múltipla, os resultados justificam continuidade das pesquisas, especialmente em fadiga, espasticidade e cognição, mas ainda exigem prudência clínica.

O desenvolvimento da área depende agora menos da demonstração genérica de que “estimular o cérebro produz algum efeito” e mais da capacidade de responder questões precisas: **quem deve ser estimulado, qual rede deve ser modulada, em que momento, com qual dose, associado a qual atividade e utilizando qual marcador de resposta?**

Responder a essas questões permitirá que a neuromodulação avance de protocolos padronizados baseados somente no diagnóstico para intervenções verdadeiramente personalizadas, capazes de combinar biomarcadores, plasticidade neural e objetivos funcionais.

Assim, as estratégias contemporâneas de neuromodulação representam um avanço significativo, mas não uma solução isolada para doenças neurodegenerativas. O cenário mais consistente é aquele no qual estimulação cerebral, neuroreabilitação,

farmacoterapia e avaliação longitudinal atuam de forma complementar.

A inovação mais relevante talvez não seja a criação de estímulos cada vez mais fortes ou de aparelhos cada vez mais sofisticados, mas a capacidade de entregar a estimulação correta à rede correta, no momento correto, enquanto o paciente executa a tarefa clinicamente relevante.

É nessa convergência entre neurotecnologia, plasticidade e funcionalidade que se encontra a perspectiva mais promissora da neuromodulação contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Ghazi Uddin et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation on motor and cognitive functions in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, v. 26, n. 1, p. 436, 2026. DOI: 10.1186/s12883-026-04961-y.

DE NEELING, Martijn G. J. et al. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet*, v. 407, n. 10534, p. 1191-1204, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02274-3.

DEUSCHL, Günther et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 9, p. 896-908, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa060281.

DUAN, Zhuo; ZHANG, Chencheng. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of motor and cognitive effects. *NPJ Parkinson's Disease*, v. 10, n. 1, p. 214, 2024. DOI: 10.1038/s41531-024-00821-z.

GARTON, Thomas et al. Neurodegeneration and demyelination in multiple sclerosis. *Neuron*, v. 112, n. 19, p. 3231-3251, 2024. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.05.025.

JANNATI, Ali et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, v. 48, n. 1, p. 191-208, 2023. DOI: 10.1038/s41386-022-01453-8.

KHATTAK, Mahnoor et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 87, n. 11, p. 7471-7479, 2025. DOI: 10.1097/MS9.00000000000003520.

LEE, Hajun; CHOI, Beom Jin; KANG, Nyeonju. Non-invasive brain stimulation enhances motor and cognitive performances during dual tasks in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 21, n. 1, p. 205, 2024. DOI: 10.1186/s12984-024-01505-8.

LEFAUCHEUR, Jean-Pascal et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, v. 131, n. 2, p. 474-528, 2020. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

LEFAUCHEUR, Jean-Pascal et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.

MIMURA, Yu et al. Transcranial magnetic stimulation neurophysiology in patients with non-Alzheimer's

neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 155, p. 105451, 2023. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105451.

NGUYEN, Thi Xuan Dieu et al. Effects of transcranial direct current stimulation alone and in combination with rehabilitation therapies on gait and balance among individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 21, n. 1, p. 27, 2024. DOI: 10.1186/s12984-024-01311-2.

ODEKERKEN, Vincent J. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 1, p. 37-44, 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70264-8.

OEHRN, Carina R. et al. Chronic adaptive deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease: a blinded randomized feasibility trial. *Nature Medicine*, v. 30, n. 11, p. 3345-3356, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03196-z.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PETERSEN, Johanne Juul et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Medicine*, v. 3, n. 1, e000705, 2024. DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000705.

POLANÍA, Rafael; NITSCHKE, Michael A.; RUFF, Christian C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, v. 21, n. 2, p. 174-187, 2018. DOI: 10.1038/s41593-017-0054-4.

REED, Thomas; COHEN KADOSH, Roi. Transcranial electrical stimulation mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 41, n. 6, p. 1123-1130, 2018. DOI: 10.1007/s10545-018-0181-4.

ROSSI, Simone et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clinical Neurophysiology*, v. 132, n. 1, p. 269-306, 2021. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003.

SCHUEPBACH, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 7, p. 610-622, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158.

SISODIA, Vibuthi et al. Bidirectional interplay between deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, v. 39, n. 5, p. 910-915, 2024. DOI: 10.1002/mds.29772.

SOUTO, Jandirilly Julianna de Souza et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive changes in Parkinson's disease, a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Applied Neuropsychology: Adult*, 2024. DOI: 10.1080/23279095.2024.2367108.

UYGUR-KUCUKSEYMEN, Elif et al. Non-invasive brain stimulation on clinical symptoms in multiple sclerosis patients: a systematic review

and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 78, p. 104927, 2023. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104927.

WANG, Yueying; DING, Yi; GUO, Chenchen. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 14, p. 14219, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-64196-0.

YASERI, Aram et al. Brain stimulation for patients with multiple sclerosis: an umbrella review of therapeutic efficacy. *Neurological Sciences*, v. 45, n. 6, p. 2549-2559, 2024. DOI: 10.1007/s10072-024-07365-3.

¹ Medicina pela Universidade Veracruzana, México Especialista em psiquiatria pela Universidade de Guadalajara, México. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)