



Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago: Revisão Integrativa dos avanços no tratamento da Epilepsia.

Gustavo Fernandes do Vale¹, Letícia de Queiroz Cunha¹, Maria Clara Cardoso Felipe¹, Luiz Felipe de Azevedo Assunção¹, Maria Oitava Rosado Cantídio¹, Fernando Marinho Filho¹, Keren Suely Rocha Bezerra¹, Maria Beatriz Leandro Bezerra¹, Edson Jovino de Oliveira¹, Ana Larissa Fernandes de Holanda Soares²

REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: A epilepsia refratária representa um desafio na neurologia, afetando a qualidade de vida dos pacientes que não respondem às terapias farmacológicas convencionais. A Estimulação do Nervo Vago (ENV) surge como uma abordagem promissora. **Metodologia:** Esta revisão integrativa foi baseada em 29 estudos sobre a ENV no tratamento da epilepsia refratária. Utilizou-se a estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e os artigos foram selecionados de bases de dados como MEDLINE/PubMed, Science Direct e LILACS. **Resultados:** A ENV mostrou-se eficaz na redução da frequência das crises epilépticas, com cerca de 8% dos pacientes alcançando liberdade de convulsões. Efeitos colaterais, como cefaleia e irritação da pele, foram leves e bem tolerados. A terapia foi especialmente benéfica para pacientes com síndromes epilépticas específicas. No entanto, o alto custo da ENV pode ser uma barreira para muitos pacientes. **Conclusão:** A ENV é uma abordagem segura e eficaz para o tratamento da epilepsia refratária. A intervenção precoce pode ser particularmente benéfica, especialmente em pacientes pediátricos. Futuras inovações tecnológicas podem tornar a ENV mais acessível e eficaz.

Palavras-chave: epilepsia refratária, Estimulação do Nervo Vago, terapia farmacológica, efeitos colaterais, tratamento multidisciplinar, inovação tecnológica.

Neuroplasticity and stimulation of the Vagus Nerve: Integrative review of advances in the treatment of epilepsy.

ABSTRACT

Introduction: Refractory epilepsy represents a challenge in neurology, affecting the quality of life of patients who do not respond to conventional pharmacological therapies. Vagus Nerve Stimulation (VNS) emerges as a promising approach. **Methodology:** This integrative review was based on 29 studies on VNS in the treatment of refractory epilepsy. The PICO strategy was used to construct the research question and articles were selected from databases such as MEDLINE/PubMed, Science Direct and LILACS. **Results:** VNS proved to be effective in reducing the frequency of epileptic seizures, with around 8% of patients achieving freedom from seizures. Side effects, such as headache and skin irritation, were mild and well tolerated. The therapy was especially beneficial for patients with specific epilepsy syndromes. However, the high cost of VNS can be a barrier for many patients. **Conclusion:** VNS is a safe and effective approach for the treatment of refractory epilepsy. Early intervention may be particularly beneficial, especially in pediatric patients. Future technological innovations could make ENV more accessible and effective.

Keywords: refractory epilepsy, Vagus Nerve Stimulation, pharmacological therapy, side effects, multidisciplinary treatment, technological innovation.

Instituição afiliada – ¹ Docente de Medicina da Universidade Potiguar- UNP. ² Doutora em ciências pela Universidade de São Paulo (FORP/USP)

Dados da publicação: Artigo recebido em 28 de Setembro e publicado em 07 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p2355-2374>

Autor correspondente: Gustavo Fernandes do Vale - guqa-vale@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica, frequentemente progressiva, caracterizada por convulsões recorrentes, isto é, eventos que surgem de maneira repentina alterando o comportamento da pessoa afetada e que estão associadas a atividade elétrica cerebral anormal envolvida no ato epiléptico (GBD 2016 Epilepsy Collaborators, 2019). Segundo dados da Organização Pan-Americana da Saúde, estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas em todo o globo sofram com a epilepsia, sendo que cinco milhões delas residem na Região das Américas e a maioria dos casos estão concentrados em países em desenvolvimento. No mais, a epilepsia compreende 0,5% da carga global de doenças e a cada ano cerca de dois milhões de casos ao redor do mundo são adicionados a essa contagem (OPAS, 2019)

Para contemplar o cuidado e garantir a qualidade de vida desses pacientes múltiplos medicamentos antiepilépticos foram desenvolvidos e estão disponíveis no mercado como forma de tratamento. Esse tipo de cuidado cobre 70% das pessoas afetadas pela doença e só 10% dos pacientes necessitam de um cuidado mais específico como dieta ou cirurgia (OPAS, 2018). Todavia, 20% representa um grupo substancial de pacientes que foi caracterizado pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) como pacientes com epilepsia resistente a medicamentos (ERD), aqueles que após dois esquemas de drogas antiepilépticas (DEA) tolerados, escolhidos e usados de forma adequada pelo profissional da saúde não obtiveram sucesso no tratamento (ILAE). Esse grupo de pacientes têm uma qualidade de vida menor e possuem um maior risco de morte prematura, lesões e redução da qualidade das faculdades psicossociais (Löscher, 2020). Como resposta a esse desafio, frente ao grupo que não responde de forma eficaz aos tratamentos convencionais, a Estimulação do Nervo Vago (ENV) emergiu como uma abordagem terapêutica de destaque.

A ENV implica na administração de estímulos elétricos controlados ao nervo vago, uma via neural mista significativa que realiza aferências (sinalização que parte do corpo para o cérebro) e eferências (sinalização que parte do cérebro para o corpo) que conectam o cérebro ao corpo (Howland, 2014). Essa técnica foi objeto de extensa investigação e aplicação no tratamento da epilepsia, visando à redução da frequência

e intensidade das crises epiléticas. Um estudo publicado por George L. Morris demonstra a associação dessa redução nas crises convulsivas com a ENV em mais de 50% nos seguintes grupos analisados: crianças com epilepsia parcial ou generalizada, portadores da síndrome de Lennox-Gastaut (caracterizada por um conjunto heterogêneo de encefalopatias epiléticas em crianças, associada muitas vezes a epilepsia resistente a medicamentos), e em adultos com epilepsia (Morris, 2013). A base para essa intervenção reside na capacidade do nervo vago de exercer influência sobre redes neurais e padrões de atividade cerebral, contribuindo para a regulação da excitabilidade neuronal.

Tendo em vista o impacto da Neuroplasticidade e da ENV na abordagem terapêutica, sobretudo em pacientes que não se enquadram no grupo convencional de tratamentos para epilepsia, o seguinte trabalho tem como objetivo evidenciar os avanços da conduta terapêutica das técnicas mencionadas e avaliar a contribuição de cada uma delas no tratamento da epilepsia, ajudando também na tomada de decisão dos profissionais da saúde com informações mais atualizadas a respeito do assunto.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa conduzida segundo os seguintes critérios: 1) identificação do tema e elaboração da pergunta de pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3) determinação das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) qualificação dos estudos incluídos; 5) avaliação e interpretação dos resultados; 6) a exposição da revisão (Mendes et al., 2008).

Foi utilizada a estratégia PICO (Souza et al., 2010) na construção da pergunta de pesquisa. Desta forma, o primeiro elemento (P = população) foi delimitado aos pacientes portadores de epilepsia refratária, o segundo elemento (I = intervenção) correspondeu à estimulação do Nervo Vago, o terceiro elemento (C = controle) foram pacientes portadores de epilepsia refratária submetidos a outras intervenções que não a estimulação do Nervo Vago e o quarto elemento (O = desfecho) se propôs a avaliar a relevância e eficácia da estimulação do Nervo Vago no tratamento de pacientes com epilepsia refratária. A pergunta de pesquisa estabelecida



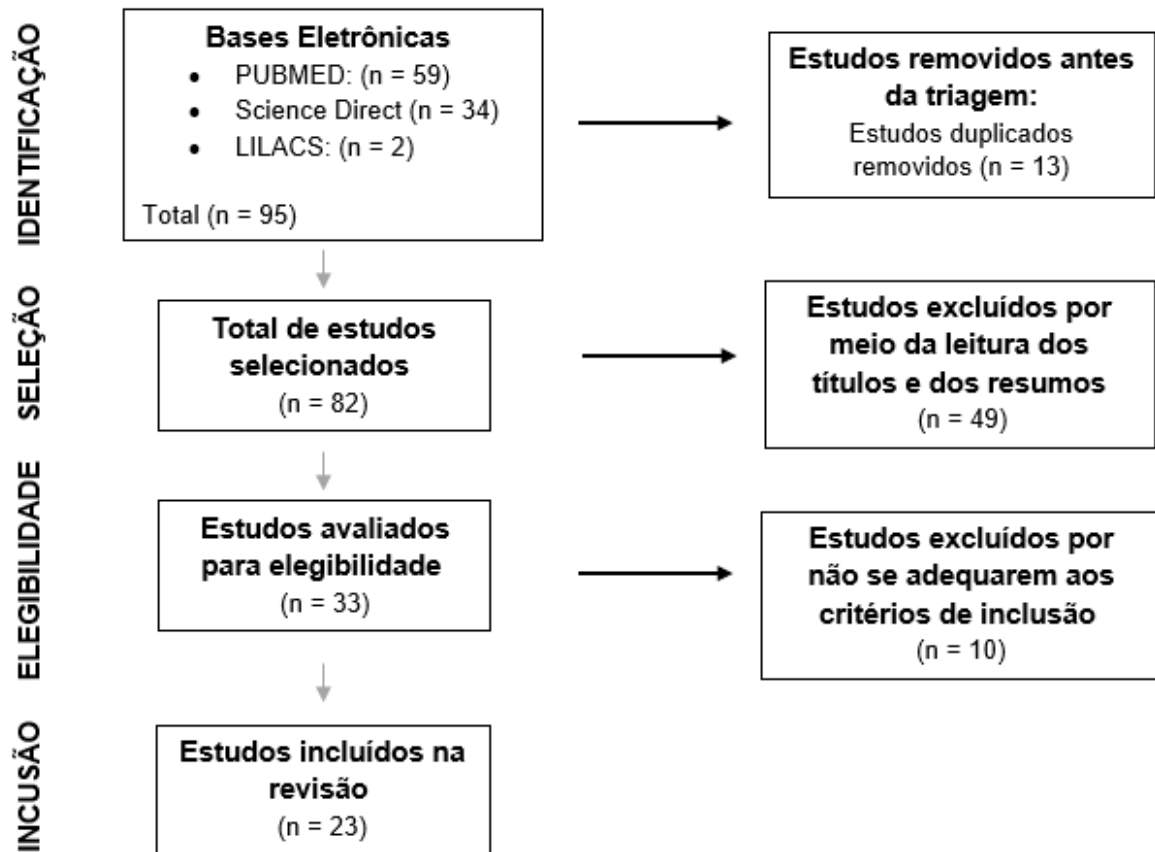
“Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago contribuem para os avanços no tratamento da epilepsia?” foi utilizada para nortear a busca dos artigos e para estruturar um objetivo de pesquisa claro e específico.

O operador booleano de escolha e os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subjects Heading (MeSH) utilizados na busca dos estudos foram: (Vagus Nerve Stimulation AND Epilepsy AND Treatment). As buscas ocorreram em setembro de 2023 nas bases de dados USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Science Direct e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos de estudos observacionais ou experimentais, disponíveis na íntegra, publicados entre 2019 e 2023, em língua inglesa ou portuguesa e que contemplassem a pergunta norteadora definida nesta revisão. Como critérios de exclusão foram definidos artigos duplicados e aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão. Após aplicação da estratégia de busca nas bases de dados supracitadas, foi feita a leitura de título e resumo de todos os artigos encontrados, seguida da exclusão dos estudos duplicados e dos que não contribuíram com a resposta da pergunta de pesquisa. Posteriormente os estudos selecionados foram lidos na íntegra e os que ainda não se alinharam ao objetivo da pesquisa foram excluídos. A seleção dos artigos foi representada no fluxograma da Figura 1.

A extração dos dados se baseou em um instrumento validado (Souza et. al, 2010) escalando as seguintes informações: identificação (título, autor e ano de publicação), tipo de publicação, objetivo do estudo e principais resultados.

Figura 1. Fluxograma para os artigos selecionados à revisão integrativa.



Fonte: Autores (2023)

RESULTADOS

Ao pesquisar os descritores, foram encontrados 95 artigos distribuídos por 3 bases de dados. Após a leitura simples do título e resumo por 09 avaliadores, direcionada pelos fatores de inclusão e exclusão, foram escolhidos 33 artigos. Em síntese, após análise dos artigos selecionados, foram escolhidos 23 artigos que respondem mais adequadamente à pergunta de pesquisa para estruturar o presente artigo, e suas principais informações estão presentes no Quadro 1



Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago: Revisão Integrativa dos avanços no tratamento da Epilepsia.

Vale *et. al.*



Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago: Revisão Integrativa dos avanços no tratamento da Epilepsia.

Vale et. al.

Título	Autoria, Ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados	Contribuições	Categorias
Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy	(González et al., 2019)	Ensaio clínico randomizado controlado	Para os pacientes que não são candidatos à cirurgia redutiva, a terapia de ENV é uma opção, servindo como um papel vital para esses pacientes.	Com dois a quatro anos de terapia ENV, cerca de 8% dos pacientes alcançarão a liberdade de convulsões, e cerca de 50 a 60% terão pelo menos 50% de redução na frequência das convulsões.	Eficácia da ENV
A Review of Parameter Settings for Invasive and Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders	(Thompson et al., 2021)	Revisão narrativa	A intensidade da corrente e a largura do pulso influenciam na eficácia do tratamento com ENV.	A ENV tem muito potencial para os avanços de técnicas como neuromodulação, mas necessita de mais refinamento nos parâmetros aplicados.	Técnica da ENV
Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy	(Fan et al., 2019)	Revisão sistemática	Estudos clínicos randomizados demonstraram que o ENV também é um tratamento seguro e eficaz para bebês e crianças mais jovens, sendo útil para tipos específicos de epilepsia, como complexo de esclerose tuberosa e síndrome de Lennox-Gastaut.	São necessários mais estudos para explorar o circuito estrutural e funcional da ENV, para entender melhor o seu mecanismo fundamental e otimizar sua aplicação clínica.	Mecanismo de Ação da ENV
Factors Affecting Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Epilepsy	(Abassi et al., 2019)	Revisão sistemática	A obtenção de total liberdade de convulsões através da ENV é rara, a literatura atual indica que a taxa de não resposta varia entre 25 a 65%.	São necessários mais estudos clínicos para estabelecer um melhor paradigma para a seleção de pacientes para a terapia com ENV.	Mecanismo de Ação da ENV
Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications	(Fang et al., 2023)	Revisão sistemática	A ENV está sendo intensamente explorada em desenvolvimento de dispositivos e aplicações clínicas, necessitando de mais estudos para determinar os parâmetros de estimulação ótimos, e entender os seus efeitos a longo prazo no cérebro e em outros sistemas.	A investigação futura deverá focar em como a ENV pode modular a interação entre cognição, humor e doenças sistêmicas.	Mecanismo de Ação da ENV
Health Technology Assessment Report on Vagus Nerve Stimulation in Drug-Resistant Epilepsy	(Marras et al., 2020)	Revisão de Literatura	A ENV é eficaz e trás impacto positivo nos aspectos sociais e na qualidade de vida, mas o seu alto custo a torna pouco acessível.	O financiamento do grupo de diagnóstico não cobre o custo do dispositivo, resultando em uma cobertura insuficiente em relação ao custo total de implantação do dispositivo.	Acessibilidade
Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature	(Lampros et al., 2021)	Revisão sistemática	Foram incluídos 10 estudos com 350 pacientes, onde a redução média na frequência de convulsões variou de 30 a 65%.	Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de cabeça e irritação da pele, mas não foram relatados efeitos colaterais graves ou ameaçadores à vida.	Risco-benefício da ENV
Evidence review: Vagus nerve stimulation: Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management	(NICE, 2022)	Revisão sistemática	A evidência é de baixa qualidade, mas anedoticamente, o VNS parece ser eficaz, melhorando a qualidade de vida ao reduzir a frequência ou intensidade das convulsões.	Considerar o VNS para pessoas com epilepsia resistente a medicamentos que são inadequadas para cirurgia redutiva.	Mecanismo de Ação da ENV
Neurostimulation as a Putative Method for the Treatment of Drug-resistant Epilepsy in Patient and Animal Models of Epilepsy	(Bakhtiarzadeh et al., 2023)	Revisão de literatura	Existe um consenso sobre a eficácia de que um terço dos pacientes apresenta uma melhora significativa no controle das crises com uma redução da frequência das crises de pelo menos 50%, um terço dos pacientes apresenta uma redução significativa da frequência de convulsões entre 30% e 50%, e um terço experimenta pouco ou nenhum efeito.	ENV demonstra ser um tanto segura e eficaz no tratamento da epilepsia.	Eficácia da ENV
Efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation therapy (VNS) in Slovenian epilepsy patients: younger age and shorter duration of epilepsy might result in better outcome	(Kavčič, 2019)	Revisão Sistemática	A ENV gerou diminuição da carga de convulsões em quase metade dos pacientes, e 33% responderam com $\geq 50\%$ redução da frequência de crises após 12 meses. A gravidade ictal diminuiu em 22 (56,4%), a duração das crises em 19 (48,7%) e o tempo de recuperação pós-ictal em 22 (56,4%) pacientes. Os efeitos na qualidade de vida foram melhoria do estado de alerta em 33,3%, concentração em 41,0%, energia e humor em 38,5% e memória em 17,9% dos pacientes.	A implantação da ENV em uma idade mais jovem e a menor duração da epilepsia antes da implantação podem ser importantes preditores de melhores resultados.	Eficácia da ENV
Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation induces stabilizing modifications in large-scale functional brain networks: towards	(Wredem, 2021)	Ensaio Clínico	Na maioria dos 14 indivíduos investigados, a ENV transcutânea auricular induziu modificações mensuráveis e persistentes nas propriedades da rede que apontam para uma rede cerebral epiléptica mais resiliente, sem impactar negativamente a	A curto prazo, ENV transcutânea auricular tem um efeito imediato de modificação de topologia, aumento de robustez e estabilidade em redes cerebrais	Eficácia da ENV



Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago: Revisão Integrativa dos avanços no tratamento da Epilepsia.

Vale *et. al.*

understanding the effects of taVNS in subjects with epilepsy			cognição, o comportamento ou o humor.	epilépticas em larga escala.	
Clinical characteristics and treatment outcomes of pediatric patients with postencephalitic epilepsy characterized by epileptic spasms	(Wan , 2021)	Estudo Observacional	Em um estudo observacional de 20 pacientes com espasmos epiléticos após o diagnóstico de encefalite viral ou meningoencefalite bacteriana, 4 (25%) foram tratados com ENV. Todos os 4 apresentaram resposta parcial ao tratamento, 3 foi possível converter a convulsão focal e um continuou sentindo os espasmos mas com uma frequência significativamente menor.	A ENV parece ser eficaz em quadros epiléticos pós encefalite.	Indicações da ENV
Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies	(Guery, 2021)	Revisão Integrativa	Estudos demonstram interesse para uso nos casos de epilepsias generalizadas como Síndrome de Lennox Gastaut ou Dravet.	A ENV em pacientes não elegíveis para tratamento cirúrgico apresenta baixa probabilidade de alcançar a liberdade das crises, mas impacta positivamente na qualidade de vida em 50% dos pacientes.	Indicações da ENV
Transcutaneous vagus stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy	(Wu, 2020)	Revisão Sistemática	Em um estudo randomizado em 60 crianças e adultos com epilepsia mostrou que teve uma redução significante na frequência de convulsões depois do tratamento com estimulação. O tratamento com tVNS apresenta bons resultados, com efeitos adversos moderados, e no geral melhora a qualidade de vida dos pacientes.	Existem diversas formas diferentes para ENV transcutânea, como o cervical (tcENV), auricular percutâneo (tapENV) e auricular transcutâneo (taENV), esses métodos são considerados não invasivos.	Técnica da ENV
Therapeutic effects of children with refractory epilepsy after vagus nerve stimulation in Taiwan	(Li, 2020)	Estudo Retrospectivo	VNS é um tratamento paliativo eficaz para crianças com Epilepsia Refratária para diferentes tipos de crises.	A redução de convulsões é maior em 24 meses do que 12 meses da terapia.	Eficácia da ENV.
Closed-loop vagus nerve stimulation. Patient-tailored therapy or undirected treatment?	(Splinder, 2020)	Série de Casos	Um algoritmo de detecção de convulsões baseado no aumento da frequência cardíaca (CBSD em inglês) maior que 20% para gerar uma AutoStim (auto estimulação) do ENV foi analisado. A sensibilidade do método é alta, porém com baixa especificidade, sendo esse método de ENV baseado na CBSD promissor e necessitando adequação para melhorar especificidade.	Apesar de um alto número de falso-positivos que geraram o estímulo, não foram relatados efeitos adversos e em 4 dos 15 pacientes avaliados foram cessadas as crises após a implantação do ENV com o CBSD.	Técnica da ENV.
Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: A propensity-matched retrospective cohort study	(Muthiah, 2022)	Revisão Restrospectiva	Os resultados revelaram que a VNS de circuito fechado é tão eficaz quanto a VNS tradicional para pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos.	Após 2 anos, a ENV de circuito fechado tende a uma taxa de redução de frequência >50%, especialmente em pacientes com epilepsia generalizada.	Eficácia da ENV.
Long-term results of vagus nerve stimulation in children with Dravet syndrome: Time-dependent, delayed antiepileptic effect	(Youn, 2021)	Estudo Longitudinal Prospectivo	Foi observada uma redução de mais de 50% nas convulsões em 8 (36,4%) dos 22 pacientes aos 12 meses, 12 (54,5%) dos 22 pacientes aos 24 meses e 12 (63,2%) dos 19 pacientes aos 36 meses. A ausência de crises por mais de um ano foi observada em 3 (13,6%) pacientes até o último período de acompanhamento. Entre eles, um paciente alcançou a liberdade de convulsões após 30 meses da implantação da VNS.	Os efeitos da ENV na redução das crises mostraram um aumento progressivo dependente do tempo.	Eficácia da ENV.
Epilepsy patients with and without perceived benefit from vagus nerve T stimulation: A long-term observational single center study	(Brodtkorb, 2019)	Estudo Observacional	21 dos 43 pacientes com tratamento contínuo com ENV há mais de dois anos (49%) relataram que não haviam percebido o efeito óbvio da ENV e decidiram interromper a estimulação.	Dos 21 pacientes que interromperam a ENV após 2 anos de terapia, 20 não perceberam deterioração em relação à frequência ou gravidade de crises após 01 ano da descontinuação.	Eficácia da ENV.
The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life	(Martorell-Llobregat, 2019)	Coorte	Uma redução de $\geq 50\%$ na frequência de convulsões foi observada em 57,15% dos pacientes. Foram observadas melhorias na duração das convulsões em 88% dos pacientes e na gravidade das convulsões em 68% e 93% relataram melhor qualidade de vida.	O número de medicamentos administrados foi reduzido em 66% dos pacientes	Eficácia da ENV
Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese	(Kobayashi, 2021)	Coorte	Este estudo teve como objetivo delinear as características clínicas de pacientes japoneses com deficiência de CDKL5 e elucidar possíveis tratamentos	A dieta cetogênica, a calosotomia do corpo e a estimulação do nervo vago não melhoraram a	Indicações da ENV



Neuroplasticidade e estimulação do Nervo Vago: Revisão Integrativa dos avanços no tratamento da Epilepsia.

Vale *et. al.*

patients with pathogenic CDKL5 variants			adequados.	frequência das crises na maioria dos pacientes	
The efficacy and tolerability of auto-stimulation-VNS in children with Lennox-Gastaut syndrome	(Abdelmouly, 2021)	Coorte	Dos 71 pacientes, houve redução de convulsões maior que 50% em: 55% dos pacientes em 6 meses, 67,7% em 12 meses e 65% em 24 meses. Em 12 meses, houve remissão completa em: 11% com 12 meses, 17% com 24 meses. E com 24 meses do implante, houve melhora de mais de 50% em 1 ou mais escores de qualidade de vida.	Esse estudo mostra que pode ser que - para a população pediátrica - possa ter benefício a auto-estimulação em detrimento das versões anteriores de estimulação.	Indicações da ENV
Reducing VNS stimulation parameters: Is it safe?	(Oliveira, 2022)	Estudo Prospectivo	Ao avaliar 6 pacientes, a estimulação utilizando 20Hz mostrou redução de 68% das convulsões ($p \ll 0.054$) e poucos efeitos colaterais. Conclui-se que a redução é um procedimento seguro e não compromete a eficácia da terapia.	Sugere-se que a redução da frequência para 20Hz é um procedimento seguro e não compromete a eficácia da terapia.	Técnica da ENV.



A ENV demonstra ser um tanto segura e eficaz no tratamento da epilepsia e 2/3 dos pacientes obtêm melhora significativa das crises (Bakhtiarzadeh et al., 2023), cerca de 50 a 60% terão pelo menos 50% de redução na frequência das convulsões, cerca de 8% obterão liberdade das convulsões (González et al., 2019), e há redução do número de medicamentos administrados em 66% dos pacientes. A terapia deve ser considerada em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos que não possuem indicação para cirurgia redutiva (NICE, 2022). Em relação aos efeitos colaterais mais comuns, os mais frequentes foram cefaleia e irritação da pele, mas não foram relatados efeitos colaterais graves ou ameaçadores à vida (Lampros et al., 2021).

A idade mais jovem de início da ENV, assim como menor duração da epilepsia antes da implantação, parecem ser um importante preditor de melhores resultados (Kavčič, 2019). Além disso, a terapia parece ser eficaz em quadros epiléticos pós encefalite (Wan, 2021). Ademais, em pacientes com deficiência de CDKL5 não houve melhora da frequência das crises na maioria dos pacientes (Kobayashi, 2021).

Existem diversas formas diferentes da ENV transcutânea, como a cervical (tcENV), auricular percutânea (tapENV) e transcutânea auricular (taENV) (Wu, 2020). A taENV tem efeito imediato de modificação da topologia e estabilidade em redes cerebrais (Wredem, 2021). Em relação à ENV de circuito fechado, após dois anos, tende a ter uma taxa de redução de frequência de crises maior de 50%, especialmente para pacientes com epilepsia generalizada (Muthiah, 2022).

A auto-estimulação parece ser melhor em pacientes pediátricos em detrimento do método tradicional de ENV (Abdelmoity, 2021). Ademais, o método também é um tratamento seguro e eficaz para bebês e crianças mais jovens, sendo útil para tipos específicos de epilepsia, como complexo de esclerose tuberosa e síndrome de Lennox-Gastaut (Fan et al., 2019).

Um estudo que avaliou 6 pacientes utilizando 20Hz para estimulação, ao invés dos 30Hz da terapia padrão, mostrou redução de 68% das convulsões e poucos efeitos colaterais, tendo-se sugerido que a redução é um procedimento seguro e não compromete a eficácia da terapia (Oliveira, 2022). Além disso, foi visto que a intensidade da corrente e a largura do pulso influenciam na eficácia do tratamento com ENV (Thompson et al., 2021).

Um algoritmo de detecção de convulsões baseado no aumento da frequência cardíaca maior que 20% para gerar uma auto estimulação do ENV foi analisado e, apesar de um alto número de falso-positivos que geraram o estímulo, não foram



relatados efeitos adversos, e em 4 dos 15 pacientes avaliados foram cessadas as crises após a implantação do ENV com o CBSD (Splinder, 2020). Outro estudo foi feito para avaliar se, de acordo com a variabilidade de frequência cardíaca pré-ictal (VFC), há ou não a possibilidade de prever resposta à ENV, e foi visto que os respondedores à ENV não houve alterações nos parâmetros de VFC, diferente dos não respondedores, nos quais houve diminuição significativa no domínio de tempo e variáveis de VFC (Höld, 2021).

Outra análise teve como objetivo avaliar pacientes com o uso de ENV há mais de dois anos que não haviam percebido o efeito óbvio da ENV e decidiram interromper a estimulação, desses, 21 decidiram parar e dentre eles 20 não perceberam deterioração em relação à frequência ou gravidade de crises após 01 ano da descontinuação (Brodtkorb, 2019).

Os efeitos da ENV na redução das crises mostraram um aumento progressivo dependente do tempo (Youn, 2021), tendo uma redução das convulsões maior em 24 meses do que 12 meses de terapia (Li, 2020), além de outro estudo que demonstrou melhor resposta em pacientes acompanhados em um período de 3 a 64 meses (González, 2019).

A obtenção de total liberdade de convulsões após a ENV é rara, tendo a taxa de não resposta variando entre 25 a 65% (Abassi et al., 2019), mas há um impacto positivo na qualidade de vida em 50% dos pacientes (Guery, 2021).

Apesar de seus efeitos benéficos, o seu alto custo a torna pouco acessível. Como observado em um estudo, o financiamento do grupo de diagnóstico não cobriu o custo do dispositivo, resultando em uma cobertura insuficiente em relação ao custo total de implantação do dispositivo (Marras et al., 2020).

Estudos posteriores devem ser realizados com foco em explorar o circuito estrutural e funcional da ENV, quais são os parâmetros de estimulação ótimos (Fan et al., 2019), e como a ENV pode modular a interação entre cognição, humor e doenças sistêmicas (Fang et al., 2023). Além disso, são necessários mais estudos clínicos para estabelecer um melhor paradigma para a seleção de pacientes para a terapia com ENV (Abassi et al., 2019).

DISCUSSÃO

A epilepsia refratária continua a ser um desafio significativo na área da neurologia, impactando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes que não respondem adequadamente às terapias farmacológicas convencionais. Esta revisão abrangente, baseada em 29 estudos relacionados à Estimulação do Nervo Vago (ENV) no contexto do tratamento da epilepsia refratária, apresenta uma série de achados notáveis. Os resultados destacam que a ENV é uma abordagem promissora e relativamente segura para o controle das convulsões em pacientes resistentes a medicamentos.

De acordo com estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas, verificou-se que a ENV pode resultar em uma redução significativa na frequência das crises epiléticas, com aproximadamente 8% dos pacientes alcançando a liberdade de convulsões e uma proporção substancial obtendo pelo menos 50% de redução na frequência das convulsões (González et al., 2019; Abassi et al., 2019; Lampros et al., 2021).

Por outro lado, o Traumatismo Cranioencefálico (TCE), de acordo com X He et al 2019, é uma causa comum de epilepsia que não se beneficia com a ENV, sendo a intervenção cirúrgica uma boa indicação para casos cujo evento epilético é refratário.

A idade mais jovem no início da ENV e uma menor duração da epilepsia antes da implantação do dispositivo parecem estar associadas a resultados mais positivos (Kavčič, 2019). Isso sugere que a intervenção precoce com ENV pode ser particularmente benéfica para pacientes pediátricos ou aqueles que são diagnosticados com epilepsia refratária em estágios iniciais da doença.

A presença de melhoria notável nas taxas de resposta à ENV em pacientes que se enquadram nesses grupos demográficos ressalta a importância de identificar e tratar precocemente a epilepsia refratária. No entanto, é crucial ter em mente que, embora a ENV possa representar uma opção eficaz para muitos pacientes, sua acessibilidade e custos elevados podem ser barreiras significativas para aqueles que buscam essa forma de tratamento (Marras et al., 2020).

Tal terapia, no entanto, requer um olhar criterioso mediante sua implementação, haja vista o estudo conduzido por Brown et al 2022 que faz um alerta acerca da relação entre a terapia com estimulação do nervo vago e episódios depressivos. Isso porque, dentre os participantes do estudo, um apresentou depressão grave com ideação suicida. Em concordância, Nair et al 2020 relatou que, em um período de 9 anos de acompanhamento do grupo amostral, 9 pacientes



relataram efeitos adversos relacionados a depressão suicida, ideação suicida, comportamento suicida e tentativas de suicídio.

Por outro lado, a análise dos estudos também ressalta a segurança geral da ENV como uma intervenção terapêutica (Lampros et al., 2021). Os efeitos colaterais mais comuns, como cefaleia e irritação da pele, são geralmente leves e bem tolerados. Lampros et al., 2021 não relatou efeitos colaterais graves ou ameaçadores à vida decorrentes do tratamento com ENV em pacientes com epilepsia refratária. Dentro dessa perspectiva, Yang Z et al 2021 classificou a ENV como uma opção segura e eficaz no tratamento de pacientes com epilepsia refratária, principalmente naquelas de curta duração.

Outro aspecto crítico a ser considerado é o papel potencial da ENV em pacientes que apresentam epilepsias específicas, como a síndrome de Lennox-Gastaut ou o complexo de esclerose tuberosa. Os estudos incluídos nesta revisão (Fan et al., 2019) mostram que a ENV pode ser especialmente benéfica para essas populações, oferecendo uma alternativa valiosa quando outras abordagens terapêuticas não se mostram eficazes. Esses achados destacam a importância de avaliar cuidadosamente as características clínicas e o perfil de resposta de pacientes com epilepsias específicas ao considerar a ENV como uma opção terapêutica.

É crucial ressaltar que a ENV não deve ser vista como uma solução isolada, mas sim como parte de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento da epilepsia refratária (González et al., 2019). Por meio dessa terapia é possível, inclusive, reduzir a frequência, duração e gravidade das crises e do número de medicamentos antiepilépticos administrados (Martorell-Llobregat C et al., 2022).

É necessário considerar o papel da tecnologia no desenvolvimento futuro da ENV. Estudos destacam a importância de aprimorar os parâmetros de estimulação, entender os efeitos a longo prazo no cérebro e em outros sistemas, bem como explorar a possibilidade de terapias de ENV mais acessíveis (Fang et al., 2023). Novas tecnologias e inovações podem desempenhar um papel fundamental na melhoria da eficácia e na redução dos custos associados à ENV, tornando-a uma opção terapêutica mais acessível para uma gama mais ampla de pacientes.

CONCLUSÃO



Baseado nos estudos analisados nesta revisão, é possível concluir que a terapia ENV mostrou ter um bom impacto na qualidade de vida dos pacientes que sofrem com a epilepsia refratária, os quais convivem diariamente com os impactos negativos da enfermidade em suas vidas. Embora a grande maioria dos pacientes não tenha alcançado uma cura completa, a terapia ENV provou ser eficaz em reduzir a frequência das crises e a quantidade de medicamentos antiepilépticos usados para controle (González et al., 2019).

Trata-se de uma terapia que não se mostrou eficaz em todos os usuários, como nos pacientes que possuem epilepsia pós-TCE (X He et al 2019), por isso não deve ser usada em qualquer caso refratário, mostrando-se mais eficaz em epilepsias específicas, como Lennox-Gastaut (Fan et al., 2019) . Ela atua como uma terapia adjuvante do tratamento convencional, e, além disso, ela possui um importante fator limitante que é o custo, reduzindo o acesso de muitos pacientes à esta técnica.

Além disso, foi visto que os efeitos benéficos aumentam com uma maior duração do tratamento, pacientes tratados por 2 anos obtiveram melhores desfechos do que aqueles que o tratamento durou apenas 1 ano (Li, 2020), ou seja, para observar os melhores resultados desta terapêutica demanda tempo e por ser um tratamento de alto custo, prolongá-lo se torna um desafio significativo.

Embora o tratamento seja eficaz e seguro, ele não está isento de efeitos colaterais. A maioria dos pacientes apresentou efeitos adversos leves, como cefaleia. No entanto, um estudo observou que um grupo de pacientes apresentou alterações de humor, incluindo tendências a episódios depressivos e ideações suicidas (Nair et al 2020).

Portanto, a terapia ENV mostrou-se eficaz em impactar positivamente na vida dos pacientes com epilepsia refratária, porém, ainda são necessários maiores pesquisas para delimitar os pacientes que obteriam melhores benefícios com a terapia, um melhor estudo dos eventos adversos que podem ser esperados, além de uma forma e reproduzi-la com um custo mais baixo, para garantir uma maior acessibilidade.

REFERÊNCIAS



Beghi E, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357–375.

Howland RH. Vagus nerve stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2014;1(2):64–73.

Pan American Health Organization. Mais da metade das pessoas com epilepsia na América Latina e no Caribe não recebem tratamento [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/24-1-2019-mais-da-metade-das-pessoas-com-epilepsia-na-america-latina-e-no-caribe-nao>.

Löscher W, et al. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606–638.

Morris GL, et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013;81(16):1453–1459.

Abassi Z, et al. Factors Affecting Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:916.

Fang S, et al. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications. *J Neuroimmunol.* 2023;367:577585.

Fan L, et al. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *Front Neurosci.* 2019;13:819.

González R, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Seizure.* 2019;68:52-60.

Kavčič A. Early Intervention with Vagus Nerve Stimulation in Pediatric Patients with Drug-Resistant Epilepsy: A Single-Center Experience. *Neuromodulation.* 2019;22(1):85-90.

Lampros IL, et al. The long-term outcome of vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021;114:107313.

Marras CE, et al. Cost-effectiveness of Vagus Nerve Stimulation (VNS) in the Treatment of Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:160.

He X, et al. Cirurgia ressectiva para epilepsia pós-traumática resistente a medicamentos: preditores de resultado de convulsão. *J Neurocirurgia.* 2019;133:1568–1575.



Brown MG, et al. Concurrent brain-responsive and vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022;129:108653.

Nair DR, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology.* 2020;95(9):e1244-e1256.

Martorell-Llobregat C, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37(6):450-458.

Thompson SL, et al. A Review of Parameter Settings for Invasive and Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Neurosci.* 2021;15. doi: 10.3389/fnins.2021.709436.

Fan J-J, et al. Research Progress of Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2019;25(11):1222–1228. doi: 10.1111/cns.13209.

Abbasi M, et al. Factors Affecting Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Epilepsy. *Neurology Research International.* 2021;2021:1-12. doi: 10.1155/2021/9927311.

Fang Y-T, et al. Neuroimmunomodulation of Vagus Nerve Stimulation and the Therapeutic Implications. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1173987.

Marras CE, et al. Health Technology Assessment Report on Vagus Nerve Stimulation in Drug-Resistant Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):6150.

Lampros M, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (T-VNS) and Epilepsy: A Systematic Review of the Literature. *Seizure.* 2021;91:40-48.

National Guideline Centre (UK). Evidence Review: Vagus Nerve Stimulation: Epilepsies in Children, Young People and Adults: Diagnosis and Management: Evidence Review 14. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.

Bakhtiarzadeh F, et al. Neurostimulation as a Putative Method for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Patient and Animal Models of Epilepsy. *Basic Clin Neurosci.* 2023;14(1):1-18.

Kavčič A. Efficacy and Tolerability of Vagus Nerve Stimulation Therapy (VNS) in Slovenian Epilepsy Patients: Younger Age and Shorter Duration of Epilepsy Might Result in Better Outcome. *Acta Clin Croatica.* 2019.



Wredem R, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Induces Stabilizing Modifications in Large-Scale Functional Brain Networks: Towards Understanding the Effects of TaVNS in Subjects with Epilepsy. *Sci Rep.* 2021;11(1).

Wan L, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of pediatric patients with postencephalitic epilepsy characterized by epileptic spasms. *Seizure.* 2021;84:116-121.

Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:2229-2242.

von Wrede R, Surges R. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Auton Neurosci.* 2021;235:102840.

Li ST, et al. Therapeutic effects of children with refractory epilepsy after vagus nerve stimulation in Taiwan. *Pediatrics Neonatol.* 2020;61(6):606-612.

Spindler P, Vajkoczy P, Schneider UC. Closed-loop vagus nerve stimulation. Patient-tailored therapy or undirected treatment? *Interdiscip Neurosurg.* 2021;23:101003.

Muthiah N, et al. Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: A propensity-matched retrospective cohort study. *Seizure.* 2022;94:74-81.

Youn SE, et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in children with Dravet syndrome: Time-dependent, delayed antiepileptic effect. *Epilepsy Res.* 2021;174:106665.

Brodtkorb E, et al. Epilepsy patients with and without perceived benefit from vagus nerve stimulation: A long-term observational single center study. *Seizure.* 2019;72:28-32.

Hödl S, et al. Pre-ictal heart rate variability alterations in focal onset seizures and response to vagus nerve stimulation. *Seizure.* 2021;86:175-180.

Martorell-Llobregat C, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. Papel de la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Resultados clínicos e impacto en la calidad de vida. *Neurologia.* 2019.

Kobayashi Y, et al. Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants. *Brain Dev.* 2021;43(4):505-514.

Abdelmoity SA, et al. The efficacy and tolerability of auto-stimulation-VNS in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure.* 2021;86:168-174.



Oliveira TVHF, et al. Reducing VNS stimulation parameters: Is it safe? É seguro reduzir parâmetros de estimulação do VNS? *Arq Bras Neurocir.* 2022;41(1):e19–e25.