NEUROLOGIA
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição V

Capítulo 7

NEUROPLASTICIDADE E REABILITAÇÃO NEUROLÓGICA

Antônio Py Laste[1]
Leonardo Enrique Storch[1]
Gustavo Vianna Raffo[1]
Lucas Santos Garcez[1]
Lucas Gustavo Araújo Guimarães[1]
Gustavo Gabriel De Oliveira[1]
Pedro Cravo Melo[1]
Arthur Bertuol Maurer[1]
Henrique Da Rocha Froncheti[1]
Pedro Henrique Tedesco Brum[1]
Heitor Wermann[1]
Felipe Gropelli[1]
Timóteo Moreira[1]
Pablo Juan Heringer Bernardino[1]
Rafael Dutra Seadi[1]

[1]*Discente - Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.*

Palavras-Chave: *Neuroplasticidade; Reabilitação Neurológica; AVC.*

DOI 10.59290/978-65-6029-171-3.7

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Neuroplasticidade é a capacidade cerebral inata de reorganização de suas estruturas, conexões neurais e, portanto, funções (INNOCENTI, 2022). É extremamente importante na adaptação dos seres humanos ao ambiente, no processo de aprendizagem e na recuperação funcional em face de lesões cerebrais, sendo desencadeada a partir de estímulos específicos e reversíveis. A neuroplasticidade é especialmente relevante nos primeiros anos de desenvolvimento do indivíduo, porém, ao contrário do que se acreditava até recentemente, ela continua bastante relevante durante toda a vida (AHISSAR *et al*., 2013).

A neuroplasticidade, além de seu protagonismo no aprendizado, é considerada uma base importante para a recuperação em caso de lesões cerebrais, tais como doenças neurodegenerativas, traumas encefálicos e AVCs (KLEIM & JONES, 2008). Em casos de acidentes vasculares cerebrais, ocorre um fenômeno conhecido como reorganização cortical, no qual uma região diferente do cérebro assume as funções da área lesionada, comportamento evidenciado pelo registro de mudanças neurofisiológicas e neuroanatômicas em regiões remotas de uma lesão cortical (NUDO, 2006). Esta capacidade de reorganização é fundamental na recuperação neurológica e tem se destacado como uma das principais abordagens terapêuticas para a reabilitação de pacientes que sofreram tais eventos.

Em resumo, a neuroplasticidade é uma característica fundamental do sistema nervoso, que permite ao cérebro não apenas se desenvolver e aprender, mas também se adaptar e se recuperar de lesões. Esse conceito destaca a capacidade do cérebro de se modificar e de se reconfigurar, o que é crucial para a resiliência do sistema nervoso e para a manutenção das funções neurológicas ao longo da vida.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: *Neuroplasticity and Neurological Rehabilitation*, Neuroplasticidade e Reabilitação Neurológica. Desta busca foram encontrados 28 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2005 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise, descritivos), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: mecanismos de neuroplasticidade, fatores que influenciam na neuroplasticidade, neuroplasticidade na recuperação de patologias do sistema nervoso, tipos de terapias que utilizam a neuroplasticidade, as limitações dessas terapias e o futuro dessas terapias no âmbito da saúde.

Mecanismos de neuroplasticidade

Neurogênese: A neurogênese é o processo encarregado da produção de novos neurônios no encéfalo. Tal processo é modulado a partir das alterações citológicas de células tronco neuronais, que se diferenciam em todos os tipos de células nervosas presentes no cérebro adulto. Dessa forma, a neurogênese é de suma importância no desenvolvimento embrionário humano, visto que é responsável pela estruturação das principais vias neuronais

responsáveis pelo funcionamento do sistema nervoso central.

Durante a maior parte do século XX, neurocientistas acreditavam que a neurogênese ocorria somente durante o período embrionário, e que o cérebro adulto era incapaz de gerar novos neurônios. Entretanto, a partir da década de 1990, o conceito de neurogênese adulta foi amplamente aceito na área da neurociência, majoritariamente a partir de estudos que evidenciaram a presença de células tronco em mamíferos (AHISSAR *et al*., 2013). Hoje, a neurogênese adulta é considerada um processo normal que ocorre em um cérebro sadio.

Uma área anatômica de muito interesse para os estudos sobre neurogênese adulta é o hipocampo. Essa estrutura, que é responsável principalmente pela formação e manutenção da memória e pelos mecanismos de aprendizado de um indivíduo, possui uma grande atividade neurogênica e uma concentração elevada de células tronco. É importante ressaltar que outras áreas do sistema límbico e ventricular também são centros de neurogênese, como a amígdala e as paredes dos ventrículos laterais. Hoje, sabe-se que essa atividade é responsável pelo desenvolvimento de diversas habilidades, como a memória olfativa, o controle emocional e a memória espacial.

É necessário destacar que esse processo pode ser modulado tanto positivamente quanto negativamente, sendo um tópico de pesquisa ativo em buscas de métodos para intensificar a neurogênese positiva no cérebro. Foi descoberto, por exemplo, que o exercício físico aeróbico é um fator estimulador da neurogênese, enquanto a depressão é uma condição que inibe parcialmente esse processo. Assim, além da diminuição natural relacionada ao envelhecimento, a neurogênese é influenciada pelos hábitos e condições intrínsecas ao paciente, como o estresse agudo, que é um dos responsáveis por alterar a densidade medular e as ramificações neuronais em áreas como o hipocampo e a amígdala (DAVIDSON & MCEWEN, 2012). Por fim, é de extrema importância para neurocientistas o desenvolvimento de métodos para intensificar e canalizar o poder de formação celular do cérebro, sendo uma grande ferramenta para possíveis tratamentos contra doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.

Sinaptogênese

A sinaptogênese é o processo pelo qual novas sinapses são formadas entre células nervosas, assim possibilitando a comunicação entre esses neurônios e a transmissão vital de informações para os tecidos funcionais do corpo, sendo este mecanismo fundamental para a neuroplasticidade. Para que esse processo ocorra é necessário a formação de neuritos - prolongamentos do corpo celular neuronal, que podem ser tanto dendritos quanto axônios, processo estimulado pelos hormônios sexuais, como o estrogênio (KANDEL, *et al*., 2021) Tais neuritos aproximam-se de alvos específicos (outros neurônios ou células-alvo), modificando as terminações axonais em botões sinápticos, alterando as terminações dendríticas em zonas pós-sinápticas e criando zonas sinápticas propensas à dispersão de neurotransmissores, possibilitando a sinapse. Essa aproximação dos neuritos é guiada a partir de sinais químicos e moleculares liberados no ambiente, tornando-a mais eficiente.

Ademais, as sinapses podem ser modificadas em resposta à atividade neuronal, o que também é fundamental para a neuroplastia. A partir de impulsos nervosos repetidos, as sinapses podem ter a sua força alterada nas rotas de transmissão de informação. Isso, por sua vez, configura-se como plasticidade sináptica.

O mecanismo molecular dessa alteração envolve a regulação da quantidade e da forma

dos receptores sinápticos, da liberação de neurotransmissores e mudanças na estrutura sináptica.

Dessa forma, existem diversos fatores que influenciam a sinaptogênese dentro do sistema nervoso humano. Inicialmente, a própria atividade neuronal das sinapses atua como um método de regulação sináptica, visto que a partir da formação de sinais bioelétricos e da liberação de neurotransmissores, mais sinapses são formadas e há a manutenção das vias neuronais. Entretanto, é importante ressaltar a importância de fatores tróficos para o crescimento e longevidade das sinapses. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e outros fatores de crescimento que promovem o crescimento e a sobrevivência dos neurônios, possibilitando a transmissão adequada das informações pelo sistema nervoso.

Por fim, é necessário compreender a importância desse mecanismo de formação de novas conexões. Para o ser humano, ele é parte central da aprendizagem e da memória, visto que quando um indivíduo aprende algo novo ou pratica uma habilidade, novos circuitos sinápticos são formados e reforçados em regiões específicas do cérebro, como o hipocampo e o córtex. Esses circuitos, por sua vez, armazenam as informações aprendidas e as integram ao comportamento, o que é essencial para a adaptação ao ambiente em constante mudança. Além disso, a sinaptogênese está presente em recuperações de lesões cerebrais, visto que, após um trauma, o cérebro pode reorganizar suas conexões para compensar áreas danificadas (neuroplasticidade). Em patologias como o Alzheimer, novas terapias buscam utilizar os benefícios da sinaptogênese para restaurar conexões cerebrais perdidas por causa da doença (MANGO *et al.*, 2019), exemplificando o poder e importância desse fenômeno biológico.

Plasticidade Sináptica

Existem dois processos principais de plasticidade sináptica, o LTP (potenciação de longa duração) e o LTD (depressão de longa duração), ambos funcionam por intermédio da relação entre os receptores NMDA e os receptores AMPA.

A LTP é um processo de fortalecimento duradouro da transmissão sináptica que ocorre após um estímulo repetido de alta frequência, especialmente estudado na região do hipocampo, uma área do cérebro envolvida na memória e no aprendizado. A indução da LTP acontece quando uma sinapse é repetidamente estimulada, levando à ativação intensa dos receptores de glutamato, particularmente os NMDA, permitindo a entrada de íons cálcio (Ca^{2+}) na célula pós-sináptica. Esse aumento do Ca^{2+} intracelular ativa várias cascatas de sinalização, as quais aumentam a sensibilidade e o número de receptores de glutamato AMPA na membrana pós-sináptica, resultando em maior eficácia sináptica. A manutenção da LTP envolve mudanças duradouras, tanto na expressão gênica quanto na síntese proteica, consolidando a alteração sináptica a longo prazo, e podendo incluir o crescimento de novas espinhas dendríticas e sinapses, estando intimamente relacionado com a memória.

Já a LTD é um processo de enfraquecimento duradouro da transmissão sináptica, geralmente ocorrendo após um estímulo repetido de baixa frequência, sendo importante para a eliminação de sinapses ou "esquecimento" de informações. A LTD pode ser iniciada por estimulação sináptica de baixa frequência, resultando em uma entrada moderada de Ca^{2+} através dos receptores NMDA, o que ativa cascatas de sinalização diferentes das da LTP, levando à desfosforilação de proteínas-alvo, remoção de receptores AMPA da membrana pós-sináptica e, consequentemente, diminuição da força si-

náptica. Assim como na LTP, a LTD pode envolver mudanças duradouras na expressão gênica e na estrutura sináptica, mas com o resultado de enfraquecimento ou eliminação da sinapse.

Esses processos são complementares, permitindo ao cérebro ajustar a força das conexões sinápticas de maneira dinâmica em resposta à experiência, com a LTP associada ao fortalecimento das sinapses e formação de novas memórias, enquanto a LTD permite o ajuste fino ou apagamento dessas conexões, essencial para a adaptação e a aprendizagem contínua, considerando a capacidade finita de manutenção de informações no cérebro. A homeostase sináptica é mantida por uma série de mecanismos de *feedback* negativo que são utilizados pelos neurônios para manterem-se em um nível de estimulação funcional (GULYAEVA, 2017).

Reorganização Cortical

A reorganização cortical é um processo no qual o cérebro recruta áreas com diferentes funções a priori, no intuito de aguçar ou recuperar uma função específica. Por exemplo, um pianista pode possuir uma expansão nas áreas corticais que representam a utilização dos dedos, como resposta aos estímulos contínuos recebidos durante a prática do instrumento. Em suma, áreas corticais envolvidas em um movimento ou ação extremamente repetida podem ser modificadas.

Em um contexto saudável, a reorganização cortical é resultado de um treinamento intenso, porém ela é também muito importante em contextos não saudáveis, como na amputação de um membro, realidade na qual as áreas previamente responsáveis pelo membro amputado são recrutadas para cumprirem outras funções. Outra área de destaque na reorganização cortical é a recuperação após um acidente vascular cerebral (AVC). Durante a reabilitação, o cérebro pode reorganizar-se para que outras regiões assumam as funções das áreas afetadas pela lesão. A terapia física e ocupacional, frequentemente utilizada na recuperação pós-AVC, baseia-se na premissa de que a prática repetitiva e o estímulo contínuo podem induzir essa reorganização cortical, melhorando as funções motoras e sensoriais.

A reorganização cortical é influenciada por diversos fatores, incluindo idade, tipo e extensão da lesão e o ambiente no qual o indivíduo está inserido. De maneira geral, a plasticidade é mais relevante em indivíduos mais novos, porém é comprovadamente efetiva também em adultos, especialmente se acompanhada de terapias adequadas e estímulos constantes.

Resumidamente, a reorganização cortical é um fenômeno neuroplástico extremamente importante para o processo de aprendizagem e masterização de atividades, assim como também é responsável pela recuperação de funções perdidas por meio do recrutamento de áreas corticais que previamente possuíam outras funções. Destaca-se nesse âmbito da recuperação a terapia para diminuição de danos funcionais causada pelo acidente vascular cerebral (AVC).

Fatores que Influenciam a Neuroplasticidade

Idade: A neuroplasticidade varia de maneira significativa durante a vida. Um cérebro normal em desenvolvimento mostra uma capacidade notável de mudança plástica em resposta a uma ampla gama de experiências, incluindo experiências sensoriais e motoras, drogas psicoativas, relações pais-filhos, relações entre pares, estresse, hormônios gonadais, flora intestinal, dieta e lesões (MERZENICH *et al*., 2013).

Cérebros jovens, principalmente de bebês e crianças possuem uma capacidade excelente de plasticidade, resultando em uma adaptabilidade muito rápida e pronunciada e promovendo um aprendizado extremamente veloz. Isso acontece pois durante a infância e adolescência o cérebro

humano se encontra em um estado que chamamos de janela crítica, no qual a formação de conexões sinápticas é muito alta, nesse período, somos capazes de remodelar nosso cérebro e as sinapses como resposta aos estímulos e até mesmo a lesões de maneira muito rápida e efetiva, o que explica a capacidade de crianças e adolescentes de se recuperarem e aprenderem superior à de adultos (CISNEROS-FRANCO *et al*., 2020).

Com o tempo, a plasticidade cerebral tende a diminuir o ritmo, embora a capacidade de remodelação ainda permaneça no cérebro adulto. Essa redução na plasticidade está associada ao fechamento gradual das janelas críticas e à estabilização das redes neurais estabelecidas, o que torna mais difícil para o cérebro adulto formar novas conexões sinápticas ou reconfigurar as existentes. Dessa forma, o aprendizado de novas habilidades se torna mais desafiador e a recuperação de lesões cerebrais menos efetiva. É importante citar que a neuroplasticidade não desaparece com a idade, e atividades como exercício físico e engajamento em novas experiências podem promover neuroplasticidade em adultos e até mesmo em idosos. Esses estímulos podem auxiliar na manutenção de funções cognitivas do cérebro e na sua adaptabilidade, retardando o processo de envelhecimento cerebral.

Experiência e aprendizado

A exposição a novos ambientes e experiências cria oportunidades para o cérebro formar novas sinapses e fortalecer as já existentes, processos relacionados com a capacidade da neuroplasticidade de escapar das limitações do genoma humano e assim adaptar-se a pressões evolutivas (PASCUAL-LEONE *et al*., 2005). Quando uma pessoa é exposta a novos estímulos ou aprende uma nova habilidade, ocorre um aumento na atividade sináptica nas áreas do cérebro envolvidas. Isso leva à liberação de neurotransmissores, como o glutamato, que ativam receptores específicos na membrana dos neurônios, resultando, em última instância, em uma modificação da estrutura sináptica.

O aprendizado constante e a repetição de experiências reforçam as conexões sinápticas, sendo pilares da neuroplasticidade. Ambientes enriquecidos, que oferecem uma variedade de estímulos sensoriais, cognitivos e sociais, são particularmente eficazes na promoção da plasticidade neural. Estudos em animais demonstram que aqueles criados em ambientes ricos em estímulos têm um aumento na densidade sináptica e na complexidade das ramificações dendríticas, em comparação com aqueles em ambientes empobrecidos. Em humanos, atividades como aprender um novo idioma, jogar esportes que envolvam muita coordenação (especialmente esportes como tênis, ou tênis de mesa), ou adaptar-se a uma nova cultura podem ser extremamente importantes no desenvolvimento cerebral do indivíduo.

Exercício Físico e Estimulação Cognitiva

O exercício físico tem um impacto profundo na neuroplasticidade, promovendo a saúde cerebral através de várias vias biológicas. A prática regular de atividade física aumenta a circulação sanguínea no cérebro, o que melhora o suprimento de oxigênio e nutrientes essenciais para o funcionamento neuronal. Além disso, o exercício estimula a produção de fatores neurotróficos, especialmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF desempenha um papel crucial na sobrevivência dos neurônios, no crescimento das dendrites e na formação de novas sinapses, processos fundamentais para a plasticidade sináptica.

Estudos mostram que o exercício aeróbico, em particular, está associado a um aumento no

volume de certas regiões cerebrais, como o hipocampo, que é vital para a memória e o aprendizado. Além disso, a prática regular de exercícios tem sido correlacionada com uma melhora na função cognitiva e na proteção contra doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. O exercício físico, portanto, não só fortalece as conexões neurais existentes, mas também facilita a neurogênese, ou seja, a formação de novos neurônios, especialmente em áreas como o hipocampo.

Fatores Genéticos E Epigenéticos

Os genes herdados podem ser cruciais para a síntese de proteínas específicas que atuam na neuroplasticidade, um indivíduo pode, por exemplo, por alguma modificação genética, produzir mais BDNF ou menos, o que impacta diretamente na neuroplasticidade (STEWART & CRAMER, 2017). Já a epigenética é também muito relevante no contexto da plasticidade cerebral, já que exposições específicas, já discutidas, podem promover mudanças reversíveis e sem alterar a sequência de DNA que tornem certos genes mais ativos, ou menos ativos, afetando o processo de remodelação de sinapses e espinhas dendríticas.

É importante citar que a genética e a epigenética afetam uma à outra de maneira bidirecional, portanto sua atuação é extremamente complexa e importante para a capacidade individual de neuroplasticidade.

Neuroplasticidade na Recuperação Neurológica

Recuperação pós-AVC : Como já citado anteriormente neste capítulo, a neuroplasticidade é extremamente importante na recuperação de um acidente vascular cerebral. Após um AVC (Acidente Vascular Cerebral), as células nervosas estão danificadas e funções cerebrais são frequentemente perdidas, nesse contexto, a neuroplasticidade permite que o cérebro se reorganize e compense esses danos ao longo do tempo. Neurônios que não foram diretamente danificados podem assumir funções dos neurônios que foram, através da formação de novas sinapses e da ampliação das redes neurais. Esse processo é crucial para a recuperação de funções motoras, como a reabilitação da marcha e da coordenação. Um dos princípios-chave da neuroplasticidade na recuperação pós-AVC é o conceito de "uso ou perda", onde o uso contínuo de uma função motora ou cognitiva promove a manutenção e o fortalecimento das conexões neurais envolvidas.

Além da recuperação motora, a neuroplasticidade também é essencial para a recuperação cognitiva após um AVC. Processos como a aprendizagem e a memória estão envolvidos na criação de novas sinapses e na reorganização de circuitos neurais.

Em resumo, a neuroplasticidade é um mecanismo vital para a recuperação pós-AVC, permitindo que o cérebro se reorganize e recupere funções perdidas através da formação de novas conexões neurais e da adaptação das redes existentes.

Lesões Traumáticas no Sistema Nervoso Central

No caso de traumatismo cranioencefálico (TCE) e lesão medular-espinhal (LME), a neuroplasticidade é também muito importante para a recuperação, principalmente por meio da reorganização cortical, que é mediada pela sinaptogênese e neurogênese, com o intuito de recuperar funções específicas que foram perdidas.

Na LME, pode ocorrer também a formação de novas conexões sinápticas, entretanto, a recuperação funcional é geralmente limitada devido à natureza das lesões.

Doenças Neurodegenerativas

Quanto a doenças neurodegenerativas, como Doença de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla (EM), a neuroplasticidade pode se apresentar como uma alternativa para melhora da qualidade de vida dos pacientes, principalmente no início da doença. Atualmente, essas são doenças incuráveis, porém podemos ter uma melhora na resposta do paciente utilizando técnicas que fortaleçam a neuroplasticidade. Por exemplo, no caso da doença de Parkinson, a neuroplasticidade pode compensar parcialmente a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, que é central para o controle motor. Em resumo, apesar da natureza progressiva e incurável de tais doenças, a neuroplasticidade pode ser implementada como método de melhora da qualidade de vida e retardo da perda funcional.

Intervenções Terapêuticas Baseadas Na Neuroplasticidade

Reabilitação motora e fisioterapia

Agora, discutiremos as principais formas de intervenções terapêuticas baseadas na neuroplasticidade. Utilizando os conhecimentos sobre o funcionamento da neuroplasticidade e suas formas de desenvolvimento no sistema nervoso humano, foram criadas terapias que se aproveitam desse fenômeno para o benefício do paciente. É importante empregar essas abordagens de maneira adaptada às deficiências específicas do paciente e aos resultados funcionais desejados, evitando ao mesmo tempo o exagero de alegações de eficácia excessivamente amplas ou infundadas (BRAUN & WITTENBERG, 2021).

A reabilitação motora e a fisioterapia são terapias mecânicas e funcionais que são fundamentais para a recuperação de pacientes com comprometimento das funções motoras do corpo, principalmente após um AVC, por exemplo. Para isso, são utilizadas técnicas de repetição de movimentos, associado a outros exercícios, o que intensifica a plasticidade sináptica e permite que novas conexões sejam criadas para auxiliar na futura estimulação plena do músculo ativado (HORTOBÁGYI *et al*., 2021). Assim, com o fortalecimento das vias sinápticas estimuladas, há, muitas vezes, um fortalecimento de conexões sinápticas e a recuperação de funções prejudicadas.

Estimulação Elétrica e Magnética Transcraniana

Outra intervenção relevante é a estimulação elétrica e magnética transcraniana (TMS). A TMS utiliza campos magnéticos ou correntes elétricas aplicadas no couro cabeludo para estimular diretamente áreas específicas do cérebro. Essa técnica tem se mostrado eficaz em modular a excitabilidade cortical, promovendo a plasticidade sináptica em regiões cerebrais associadas à função motora, cognição e humor, principalmente sendo evidenciado pelas mudanças a longo prazo das capacidades motoras evocadas pelo paciente (SUPPA *et al*., 2022). Por exemplo, a TMS é amplamente utilizada no tratamento da depressão resistente e em programas de reabilitação motora após lesão cerebral, aumentando a atividade neuronal em áreas que foram danificadas ou que estão subutilizadas.

Terapias farmacológicas

Ainda, as terapias farmacológicas são outro tipo de intervenção que busca promover a neuroplasticidade na recuperação clínica. De forma bioquímica, os fármacos empregados nessa tarefa aumentam a oferta extracelular de neurotransmissores - dopamina e serotonina, por exemplo - disponíveis nas sinapses nervosas e facilitam a sinaptogênese e a regeneração de áreas danificadas no sistema nervoso. Esse tipo de tratamento é muito comum no caso de patologias psiquiátricas, como a depressão. Em

conjunto a isso, o uso de medicamentos que estimulam a produção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), por exemplo, tem sido estudado em terapias para doenças como Alzheimer e Parkinson, com o objetivo de retardar a progressão dos sintomas cognitivos e motores, através da promoção da neurogênese e da manutenção das sinapses.

Neurofeedback e Realidade Virtual

O *neurofeedback* é uma abordagem que utiliza a autorregulação da atividade cerebral como forma de induzir neuroplasticidade. Nessa técnica, os pacientes recebem *feedback* em tempo real de sua atividade elétrica cerebral a partir de um eletroencefalograma (EEG) computadorizado, e aprendem a modificar de forma autônoma padrões disfuncionais de ativação neuronal. Através da prática repetitiva e do reforço positivo (como o avanço em um jogo, ou uma recompensa) os pacientes podem alterar a plasticidade cerebral, melhorando funções cognitivas, emocionais e motoras. O neurofeedback tem mostrado resultados promissores no tratamento de condições como transtornos de ansiedade, déficit de atenção e distúrbios do sono (FERNÁNDEZ-ALVAREZ *et al*., 2022). Entretanto, é necessário destacar que esse tratamento ainda está em estágio embrionário e há críticas relacionadas à necessidade de mais estudos controlados e duplo-cegos para estabelecer o *neurofeedback* como uma terapia acessível com eficácia comparável a intervenções mais tradicionais. Em contrapartida, futuramente os avanços tecnológicos dos exames de neuroimagem e a maior disponibilidade de dados sobre a atividade cerebral prometem tornar os tratamentos de reabilitação neuropsicológica mais eficazes (PRIGATANO *et al*., 2021).

Por fim, a realidade virtual emerge como uma ferramenta inovadora no campo das terapias baseadas na neuroplasticidade. Ambientes virtuais imersivos permitem a criação de cenários controlados que podem ser utilizados para a reabilitação motora e cognitiva. A simulação de movimentos e interações em ambientes virtuais estimula o envolvimento ativo do paciente, promovendo a reorganização cerebral e a recuperação funcional. Em reabilitação motora, por exemplo, a realidade virtual pode ser usada para ajudar pacientes a recuperar movimentos perdidos ao simular tarefas do cotidiano em um ambiente seguro e adaptável. Além disso, a combinação de realidade virtual com sensores de movimento potencializa a capacidade de personalização dos tratamentos, tornando-os mais eficazes.

Limitações e Desafios

Plasticidade Mal Adaptativa

A neuroplasticidade é fundamental no desenvolvimento humano, seja no período embrionário, seja ao longo da vida do indivíduo, além disso, ela é crucial para o processo de recuperação após uma lesão neurológica, contudo, em alguns casos, essa característica modular do nosso sistema nervoso pode ocasionar resultados adversos, um fenômeno conhecido como plasticidade mal adaptativa. Principalmente após lesões como um acidente vascular cerebral (AVC) ou trauma cranioencefálico, o cérebro pode desenvolver padrões anormais de reorganização neuronal. Isso ocorre quando, em vez de promover uma recuperação funcional, as novas conexões sinápticas estabelecem circuitos que exacerbam sintomas negativos, como a dor crônica ou espasticidade.

Por exemplo, na dor neuropática crônica, as lesões nos nervos periféricos ou no sistema nervoso central podem levar a uma sensibilização e/ou excitação anormal dos neurônios, onde as vias de dor se tornam hiperativas. Esse processo, muitas vezes, envolve a reativação de áreas do cérebro que normalmente processam outras sensações, resultando em uma percepção

aumentada ou distorcida da dor. De forma similar, a espasticidade, que se manifesta como uma hipertonia muscular, é o resultado de uma hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento muscular. Esse fenômeno ocorre devido à falta de inibição adequada das vias motoras, um processo que pode ser reforçado por reorganizações sinápticas mal adaptativas no cérebro ou na medula espinhal.

Desafios na Implementação Clínica

A transição do conhecimento sobre neuroplasticidade para a prática clínica enfrenta várias barreiras significativas. Um dos principais desafios é a forma como o organismo de cada indivíduo responde a determinado tratamento. Pacientes com diferentes perfis genéticos, idades, e condições pré-existentes podem responder de maneira bastante distinta a intervenções que visam estimular a neuroplasticidade. Isso dificulta a criação de protocolos de tratamento padronizados que sejam eficazes para todos.

Além disso, muitos estudos sobre neuroplasticidade são conduzidos em ambientes controlados, com modelos animais ou populações homogêneas de pacientes, o que não reflete a diversidade e a complexidade das populações humanas no ambiente clínico. Ao tentarmos aplicar essas descobertas em tratamentos e analisarmos as suas eficácias, é exigida uma profunda compreensão de como esses princípios se aplicam em contextos reais, onde os fatores socioeconômicos, o acesso a cuidados de saúde e o suporte social podem influenciar os resultados.

Outro desafio é que, para promover mudanças neuroplásticas representativas, são necessárias intervenções duradouras e intensivas, porém o tempo e os recursos necessários para esses tratamentos podem ser limitantes, tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde. Ademais, a motivação dos pacientes para continuar com terapias que podem não mostrar resultados imediatos é uma barreira considerável. A adesão ao tratamento é muitas vezes comprometida, o que pode diminuir a eficácia das intervenções baseadas em neuroplasticidade.

Finalmente, a personalização das terapias de reabilitação é um campo emergente, mas ainda em desenvolvimento. A identificação de marcadores biológicos ou comportamentais que possam prever quais pacientes responderão melhor a certas intervenções é necessária para avançar na criação de tratamentos mais eficazes e personalizados.

Perspectivas Futuras

Pesquisa em Neuroplasticidade

A pesquisa em neuroplasticidade continua avançando, abrindo novas possibilidades para a compreensão e aplicação desse fenômeno em contextos clínicos. Uma das áreas mais promissoras é a utilização de técnicas de imagem cerebral avançadas, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a magnetoencefalografia (MEG), para mapear em tempo real as mudanças na conectividade cerebral. Esse tipo de neuroimagem ainda sofre com ceticismo sobre sua eficácia para minimizar artefatos e mapear com eficiência a atividade neuronal em repouso, entretanto, já é defendida a qualidade dessa técnica e demonstrado como ela pode ser integrada em tratamentos para melhorar a compreensão cerebral (GREICIUS *et al*., 2009). Essas técnicas permitem aos pesquisadores observarem como diferentes regiões do cérebro se reorganizam após uma lesão ou durante o aprendizado, oferecendo informações valiosas sobre os mecanismos atrelados à neuroplasticidade.

Além disso, a neurociência computacional está desempenhando um papel crescente na modelagem de redes neurais, ajudando a prever como diferentes intervenções podem impactar a plasticidade cerebral. Modelos baseados em in-

teligência artificial (IA) estão sendo desenvolvidos para simular a neuroplasticidade em resposta a tratamentos específicos, facilitando a personalização de intervenções terapêuticas.

Terapias personalizadas

O conceito de terapias personalizadas baseadas em neuroplasticidade está ganhando força, impulsionado pelos avanços na genômica e na biotecnologia. O mapeamento genético permite a identificação de variações individuais que podem influenciar a capacidade de um paciente responder a diferentes formas de reabilitação. Por exemplo, polimorfismos em genes relacionados à dopamina ou ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) podem afetar a plasticidade sináptica, sugerindo que indivíduos com determinadas variantes genéticas podem se beneficiar mais de terapias específicas.

Além disso, o desenvolvimento de biomarcadores para monitorar a plasticidade cerebral em tempo real está se tornando uma realidade. Estes biomarcadores podem ser usados para ajustar tratamentos em função da resposta do paciente, permitindo uma abordagem mais dinâmica, personalizada e assertiva. A integração de dados genéticos, epigenéticos e de neuroimagem para criar perfis personalizados pode ajudar na previsão de quais pacientes têm maior probabilidade de sucesso com determinadas intervenções, reduzindo o tempo de recuperação e aumentando a eficácia dos tratamentos.

Outra vertente promissora é a combinação de neurotecnologias, como estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e estimulação magnética transcraniana (TMS), com terapias comportamentais e farmacológicas. Essa abordagem multimodal, que integra os efeitos da neuroplasticidade das áreas da medicina e da psicologia, já é vista como um método mais eficiente para o tratamento de pacientes com dores crônicas, levando a recuperações mais rápidas e eficazes (FLOR & TURK, 2011). A capacidade de personalizar esses tratamentos para o perfil único de cada paciente representa um grande avanço na medicina de reabilitação.

CONCLUSÃO

A neuroplasticidade é um fenômeno central para o desenvolvimento, aprendizado e recuperação neurológica, sendo uma característica essencial que permite ao cérebro adaptar-se, reorganizar-se e compensar danos ao longo da vida. Este capítulo explorou os mecanismos fundamentais da neuroplasticidade, como a neurogênese, sinaptogênese, plasticidade sináptica e reorganização cortical, todos cruciais para a manutenção da função cerebral e para a recuperação de lesões.

Entendemos que, embora a neuroplasticidade seja mais pronunciada em fases iniciais da vida, sua presença continua significativa na idade adulta, proporcionando uma base para intervenções terapêuticas em casos de lesões traumáticas e doenças neurodegenerativas. Os fatores que influenciam a neuroplasticidade, como idade, experiência, exercício físico e predisposição genética, destacam a complexidade e a variabilidade deste processo, sugerindo que abordagens terapêuticas devem ser personalizadas para maximizar a eficácia da recuperação.

As intervenções terapêuticas que utilizam os princípios da neuroplasticidade, como reabilitação motora, estimulação cerebral e terapias farmacológicas, demonstram o potencial de promover a recuperação funcional através da modulação das conexões neurais. No entanto, é crucial reconhecer as limitações e desafios, como o risco de plasticidade mal adaptativa e as dificuldades na tradução de conhecimento científico para práticas clínicas eficazes.

À medida que a pesquisa em neuroplasticidade avança, especialmente com o desenvolvimento de tecnologias emergentes e a possibilidade de tratamentos personalizados, o potencial

para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com disfunções neurológicas se expande. A neuroplasticidade, portanto, não só sustenta a resiliência e adaptabilidade do cérebro, mas também oferece um caminho promissor para novas abordagens terapêuticas que possam transformar a recuperação neurológica no futuro, sedimentando a neuroplasticidade como a grande candidata para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças neurológicas (NAHUM & VAN FLEET, 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

CISNEROS-FRANCO J. M., *et al*. Critical periods of brain development. Handbook of Clinical Neurology, v. 173, p. 75-88, 2020. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5.

DAVIDSON, R.J.& MCEWEN, B. S. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. Nature Neuroscience, v. 15, n. 5, p. 689-695, 2012. doi: 10.1038/nn.3093

FLOR, H. & TURK, D. C. Chronic pain: an integrated biobehavioral approach. seattle: IASP Press, 2011.

GREICIUS, M.D., *et al*. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Journal of Neuroscience, v. 29, n. 3, p. 352-361, 2009. doi: 10.1093/cercor/bhn059.

GULYAEVA, N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. Biochemistry (Moscow*)*, v. 82, n. 3, p. 237-242, 2017. doi: 10.1134/S0006297917030014.

HORTOBÁGYI, T. *et al*. Functional relevance of resistance training-induced neuroplasticity in health and disease. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 122, p. 79-91, mar. 2021.doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.019.

INNOCENTI, G.M. Defining neuroplasticity. Handbook of Clinical Neurology, v. 184, p. 3-18, 2022. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1.

KANDEL, E.R. *et al*. Principles of Neural Science. 6. ed. New York: McGraw-Hill, 2021.

KLEIM, J.A. & JONES, T.A. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, v. 51, n. 1, p. S225-S239, 2008. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018)

SUPPA, A. *et al*. Transcranial magnetic stimulation as a tool to induce and explore plasticity in humans. Handbook of Clinical Neurology. 2022;184:73-89. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00005-9.

MERZENICH M. M., *et al*. (Eds.). Progress in Brain Research. v. 207. Amsterdam: Elsevier, 2013.

NAHUM M. *et al*. Principles of neuroplasticity-based rehabilitation. Progress in Brain Research, v. 207, p. 141-171, 2013. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00009-6.

NUDO R.J. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. Current Opinion in Neurobiology, v. 16, n. 6, p. 638-644, 2006. doi: 10.1016/j.conb.2006.10.004

PASCUAL-LEONE, A., *et al*. The plastic human brain cortex. Annual Review of Neuroscience, v. 28, p. 377-401, 2005. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216

PRIGATANO, G.P. *et al*. Neuropsychological rehabilitation, neuroimaging and neuroplasticity: A clinical commentary. NeuroRehabilitation, v. 49, n. 2, p. 255-265, 2021. doi: 10.3233/NRE-218024.

STEWART, J.C. & CRAMER, S.C. Genetic variation and neuroplasticity: role in rehabilitation after stroke. Journal of Neurologic Physical Therapy, v. 41, supl. 3, p. S17-S23, jul. 2017. doi: 10.1097/NPT.0000000000000180.