

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

BRENDA GONÇALVES MACIEL

THAIS BENÍCIO MINEKAWA

RESULTADOS DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO DO
NERVO VAGO EM DEZ PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Belém

2017

BRENDA GONÇALVES MACIEL

THAIS BENÍCIO MINEKAWA

RESULTADOS DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO DO
NERVO VAGO EM DEZ PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Monografia da Conclusão de Curso de
Medicina pela Universidade Federal do
Pará – UFPA

Orientador: Francinaldo Lobato Gomes

Co-orientador: Eric Homero Albuquerque
Paschoal

Belém

2017

BRENDA GONÇALVES MACIEL

THAIS BENÍCIO MINEKAWA

RESULTADOS DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO DO
NERVO VAGO EM DEZ PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau
Medicina pela Universidade federal do Pará.

Banca Examinadora

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em : __/__/____

Conceito: _____

RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta cerca de 70 milhões de pessoas no mundo. A primeira linha de tratamento consiste nos fármacos antiepiléticos (FAEs) que são muito usadas no controle das crises. Dizemos que a epilepsia é refratária, intratável ou droga-resistente, quando não se obtém o controle com o uso de 2 ou mais drogas adequadamente indicadas para o tipo de crise. O manejo da epilepsia refratária se divide em três categorias principais: farmacoterapia, cirurgia de epilepsia e estratégias alternativas de tratamento, incluindo neuroestimulação, dieta cetogênica e mudanças de estilo de vida. Quando não está indicado o tratamento cirúrgico ou não há melhora após o mesmo, parte-se para o tratamento neuromodulador, que busca uma supressão ou redução do número de crises. O estimulador de nervo vago atua tanto reduzindo as crises convulsivas, quanto no quadro de depressão, melhorando a qualidade de vida tanto do paciente quanto da família.

Palavras-chave : Epilepsia refratária, VNS epilepsy.

ABSTRACT

The epilepsy is a neurological disease that affects about 70 million people worldwide. The first line of treatment consists of antiepileptic drugs (AEDs) that are widely used in crisis management. We say that epilepsy is refractory, intractable or drug-resistant, when control is not achieved with the use of 2 or more drugs appropriately indicated for the type of seizure. The management of refractory epilepsy is divided into three main categories: pharmacotherapy, epilepsy surgery and alternative treatment strategies, including neurostimulation, ketogenic diet and lifestyle changes. When surgical treatment is not indicated or there is no improvement after it, neuromodulator treatment is started, which seeks a suppression or reduction in the number of seizures. The vagus nerve stimulator acts both reducing seizures, as in depression, improving the life quality of the patient and the family.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 PROBLEMA	12
1.2 HIPÓTESE.....	12
1.3 OBJETIVOS	13
1.3.1 Geral.....	13
1.3.2 Específicos	13
1.3 JUSTIFICATIVA	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
3. CASUÍSTICA.....	16
3.1 Tipo de pesquisa.....	16
3.2 Local	16
3.3 População e amostra do estudo	16
3.4 Coleta de dados	17
3.5 Análise dos dados	17
3.6 Procedimentos Éticos	18
4 RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	21
6. CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICES.....	25

1. INTRODUÇÃO

Segundo a definição da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) de 2005, a crise epiléptica é uma ocorrência transitória de sinais e / ou sintomas devido à atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro. A epilepsia é uma desordem do cérebro caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar convulsões epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. A epilepsia é uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições: 1) Pelo menos duas convulsões não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; 2) Uma convulsão não provocada (ou reflexa) e a chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60%; 3) Diagnóstico de uma síndrome epilética. Anteriormente, a definição era da presença de 2 ou mais crises epiléticas com intervalos entre as crises de no mínimo 24 horas. A definição atual define a epilepsia como pelo menos uma crise com a possibilidade alta de recorrência desta, de forma a encorajar o diagnóstico precoce e seu devido tratamento.

Para Terra (2013), a epilepsia compreende um conjunto de distúrbios neurológicos e sistêmicos caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, e é o distúrbio neurológico crônico mais frequente, com uma frequência estimada de 4-10 em 1000 pessoas por ano. Em muitos casos, os pacientes com epilepsia podem manter uma vida normal e sem restrições porque os fármacos antiepiléticos (FAEs) - o principal tratamento da epilepsia - podem fornecer controle satisfatório ou mesmo a supressão das crises. Em um estudo feito por Allen Hauser e seus colaboradores chamado “Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures” (Risco de recorrência de crises epiléticas após duas crises não provocadas) publicado em 1998 em uma das mais conceituadas revistas médicas do mundo, a *The New England Journal of Medicine*, foram acompanhados 204 pacientes que apresentaram uma primeira crise epilética por até 72 meses para verificação do risco de recorrência de novas crises. Foi observado que após uma única crise o risco de recorrência de uma segunda foi de 26 a 40% em cinco anos. Após duas crises, o risco de uma terceira foi de 59 a 87% em quatro anos e após a terceira crise, o risco de uma quarta não se altera por esta razão, deve-se iniciar o tratamento após a segunda crise.

Os fármacos antiepiléticos (FAEs) são fundamentais no tratamento da epilepsia. No entanto, os pacientes que não atingem o controle das crises com dois fármacos, incluindo combinações dentro de 1-2 anos desde o início do tratamento, não são

passíveis de melhora das crises. Cerca de 30- 40% dos pacientes ainda sofrem convulsões após vários ensaios com os FAEs, e são considerados como tendo epilepsia refratária. Estes doentes devem ser submetidos a uma avaliação mais aprofundada, tais como monitoramento prolongado de vídeoencefalograma (EEG), estudos de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET), e testes neuropsicológicos para uma possível cirurgia de epilepsia ressectiva ou desconectiva. Cerca de 10% a 50% destes não se apresentam como potenciais candidatos à cirurgia, mesmo após exames minuciosos (GSCHWIND; SEECK, 2016).

Historicamente, os fármacos antiepilépticos podem ser classificados em três gerações. A primeira geração compreende aqueles comercializados entre 1857 e 1958 e inclui o brometo de potássio, o fenobarbital e várias moléculas derivadas da estrutura dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadiona e a etossuximida. A segunda geração inclui fármacos como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos, introduzidos entre 1960 e 1975, quimicamente diferentes dos barbitúricos. Apenas após 1980, passaram a ser comercializados compostos da terceira geração, constituída por fármacos descobertos pelo “desenvolvimento racional”, como a progabida, a gabapentina, a vigabatrina e a tiagabina, bem como por outras ainda descobertas de forma acidental, como a lamotrigina e o topiramato. Neste momento, testemunha-se o desenvolvimento de FAEs de quarta geração.

A definição da ILAE para epilepsia refratária define dois níveis para a categorização do desfecho clínico após intervenção para tratamento de um paciente com epilepsia, seja essa intervenção um FAE ou outro tratamento, como cirurgia de epilepsia. Essa definição operacional permite que os pacientes com epilepsia sejam definidos como resistentes ao tratamento clínico, podendo ser encaminhados para outras formas de tratamento, como dieta cetogênica, cirurgia de epilepsia ou neuromodulação (YACUBIAN et al, 2014).

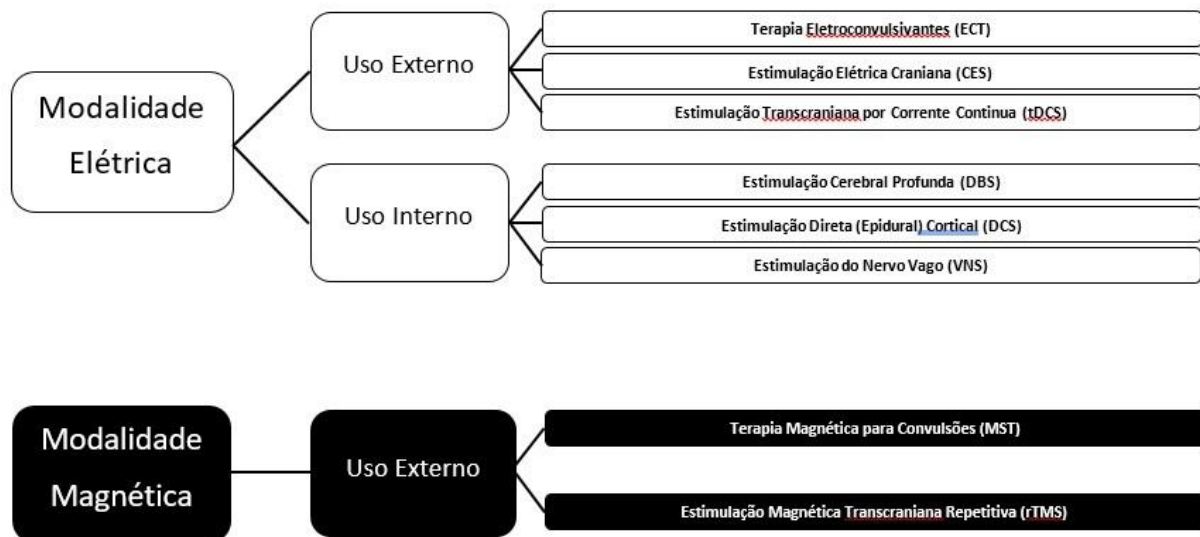
Para pacientes refratários, a ressecção cirúrgica tem sido uma alternativa importante no tratamento (WENNERBERG, 1999). A hemisferotomia provou ser uma operação extremamente eficaz tanto para crises intratáveis associadas à patologia hemisférica multilobar, quanto para pacientes com convulsões parciais intratáveis de todos os tipos, que têm uma anormalidade estrutural que envolve a maior parte de um hemisfério, já causando hemiparesia com uma hemianopsia homônima. A cirurgia precoce deve ser

considerada para as epilepsias que têm um desfecho favorável (por exemplo, síndrome de Rasmussen, síndrome de Sturge-Weber e hemimegalencefalia, devido a malformações do desenvolvimento cortical). A calosotomia é um procedimento cirúrgico paliativo para convulsões intratáveis em pacientes que não são candidatos à cirurgia ressectiva focal. É uma técnica particularmente útil para crises atônicas, tônico-clônicos e tônicos. Outra modalidade de tratamento cirúrgico é a transecção subpial múltipla, técnica desenvolvida por Morrell et al.

Os resultados cirúrgicos são melhores e mais pacientes ficam livres de convulsão após ressecção temporal (78%) do que após ressecção extratemporal ou multilobar (54%), com resultados intermediários após hemisferotomia (69%). A chance de ficar livre de crises é maior quando a etiologia é um tumor (82%) do que quando é displasia cortical (52%), e essa diferença persiste se a ressecção foi temporal ou extratemporal / multilobar (JAYALAKSHMI,2017). São alternativas às cirurgias ressectivas e desconectivas a técnica de estimulação do nervo vago e núcleos profundos cerebrais, as quais partem do princípio de que a estimulação de determinados circuitos neuronais modificariam a atividade do foco epileptogênico, reduzindo a quantidade de crises. Ambos os métodos apresentam vantajosa reversibilidade e flexibilidade pelo ajuste de parâmetros, contudo apresentam relativo alto custo de implantação e manutenção do sistema (AGUIAR et. al., 2009, p. 45).

Apesar de todas as técnicas de estimulação cerebral modularem diretamente a atividade neuronal, essas apresentam foco, invasividade e utilidade variada. Existem modalidades (Figura 1) tanto elétricas quanto magnéticas, para estímulo interno (implante) ou externo, com níveis variados de aprovação no FDA. Fazem parte da modalidade elétrica para uso externo a terapia eletroconvulsivante (Electroconvulsive Therapy - ECT), a estimulação elétrica craniana (Cranial Electrical Stimulation - CES) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (transcranial direct current stimulation – tDCS). Por outro lado, nas técnicas de uso interno temos a estimulação cerebral profunda (Deep Brain Stimulation - DBS), a estimulação direta (epidural) cortical (Direct [epidural] Cortical Stimulation - DCS) e a estimulação do nervo vago (Vagus Nerve Stimulation - VNS); enquanto que da modalidade magnética há apenas as de uso externo, como a terapia magnética para convulsões (Magnetic Seizure Therapy - MST) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) (NOVAKOVIC et. al, 2011, p.3).

Figura 1 - Modalidades de Neuroestimulação.



Dentre as técnicas neuromodulatórias a melhor estabelecida é a estimulação do nervo vago (ENV), contudo seus mecanismos de controle de crises e de humor não são conhecidos, e não há indicações de quais pacientes são mais beneficiados (GSCHWIND; SEECK, 2016, p.9). Trata-se de terapia da modalidade elétrica, de uso interno, caracterizada por dispositivo gerador de impulsos implantado em região torácica esquerda, que em ciclos emite pequenos impulsos elétricos ao nervo vago, localizado em região cervical (CYBERONICS INC, 2007, p. 1). O ENV aparentemente é eficaz em todos os tipos de crises generalizadas, incluindo crises mioclônicas, tônicas, ausência, e tônico-clônicas generalizadas. Pela recomendação do fabricante, se a redução da frequência das crises em pelo menos 50% não for observada em 18 meses o dispositivo deverá ser desativado e removido. A terapia por ENV é indicada aos pacientes para os quais o procedimento ressectivo e desconectivo seja inadequado ou que não vá produzir benefício suficiente (EKMEKÇI; KAPTAN, 2017, p.393).

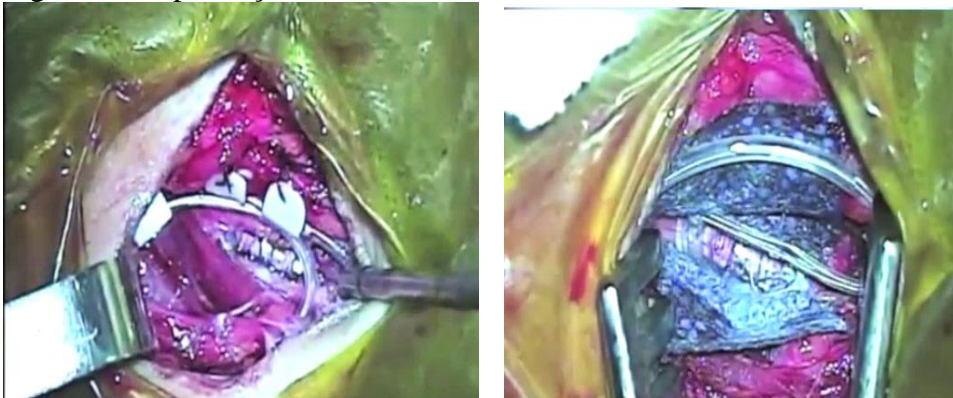
A Comissão de Neuromodulação da Liga Brasileira de Epilepsia (Capítulo Brasileiro da International League Against Epilepsy) e do Departamento Científico de Epilepsia da Academia Brasileira de Neurologia (Capítulo Brasileiro da Federação Mundial de Neurologia) sugerem que ENV deve ser considerado para pacientes com epilepsia refratária de qualquer idade nos seguintes casos:

- 1) Os pacientes que não conseguiram se tornar livre de crises após seguimento adequado (quer como monoterapias ou em combinação) de duas FAE, tolerado e apropriadamente escolhido, de primeira geração (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico)
- 2) Pacientes que tenham sido previamente avaliados em centros secundários ou de nível terciário especializado de epilepsia, com o objetivo de confirmação e exclusão de cirurgia da epilepsia como uma opção de tratamento diagnóstico (devido a déficits neurológicos irreversíveis, risco cirúrgico elevado ou recusa do paciente se submeter cirurgia de epilepsia);
- 3) Os pacientes com indicação para avaliação invasiva;
- 4) Os pacientes com estado de mal epiléptico ultra-refratário;
- 5) Pacientes com epilepsia idiopática generalizada ou epilepsia progressiva que preencham os requisitos acima referidos devem receber uma consulta aprofundada, e só devem ser considerados para implantação com o acordo de pelo menos duas equipes secundárias ou centro de epilepsia de nível terciário.

O mecanismo de terapia do ENV é complicado. Henry (2002) e Nemeroff et al (2006) tentaram descobrir o mecanismo e observaram que o ENV provoca aumento da atividade sináptica no tálamo e vias de projeção cortico-talâmicas como um resultado do aumento da excitação e uma diminuição da sincronia das atividades sinápticas em regiões corticais. O ENV leva ao aumento intermitentemente de atividades sinápticas nos componentes do sistema autonômico central, tal como a insula e o hipotálamo. Finalmente, a terapia com ENV resulta intermitentemente no aumento da liberação de noradrenalina e serotonina em regiões cerebrais. Depois de estudos em animais, a primeira implantação em humanos para o tratamento de epilepsia ocorreu em 1988, que foi seguido pelos EUA, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1997 para o uso adjuvante em epilepsias focais resistentes ao tratamento.

O procedimento dura cerca de uma hora, é realizado sob anestesia geral. O implante se dá preferencialmente do lado esquerdo, uma vez que o nervo vago direito associa-se aos átrios enquanto o nervo vago esquerdo associa-se aos ventrículos, apresentando inervação menos densa, conseqüentemente estando menos associado a arritmias (TERRA et. al., 2013, p.903). O procedimento cirúrgico requer que o paciente posicione-se em decúbito dorsal, com leve extensão da região cervical. Após assepsia e posicionamento de campos cirúrgicos, realiza-se incisão na borda medial do músculo esternocleidomastóideo. Outra opção é realizar esta incisão perpendicular a esta musculatura. Então se secciona o músculo masseter, dissecando o espaço formado até exposição da artéria carótida, possibilitando a localização do nervo vago em uma reentrância posterior à artéria carótida e à veia jugular. Expõe-se cerca de 3cm do nervo vago, abaixo da saída dos ramos cardíacos superiores e inferiores, para implante do dispositivo, cujo eletrodo deve ser enrolado ao redor do nervo, preferencialmente deixando-se parte do fio redundante de forma a evitar tensão mecânica (Figura 2). O uso de antibiótico é recomendado por se tratar de uma prótese que é passível de infecção (AGUIAR et. al., 2009, p. 46).

Figura 2 - Implantação do ENV



Os pulsos elétricos são regulados para se darem automaticamente ao longo do dia, sendo um parâmetro típico de cerca de 30 segundos de estímulo para cada 5 minutos sem estímulo. O dispositivo mantém seu ciclo até ser reprogramado ou até o findar da bateria, geralmente em 8 anos, a depender de sua programação. Além disso, também pode-se fazer estimulação extra, passando um “ímã” sobre a área do implante, tratando-se de alternativa terapêutica quanto o paciente percebe que irá apresentar crises.

Contudo esta alternativa apresentou eficácia variável entre os usuários (CYBERONICS INC, 2007, p.1-2).

Ao longo das últimas duas décadas a estimulação do nervo vago (ENV) tornou-se uma modalidade de tratamento não curativo segura e eficaz tanto para crianças quanto para adultos com epilepsias refratárias focais ou generalizadas que não podem ser tratados com ressecção ou desconexão ou mesmo quando estes tratamentos falham (WHEELER, 2011). Além da melhora na frequência e na intensidade das crises epiléticas o tratamento promove melhora da atenção, cognição, comportamento, humor e qualidade de vida. O presente trabalho descreve os resultados da ENV em dez pacientes com epilepsia refratária. Existem várias teorias que tentam explicar a refratariedade, incluindo a hipótese farmacocinética, a hipótese da rede neural, a hipótese da gravidade intrínseca, a hipótese da variante do gene, a hipótese do alvo e a hipótese do transportador. A hipótese do alvo e a hipótese do transportador são as teorias mais citadas que tentam explicar a epilepsia refratária, mas nenhuma das duas teorias explica completamente a base neurobiológica da farmacoresistência.

A ENV é um dos tratamentos não-medicamentosos e uma opção paliativa para reduzir as crises epiléticas em pacientes com epilepsia refratária não candidatos a cirurgia ressectiva, desconectiva ou mesmo quando estas técnicas falharam. Mais de 900 sistemas de terapia com ENV (Cyberonics Inc., Houston, Texas, EUA) no Japão e 115.000 dispositivos para 80.000 pacientes no mundo foram implantados e trabalham para aliviar convulsões intratáveis até o final de 2014. A estimulação do nervo vago é um tratamento neuromodulador que consiste na estimulação elétrica crônica intermitente do nervo vago esquerdo, feita por um gerador de pulso programável. O ENV é utilizado como um tratamento adjunto em doentes com epilepsia refratária que não são elegíveis para cirurgia de ressecção ou nos quais a cirurgia ressectiva falhou. O tratamento é geralmente bem tolerado e os efeitos secundários graves são raros, segundo Yamamoto (2015). Considerando a prevalência da epilepsia e de sua taxa de refratariedade, para a qual a cirurgia ressectiva é uma alternativa curativa, contudo nem sempre possível ou adequada a todos os pacientes, a terapia com ENV cresce em importância como alternativa viável, entretanto paliativa. Contudo, ainda não há clareza quanto a diversos aspectos, como seu mecanismo e focos de ação e quais grupos se beneficiariam de sua utilização. Sendo assim este trabalho pretende observar os

resultados com a implantação do dispositivo em 10 pacientes com epilepsia refratária ineleável à cirurgia ressectiva.

1.2 PROBLEMA

Numerosos métodos farmacológicos e cirúrgicos são utilizados para controlar a epilepsia refratária, como ressecção do lóbulo, lesionectomia, calosotomia, hemisferectomia funcional e transecções subpiaais múltiplas. Porém muitos pacientes não obtêm a cura ou a redução de suas crises, pois não podem ser submetidos a esses procedimentos ou devido a falha dos mesmos.

1.3 HIPÓTESES

A estimulação do nervo vago (ENV) é utilizada como um tratamento adjuvante para pacientes refratários. A implantação do ENV é uma opção de tratamento alternativo caracterizada para pacientes com epilepsia resistentes a fármacos que não podem aceitar cirurgia ou não são curados após a cirurgia de epilepsia.

1.3 OBJETIVOS

1.1.1 GERAL

Neste trabalho estudamos os resultados do tratamento com estimulação do nervo vago em dez pacientes com epilepsia refratária não elegíveis à cirurgia ressectiva nem desconectiva, e comparamos as semelhanças e diferenças da experiência no nosso resultado em relação ao que vigora atualmente na literatura.

1.1.1 ESPECÍFICO

- Descrever características pré e pós operatórias do grupo de 10 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico e não elegíveis a tratamento cirúrgico por ressecção ou na falha do tratamento cirúrgico.
- Comparar padrão das crises anterior ao procedimento cirúrgico com o posterior, e relaciona-los ao padrão de estimulação associado à redução das crises.
- Realizar revisão bibliográfica das publicações dos últimos sete anos acerca de terapia com ENV para epilepsia.

- Observar semelhanças e diferenças entre os resultados obtidos nos pacientes do nosso serviço e o atual estado da arte obtido pela revisão bibliográfica.

1.4 JUSTIFICATIVA

A neuromodulação é uma nova tecnologia promissora e agora florescente em muitas doenças do sistema nervoso central. A estimulação cerebral profunda tem sido usada principalmente para tratar distúrbios do movimento, e agora está tentando aplicar para epilepsia intratável, estimulando o núcleo anterior do tálamo. A implantação de ENV é uma opção de tratamento alternativa caracterizada para pacientes com epilepsia resistentes a fármacos que não são candidatos a cirurgia ou não são curados após a cirurgia de epilepsia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O ENV é bem tolerado no tratamento de epilepsia e depressão refratárias, sendo que a maioria dos eventos adversos se resolve após 1 ou 2 anos de continuidade do tratamento. Além disso, pacientes tratados com ENV notaram melhorias quanto a sensação de bem-estar, estado de alerta, habilidades de memória e pensamento, e humor. Estudos clínicos em epilepsia refratária demonstraram que a terapia ENV reduziu em 50% o número de crises em 24,5-46,6% dos pacientes. O ENV também tem se mostrado eficaz em pequenos estudos em migração refratária e cefaleias em salva, parada cardíaca, doença de Alzheimer, tratamento de ansiedade resistente e obesidade (BEN-MENACHEM et. al., 2015, p.2-3), fibromialgia (LANGE et. al., 2011, p. 1411-2) e estresse pós-traumático (NOVAKOVIC et. al, 2011, p.4).

De forma a analisar segurança e tolerabilidade Ben-Menachen (2015, p.2-3) separou os eventos adversos entre os provocados pela implantação e os provocados pelo estímulo. Os eventos mais frequentemente relacionados ao implante cirúrgico foram a infecção (em 3-6% dos pacientes, sendo que esta raramente leva à retirada do dispositivo), paralisia das cordas vocais (1% dos pacientes), fraqueza facial inferior (1% dos pacientes) e, menos frequentemente, bradicardia e assistolia. Devido a melhorias na técnica cirúrgica, as alterações de voz permanentes e a fraqueza facial inferior tem se tornado raras.

São eventos adversos relacionados ao estímulo as alterações de voz, tosse, dispneia, parastésias, cefaleia e dor; entretanto sua frequência reduz com a continuidade do tratamento, ocorrendo principalmente durante o teste inicial do dispositivo, ainda no centro cirúrgico. Estes incluem ainda, mais raramente, bradicardia, assistolia ventricular e bloqueio cardíaco completo. O ENV não está associado a eventos adversos do sistema nervoso central, tais como fadiga, retardos psicomotores, disfunções cognitivas ou ideação suicida em pacientes com epilepsia. Também não foi observada teratogenicidade (BEN-MENACHEM et. al., 2015, p.2-3).

O mecanismo pelo qual o ENV promove estes benefícios é desconhecido, entretanto tem se demonstrado capaz de controlar crises em diferentes espécies como, por exemplo, ratos, cachorros, primatas não humanos e humanos; sugerindo que estes efeitos anticonvulsivantes envolvem mecanismos neuromodulatórios bem conservados filogeneticamente (FANSELOW, 2012, p. S248). Acredita-se que o ENV possa modular o estímulo elétrico para os núcleos do trato solitário e a formação reticular do tronco cerebral, de forma a interromper a atividade elétrica síncrona característica das crises. Há pesquisas que tentaram caracterizar os mecanismos de ação do ENV utilizando eletroencefalogramas, análise neuroquímica do líquido e por imagem funcional (TERRA et. al., 2013, p.903).

Apesar de não ser claro onde ou como o ENV exerça seus efeitos anticonvulsivantes, diversos achados apontam para diferentes possíveis focos de ação, não mutuamente excludentes, como o neocórtex e o hipocampo, nos quais a possível atividade neuromodulatória – por exemplo, um estímulo neuroadrenérgico - levaria à dessincronização nestas regiões. Exames de imagem sugerem também alteração da atividade talâmica, já conhecida como provável responsável pela distribuição da atividade elétrica nas crises convulsivas, devido sua conexão a diversas regiões do neocórtex. Além disso, em longo prazo, sugere-se a diminuição da excitabilidade do tecido epileptogênico, devido a alterações neuroplásticas de estruturas relevantes (FANSELOW, 2012, passim).

O nervo vago (décimo par craniano) é um nervo parassimpático misto, contendo fibras aferentes e eferentes. Estas fibras podem ser subdivididas em aferentes viscerais especiais, aferentes viscerais gerais, aferentes somáticos gerais, eferentes viscerais especiais e eferentes viscerais gerais. Estima-se que 80% das fibras deste nervo sejam aferentes, portanto responsável pela transmissão de sensações viscerais, somáticas e de sabor; emergindo ou convergindo do núcleo dorsal do nervo vago, do núcleo ambíguo,

do núcleo do trato solitário e do núcleo trigeminal da coluna vertebral. Sendo assim, as conexões do nervo vago permitem que este module a função de centros cerebrais elevados, formando a base que permite sua ação em distúrbios variados (BEN-MENACHEM et. al., 2015, p.1; TERRA et. al., 2013, p.903).

Este dispositivo é cirurgicamente implantado através de incisão longitudinal em região cervical à esquerda, sendo a incisão realizada da linha média até borda medial do músculo esternocleidomastóideo, seguida de exposição do nervo vago, o qual deverá ser individualizado e cercado por eletrodo bipolar, cuja porção distal é tunelizada pelo subcutâneo para ligar-se ao gerador localizado em região infraclavicular.

Os estudos follow up, relatos de caso, caso controle, registry based, coortes em sua maioria confirmam a terapia com VNS como segura e capaz de promover redução da frequência de crises e de necessidade de internações hospitalares, sendo considerada terapêutica em pacientes com epilepsia refratária. Entretanto não há evidências favoráveis à associação de ENV ao uso de drogas antiepilépticas em pacientes responsivos (HOPPE et. al., 2013). Seus resultados também são inferiores aos da cirurgia ressectiva, constituindo sólida alternativa quando esta não for indicada (WHEELER, et. al., 2011).

Cabe aqui notar o número crescente de estudos observando instabilidade elétrica cardíaca inata em pacientes com epilepsia refratária (VERRIER et. al., 2016) e alterações eletrofisiológicas cardioprotetoras decorrentes do uso do ENV (AKDEMIR e BENDITT, 2016; BOON et. al., 2015; FISHER et. al., 2016; JANSEN et. al., 2011; KLEIN et. al., 2010; LEE et. al., 2016; MULDER et. al., 2015; SCHOMER et. al., 2014; VERRIER et. al., 2016). Além disso, em ensaio clínico aberto, Lange et. al. (2011) obtiveram resultados preliminares que sugeriam vantagens no uso de ENV para fibromialgia em pacientes resistentes a terapia convencional.

Contudo, há também estudos relacionando o uso do ENV ao aumento de eventos apneicos, sugerindo a necessidade de avaliação de apneia obstrutiva do sono como possível contraindicação ao seu uso (BHAT et. al., 2012; LOUIS e FABER, 2010; PARHIZGAR et. al., 2011; UPADHYAY et. al., 2016; ZAMBRELLI et. al., 2016). Englot et. al. (2016) pontua que apesar da diminuição da quantidade de crises ao longo do tempo, apenas um pequeno percentual dos pacientes alcançaram completa ausência de crises em seu estudo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Tipo de pesquisa

Estudo retrospectivo qualitativo e quantitativo descritivo de dez casos submetidos a ENV e acompanhados do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

3.2 Local

A pesquisa foi realizada com os pacientes que fazem acompanhamento no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

3.3 População e amostra de estudo

O estudo foi realizado com 10 pacientes de epilepsia em uso do ENV. Garantido o total anonimato do paciente, todas as informações contidas no prontuário foram usadas apenas para esse projeto.

Critério de inclusão

Pacientes em uso do ENV para controle de epilepsia refratária;

Critérios de exclusão:

Epilepsia secundária a outra etiologia que não idiopática, sintomática ou criptogênica.

3.4 Coleta de dados

Trata-se de estudo retrospectivo em pacientes com epilepsia refratária em acompanhamento no ano de 2017 no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), na cidade de Belém – PA, Brasil. Os dados foram coletados através de pesquisa documental de prontuários médicos.

Foram coletados os seguintes dados para todos os pacientes: idade, sexo, etiologia, duração da epilepsia, tipo de crise, parâmetros de estimulação com o ENV associado à

redução das crises, parâmetros atuais de estimulação, síndrome associada, follow-up, frequência das crises. O procedimento cirúrgico ressectivo foi considerado inadequado para todos os pacientes, e todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo neurocirurgião, seguindo a mesma técnica cirúrgica. Todos os procedimentos realizados foram consistentes com a Declaração de Helsinki e nenhum reembolso foi dado aos pacientes para a participação no presente estudo.

Os parâmetros de estimulação foram ajustados de acordo com a prática padrão para pacientes implantados com VNS. Os parâmetros de estimulação inicial foram: corrente de saída = 0,25 mA, frequência = 30 Hz, largura de pulso = 500 μ s, tempo de sinal = 30 segundos e tempo de desligamento = 180 minutos. A intensidade do estímulo foi aumentada gradualmente em 0,25 mA até um máximo de 2,00. Além disso, o tempo de desligamento foi reduzido de 180 minutos para 5 minutos. Não alteramos a frequência ou a duração do estímulo, exceto em dois casos em que ocorreu o aparecimento de efeitos colaterais (rouquidão). Quanto à Qualidade de Vida (QOL), consideramos melhorias no estado de alerta, comunicação verbal, memória, desempenho escolar / profissional, humor e redução no estado pós-ictal e no cluster de apreensão. Não foram feitas alterações nas drogas, além de dois pacientes que apresentaram piora nos padrões clínicos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB com parecer de número 2.262.514.

3.5 Análise de dados

A análise foi quantitativa por meio de tabelas, gráficos e medidas de variação percentual, visando quantificar frequência, intensidade e duração das convulsões, também como melhorias no estado de alerta, comunicação verbal, memória, desempenho escolar / profissional, humor e redução no estado pós-ictal e no agrupamento de convulsões. Todo o material utilizado na coleta, processamento e análise de dados foram custeados por financiamento próprio.

3.6 Procedimentos Éticos

A pesquisa objetivou exclusivamente a coleta de dados, sendo que esta foi realizada de forma conjunta, preservando a identidade dos pacientes. Houve risco mínimo, associado a informações que possam causar algum constrangimento à população

envolvida. Não há riscos biológicos, químicos e físicos. Os benefícios foram os resultados obtidos na pesquisa. Esse estudo seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras, contidas na resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

4. RESULTADOS

No presente trabalho foram estudados 10 pacientes com idade entre 2 a 39 anos. A taxa média de redução de crises foi de 85% de crises com o uso do estimulador de nervo vago, com a máxima de 97% de redução e a mínima 75%. Em apenas uma paciente a ENV foi feita por falha de cirurgia prévia (hipocampectomia esquerda). O período de seguimento variou entre seis e 44 meses. Durante este período, os parâmetros da ENV foram aumentados de forma lenta e gradual, observando-se os resultados de cada paciente com relação a redução na frequência e duração das crises bem como melhora cognitiva. Todos os pacientes tiveram melhora com a ENV. Um paciente ficou sem crises por 12 meses, voltando a ter crises após este período e, juntamente com uma outra paciente, mantiveram melhora de cerca de 90% na frequência das crises. Cinco pacientes obtiveram redução de 75% (Tabela 1). Todos os pacientes apresentaram melhora na duração das crises e na qualidade de vida após a ENV. A melhora na qualidade de vida foi particularmente relevante para os 10 pacientes, e isso pareceu ser independente do efeito VNS no controle de convulsões. Não foi utilizado nenhum teste específico. Em geral, os melhores resultados foram alcançados no estado de alerta, comunicação verbal e na redução no estado pós-ictal. Uma paciente apresentou rouquidão após a cirurgia que melhorou completamente após três meses. Houve um óbito dentro do primeiro ano de seguimento por pneumonia.

Tabela 1 - Características dos pacientes após implante estimulador do nervo vago

No.	Idade	Sexo	Tipo de epilepsia	Efeito do VNS (%redução)	Parâmetro de estimulação associado a controle da crise	Parâmetro atual de estimulação	Frequência atual das crises
1	17a	M	Drop attacks	75%	i: 2,5mA T off: 1,1 min	i: 2,5mA T off: 1,1min	5 crises/dia
2	33 ^a	F	Crises generalizadas	75%	i: 1,25mA T off: 5min	i: 1,5mA T off: 3 min	5 crises/ dia

3	13 ^a	F	Crises generalizadas multifocais	80%	i: 1,75mA Tempo off: 1,8	i: 1,75mA Tempo off: 1,8min	2 crises/dia
4	10 ^a	M	Crises generalizadas multifocais	85%	i: 1,75mA Tempo off: 5min	i: 1,75mA Tempo off : 5 min	6 crises/dia

Tabela 2 - Características dos pacientes após implante estimulador do nervo vago.

5	26 ^a	F	Crises parciais e generalizadas*	94%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off :5 min	5 crises/mês
6	28 ^a	M	Crises parciais simples e TCG	97%	i: 1,5mA Tempo off: 5 min	i: 1,5mA Tempo off :5min	1 crise/a cada 6 meses
7	15a	M	Crises polimórficas	95%	i: 1,5mA Tempo off : 5 min	i: 1,5mA Tempo off: 5min	1 crise a cada 3 dias
8	2a	F	Espamos infantis	75%	i: 1,0mA Tempo off: 5min	i: 1,5mA ÓBITO	Cerca de 10 crises ao dia
9	21a	M	Crises TCG	75%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off: 5min	2 crises ao dia
10	39a	M	Bloqueio afásico, CPC e TCG	96%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off :5min	1 crise ao mês (antes, cerca de 30 crises ao mês)

Parâmetros iniciais de estimulação VNS: i: 0,25 mA, F: 30 Hz, A: 500 µs, T on: 30 s, T off: 180 min. a: anos.

*Cirurgia ressectiva temporal esquerda por EMT em 2010. TCG=Tônico-clônica

5. DISCUSSÃO

A terapia com ENV foi aprovada como tratamento adjunto para epilepsia focal resistente a medicamentos em pacientes > 12 anos de idade (CYBERONICS, 2012). No entanto, com epilepsias resistentes a medicamentos na população pediátrica também são um desafio, apesar da disponibilidade dos FAE de segunda e terceira geração, como o objetivo do tratamento da epilepsia, continua sendo a ausência de convulsão, a terapia com ENV também foi usada em pacientes com idade <12 anos de idade (GURBANI,2016). Temos algumas limitações em nosso estudo que podem ser observadas em outros estudos na literatura, por tratar-se de um estudo retrospectivo através da análise de prontuários de pacientes já submetidos ao implante do ENV, sem o seguimento por longo prazo.

Em pesquisa bibliográfica na plataforma PUBMED, tendo como palavra-chave “VNS epilepsy”, foram encontrados 126 artigos em livre acesso publicados entre janeiro de 2010 e 2 de agosto de 2017, incluindo estudos randomizados, coortes, open label trials, estudos de follow up, pesquisas experimentais laboratoriais, relatos de caso, revisões de literatura entre outros, envolvendo 26 países.

No trabalho de Li S-T (2017) com 30 pacientes, pelo menos um ano após a ENV, o número de pacientes que tiveram crises mais de 100 vezes diminuiu para dois pacientes (6,7%). O número de pacientes que tiveram crises menos de 10 vezes por mês aumentou para 14 pacientes (46,7%) e 14 pacientes (46,7%) tiveram convulsões 10-100 vezes por mês. Um paciente alcançou um status isento de convulsões. A proporção do estado da frequência das crises antes e após a implantação do ENV alcançou uma diferença significativa. Quinze pacientes apresentaram uma taxa de redução de crises de 50% e 100% um ano após a implantação de ENV e 15 pacientes apresentaram uma taxa de redução de convulsão inferior a 50%. A taxa geral de redução da frequência de convulsão foi de 42,6%. Para OZDOGAN (2016) as taxas de redução de frequência em crises generalizadas após a implantação de ENV foram de 60,4% no 2º mês, redução de 70,6% no 6º mês e redução de 84,9% no 12º mês. No trabalho de Gurbani (2016) um total de 15 (42,9%) pacientes apresentaram $\geq 50\%$ de redução na frequência de convulsão em todos os três períodos e uma resposta parcial foi observada em mais 8 (22,8%) pacientes. Doze pacientes (34,3%) não apresentaram benefício clinicamente significativo nos períodos.

Meng (2015) enquadrando os pacientes de acordo com classificação modificada de Engel, no qual 12 pacientes (12,8%) foram classificados como Classe I, 11 pacientes (11,7%) foram classificados como Classe II, 37 pacientes (39,4%) foram classificados como Classe III, 34 pacientes (36,2%) foram classificados como Classe IV. Além disso, a diferença na redução de convulsões entre pacientes com ≥ 12 (12-50) anos de idade e pacientes com <12 (2-11) anos de idade, ou pacientes com ≥ 18 (18-50) anos de idade e pacientes com <18 (2-17) anos de idade não foi significativo, o que indica que a terapia com ENV resultou em uma redução significativa na frequência de convulsões, que não está associada à idade ou ao gênero desses pacientes. No trabalho de Franzoni (2010), o estudo incluiu nove pacientes, cinco do sexo feminino e quatro do sexo masculino, com idades entre 8 e 28 anos com epilepsia farmaco-resistente. A partir do terceiro mês de tratamento, 2/9 pacientes apresentaram aumento do estado de alerta, redução da comunicação verbal no estado pós-ictal, 2/9 em alerta e redução no estado pós-ictal, 1/9 em alerta, comunicação verbal, humor e redução no estado pós-ictal, 1/9 em alerta, comunicação verbal, humor, redução no estado pós-ictal e desempenho escolar e 1/9 em alerta, comunicação verbal, memória, humor e desempenho escolar.

Cabe aqui notar o número crescente de estudos suspeitando da existência de instabilidade elétrica cardíaca inata em pacientes com epilepsia refratária (VERRIER et. al., 2016, *passim*; JANSEN et. al., 2011, p.1148) e a observação de que o uso do ENV produza alterações eletrofisiológicas cardioprotetoras (AKDEMIR e BENDITT, 2016, p.808; BOON et. al., 2015, p.60; FISHER et. al., 2016, p.193-194; KLEIN et. al., 2010, p.641-2; LEE et. al., 2016, p.7; MULDER et. al., 2015, p.27-28; SCHOMER et. al., 2014, p.2001; VERRIER et. al., 2016, p.88). Além disso, em ensaio clínico aberto, Lange et. al. (2011) obtiveram resultados preliminares que sugeriam vantagens no uso de ENV para fibromialgia em pacientes resistentes a terapia convencional.

Entretanto, cerca de 11,25% (n=9) destes estudos apresentaram resultados negativos com o uso do ENV. Sugere-se que este esteja relacionado ao aumento de eventos apneicos, propondo a necessidade de avaliação de apneia obstrutiva do sono como possível contraindicação ao seu uso (BHAT et. al., 2012, p.436; LOUIS e FABER, 2010, *passim*; PARHIZGAR et. al., 2011, p.403-405; UPADHYAY et. al., 2016, p.152; ZAMBRELLI et. al., 2016, e26-7). É possível também que a evolução após uso de ENV em pacientes com epilepsia refratária associada a autismo seja menos favorável do que

em outros grupos (SANSÁ et. al.; 2011, passim). O mesmo foi observado em estudos com pacientes com dificuldades de aprendizado (LUND et. al., 2011, passim).

6. CONCLUSÃO

O ENV é um método alternativo eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária. Por ser uma alternativa paliativa de tratamento, o ENV atua melhorando a qualidade de vida do paciente e das famílias, além de auxiliar na possível redução da FAE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, P. H. P.; et. al. **Tratado de Técnica Operatória em Neurocirurgia**. Editora Ateneu, 2009, São Paulo, p. 45-47.

AKDEMIR, B.; BENDITT, D. G.; **Vagus nerve stimulation: An evolving adjunctive treatment for cardiac disease**. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 804-10

BEN-MENACHEM, E.; et. al. **Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability**. *European Journal of Neurology* 2015, 22: 1260–1268.

BHAT, S.; et. al. **Increasing off-time improves sleep-disordered breathing induced by vagal nerve stimulation**. *Epileptic Disord* 2012; 14 (4): 432-7

BOON, P.; et. al. **A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation**. *Seizure* 32 (2015) 52–61.

CYBERONICS, INC. **VNS Therapy for Epilepsy**. Epilepsy Foundation 2007. Disponível em: <http://www.epilepsynorcal.org/wp-content/uploads/2015/07/VNS-Brochure.pdf> Último acesso: 18/06/2017

CYBERONICS, VNS Therapy Products Manuals and Safety Alerts: Part1—Introduction—Indications, Warnings and Precautions, Cyberonics, Houston, Tex, USA, 2012.

EKMEKÇI, H.; KAPTAN, H. **Vagus Nerve Stimulation**. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Jun 15; 5(3):391-394.

ENGLLOT, D. J.; et. al. **Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy**. *Neurosurgery* Volume 79; Number 3; September 2016.

FANSELOW, E. E. **Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy**. *Surg Neurol Int* 2012; 3: S247-54.

FRANZONI, E.; GENTILE V.; COLONNELLI, M. C. et al. **VNS in drug resistant epilepsy: preliminar report on a small group of patients.** Italian Journal of Pediatrics 2010, 36:30. <http://www.ijponline.net/content/36/1/30>

FISHER, R. S.; et. al. **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy.** Epilepsia. 2014; 55: 475–82.

FISHER; R. S.; et. al. **Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance—The U.S. E-37 Trial.** Neuromodulation 2016; 19: 188–195

GSCHWIND, M.; SEECK, M. **Modern management of seizures and epilepsy.** Swiss Med Wkly. 2016; 146:w14310.

GURBANI, S.; CHAYASIRISOBHON,S.; CAHAN, L.; et al. Neuromodulation Therapy with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: A 2-Year Efficacy Analysis Study in Patients under 12 Years of Age. **Epilepsy Research and Treatment** Volume 2016, Article ID 9709056, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9709056>

HAUSER, A.W.; RICH, S.S.; LEE, J.R. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. The New England Journal of Medicine 1998; 338: 429-434.

JANSEN, K.; VANDEPUT, S.; MILOSEVIC, M.; CEULEMANS, B.; HUFFEL, S. V.; BROWN, L.; PENDERS, J.; LAGAE, L. **Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation.** Developmental Medicine & Child Neurology 2011, 53: 1143–1149

[JAYALAKSHMI](#), S.; [VOOTURI](#), S.; [GUPTA](#), S.; et al. Epilepsy surgery in children. Neurology India. Vol 65, 485-492, 2017.

KLEIN, H. U.; FERRARI, G. M. De. **Vagus nerve stimulation: A new approach to reduce heart failure.** Cardiology Journal 2010, Vol. 17, No. 6, pp. 638–643

LANGE, G.; et. al. **Preliminary Research Report Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Fibromyalgia: A Phase I/II Proof of Concept Trial.** Pain Medicine 2011; 12: 1406–1413.

LEE, S. W.; LI, Q.; LIBBUS, I.; XIE, X.; KENKNIGHT, B. H.; GARRY, M. G.; TOLKACHEVA, E. G. **Chronic cyclic vagus nerve stimulation has beneficial electrophysiological effects on healthy hearts in the absence of autonomic imbalance.** *Physiological Reports* 2016 | Vol. 4 | Iss. 9 | e12786

Li S-T, et al. Parenting stress in parents of children with refractory epilepsy before and after vagus nerve stimulation implantation, ***Pediatrics and Neonatology*** (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.03.001>

LOUIS, E. K. S. T.; FABER, K. **Reversible sleep-related stridor during vagus nerve stimulation.** *Epileptic Disord* 2010; 12 (1): 76-80.

LUND, C.; KOSTOV, H.; BLOMSKJØLD, B.; NAKKEN, K. O. **Efficacy and tolerability of long-term treatment with vagus nerve stimulation in adolescents and adults with refractory epilepsy and learning disabilities.** *Seizure* 20 (2011) 34–37

MENG, F.G.; JIA, F.M.; REN, X.H.; *et al.* Vagus Nerve Stimulation for Pediatric and Adult Patients with Pharmaco-resistant Epilepsy. ***Chin Med J*** 2015;128:2599-604, 2015.

MULDERS, D. M.; VOS, C. C. de; VOSMAN, I.; PUTTEN, M. J. A. M. V. **The effect of vagus nerve stimulation on cardiorespiratory parameters during rest and exercise.** *Seizure* 33 (2015) 24–28

NOVAKOVIC, V.; *et. al.* **Brain stimulation in posttraumatic stress disorder.** *European Journal of Psychotraumatology* 2011, 2: 5609.

PARHIZGAR, F.; NUGENT, K.; RAJ, R. **Obstructive Sleep Apnea and Respiratory Complications Associated with Vagus Nerve Stimulators.** *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 7, No. 4, 2011

OZDOGAN S. *et al.*: Vagal Nerve Stimulation. *Turk Neurosurg* 26(3):347-351, 2016.

SANSA, G.; CARLSON, C.; DOYLE, W.; WEINER, H. L.; BLUVSTEIN, J.; BARR, W.; DEVINSKY, O. **Medically refractory epilepsy in autism.** *Epilepsia*, 52(6):1071–1075, 2011

SCHOMER, A. C.; NEARING, B. D.; SCHACHTER, S. C.; VERRIER, R. L. **Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy.** *Epilepsia*, 55(12):1996–2002, 2014

TERRA, V. C.; *et. al.* **Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use.** *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(11):902-906.

UPADHYAY, H.; et. al. **The therapeutic dilemma of vagus nerve stimulator-induced sleep disordered breathing.** *Annals of Thoracic Medicine* - Vol 11, Issue 2, April-June 2016.

VERRIER, R. L.; NEARING, B. D.; OLIN, B.; BOONC, P.; SCHACHTER, S. C. **Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial.** *Epilepsy & Behavior* 62 (2016) 85–89

WENNBERG, R.; QUESNEY, L.F.; LOZANO, A. *et al.* Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 26: 33-39, 1999.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL L. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014.

YAMAMOTO, T. **Vagus Nerve Stimulation Therapy: Indications, Programming, and Outcomes.** *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55, 407-415, 2015.

ZAMBRELLI, E.; et. al. **Laryngeal motility alteration: A missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy.** *Epilepsia*, 57(1):e24–e27, 2016.

RESULTADOS DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO EM DEZ PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA¹

Brenda Gonçalves Maciel², Thaís Benício Minekawa², Francinaldo Lobato Gomes^{2 3}, Eric Homero Albuquerque Paschoal^{2 3}.

Resumo: A epilepsia é uma doença neurológica que afeta cerca de 70 milhões de pessoas no mundo. A primeira linha de tratamento consiste nos fármacos antiepilépticos (FAEs) que são muito usadas no controle das crises. Dizemos que a epilepsia é refratária, intratável ou droga-resistente, quando não se obtém o controle com o uso de 2 ou mais drogas adequadamente indicadas para o tipo de crise. O manejo da epilepsia refratária se divide em três categorias principais: farmacoterapia, cirurgia de epilepsia e estratégias alternativas de tratamento, incluindo neuroestimulação, dieta cetogênica e mudanças de estilo de vida. Quando não está indicado o tratamento cirúrgico ou não há melhora após o mesmo, parte-se para o tratamento neuromodulador, que busca uma supressão ou redução do número de crises. O estimulador de nervo vago atua tanto reduzindo as crises convulsivas, quanto no quadro de depressão, melhorando a qualidade de vida tanto do paciente quanto da família.

Abstract: The epilepsy is a neurological disease that affects about 70 million people worldwide. The first line of treatment consists of antiepileptic drugs (AEDs) that are widely used in crisis management. We say that epilepsy is refractory, intractable or drug-resistant, when control is not achieved with the use of 2 or more drugs appropriately indicated for the type of seizure. The management of refractory epilepsy is divided into three main categories: pharmacotherapy, epilepsy surgery and alternative treatment strategies, including neurostimulation, ketogenic diet and lifestyle changes. When surgical treatment is not indicated or there is no improvement after it, neuromodulator treatment is started, which seeks a suppression or reduction in the number of seizures. The vagus nerve stimulator acts both reducing seizures, as in depression, improving the life quality of the patient and the family.

Palavras-chave : Epilepsia refratária, VNS epilepsy.

¹ Trabalho realizado na Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém-PA, Brasil.

² Universidade Federal do Pará (UFPA).

³ Neurogênesis Instituto de Neurociências.

INTRODUÇÃO

Segundo a definição da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) de 2005, a crise epiléptica é uma ocorrência transitória de sinais e / ou sintomas devido à atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro. A epilepsia é uma desordem do cérebro caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar convulsões epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. A epilepsia é uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições: 1) Pelo menos duas convulsões não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; 2) Uma convulsão não provocada (ou reflexa) e a chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60%; 3) Diagnóstico de uma síndrome epiléptica. Anteriormente, a definição era da presença de 2 ou mais crises epilépticas com intervalos entre as crises de no mínimo 24 horas. A definição atual define a epilepsia como pelo menos uma crise com a possibilidade alta de recorrência desta, de forma a encorajar o diagnóstico precoce e seu devido tratamento.

Para Terra (2013), a epilepsia compreende um conjunto de distúrbios neurológicos e sistêmicos caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, e é o distúrbio neurológico crônico mais frequente, com uma frequência estimada de 4-10 em 1000

pessoas por ano. Em muitos casos, os pacientes com epilepsia podem manter uma vida normal e sem restrições porque os fármacos antiepilépticos (FAEs) - o principal tratamento da epilepsia - podem fornecer controle satisfatório ou mesmo a supressão das crises. Em um estudo feito por Allen Hauser e seus colaboradores chamado “Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures” (Risco de recorrência de crises epilépticas após duas crises não provocadas) publicado em 1998 em uma das mais conceituadas revistas médicas do mundo, a *The New England Journal of Medicine*, foram acompanhados 204 pacientes que apresentaram uma primeira crise epiléptica por até 72 meses para verificação do risco de recorrência de novas crises. Foi observado que após uma única crise o risco de recorrência de uma segunda foi de 26 a 40% em cinco anos. Após duas crises, o risco de uma terceira foi de 59 a 87% em quatro anos e após a terceira crise, o risco de uma quarta não se altera por esta razão, deve-se iniciar o tratamento após a segunda crise.

Os fármacos antiepilépticos (FAEs) são fundamentais no tratamento da epilepsia. No entanto, os pacientes que não atingem o controle das crises com dois fármacos, incluindo combinações dentro de 1-2 anos desde o início do tratamento, não são passíveis de melhora das crises. Cerca de 30- 40% dos pacientes ainda sofrem convulsões após vários ensaios com os FAEs, e são considerados como tendo

epilepsia refratária. Estes doentes devem ser submetidos a uma avaliação mais aprofundada, tais como monitoramento prolongado de vídeoencefalograma (EEG), estudos de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET), e testes neuropsicológicos para uma possível cirurgia de epilepsia ressectiva ou desconectiva. Cerca de 10% a 50% destes não se apresentam como potenciais candidatos à cirurgia, mesmo após exames minuciosos (GSCHWIND; SEECK, 2016).

Historicamente, os fármacos antiepilépticos podem ser classificados em três gerações. A primeira geração compreende aqueles comercializados entre 1857 e 1958 e inclui o brometo de potássio, o fenobarbital e várias moléculas derivadas da estrutura dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadiona e a etossuximida. A segunda geração inclui fármacos como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos, introduzidos entre 1960 e 1975, quimicamente diferentes dos barbitúricos. Apenas após 1980, passaram a ser comercializados compostos da terceira geração, constituída por fármacos descobertos pelo “desenvolvimento racional”, como a progabida, a gabapentina, a vigabatrina e a tiagabina, bem como por outras ainda descobertas de forma acidental, como a lamotrigina e o topiramato. Neste momento, testemunha-se o desenvolvimento de FAEs de quarta geração.

A definição da ILAE para epilepsia refratária define dois níveis para a categorização do desfecho clínico após intervenção para tratamento de um paciente com epilepsia, seja essa intervenção um FAE ou outro tratamento, como cirurgia de epilepsia. Essa definição operacional permite que os pacientes com epilepsia sejam definidos como resistentes ao tratamento clínico, podendo ser encaminhados para outras formas de tratamento, como dieta cetogênica, cirurgia de epilepsia ou neuromodulação (YACUBIAN et al, 2014).

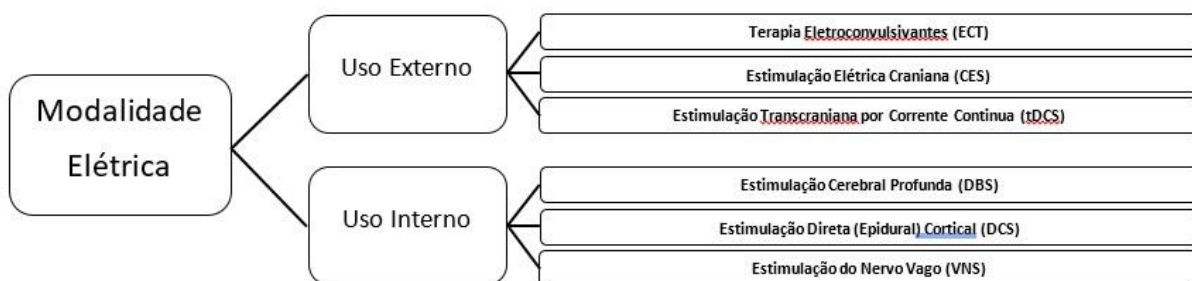
Para pacientes refratários, a ressecção cirúrgica tem sido uma alternativa importante no tratamento (WENNERBERG, 1999). A hemisferotomia provou ser uma operação extremamente eficaz tanto para crises intratáveis associadas à patologia hemisférica multilobar, quanto para pacientes com convulsões parciais intratáveis de todos os tipos, que têm uma anormalidade estrutural que envolve a maior parte de um hemisfério, já causando hemiparesia com uma hemianopsia homônima. A cirurgia precoce deve ser considerada para as epilepsias que têm um desfecho favorável (por exemplo, síndrome de Rasmussen, síndrome de Sturge-Weber e hemimegalencefalia, devido a malformações do desenvolvimento cortical). A calosotomia é um procedimento cirúrgico paliativo para convulsões intratáveis em pacientes que não são candidatos à cirurgia ressectiva focal. É

uma técnica particularmente útil para crises atônicas, tônicos-clônicos e tônicos. Outra modalidade de tratamento cirúrgico é a transecção subpial múltipla, técnica desenvolvida por Morrell et al.

Os resultados cirúrgicos são melhores e mais pacientes ficam livres de convulsão após ressecção temporal (78%) do que após ressecção extratemporal ou multilobar (54%), com resultados intermediários após hemisferotomia (69%). A chance de ficar livre de crises é maior quando a etiologia é um tumor (82%) do que quando é displasia cortical (52%), e essa diferença persiste se a ressecção foi temporal ou extratemporal / multilobar (JAYALAKSHMI,2017). São alternativas às cirurgias ressectivas e desconectivas a técnica de estimulação do nervo vago e núcleos profundos cerebrais, as quais partem do princípio de que a estimulação de determinados circuitos neuronais modificariam a atividade do foco epileptogênico, reduzindo a quantidade de crises. Ambos os métodos apresentam vantajosa reversibilidade e flexibilidade pelo ajuste de parâmetros, contudo apresentam relativo alto custo de implantação e manutenção do sistema (AGUIAR et. al., 2009, p. 45).

Apesar de todas as técnicas de estimulação cerebral modularem diretamente a atividade neuronal, essas apresentam foco, invasividade e utilidade variada. Existem modalidades (Figura 1) tanto elétricas quanto magnéticas, para estímulo interno (implante) ou externo, com níveis variados de aprovação no FDA. Fazem parte da modalidade elétrica para uso externo a terapia eletroconvulsivante (Electroconvulsive Therapy - ECT), a estimulação elétrica craniana (Cranial Electrical Stimulation - CES) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (transcranial direct current stimulation – tDCS). Por outro lado, nas técnicas de uso interno temos a estimulação cerebral profunda (Deep Brain Stimulation - DBS), a estimulação direta (epidural) cortical (Direct [epidural] Cortical Stimulation - DCS) e a estimulação do nervo vago (Vagus Nerve Stimulation - VNS); enquanto que da modalidade magnética há apenas as de uso externo, como a terapia magnética para convulsões (Magnetic Seizure Therapy - MST) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) (NOVAKOVIC et. al, 2011, p.3).

Figura 1 - Modalidades de Neuroestimulação.



Dentre as técnicas neuromodulatórias a melhor estabelecida é a estimulação do nervo vago (ENV), contudo seus mecanismos de controle de crises e de humor não são conhecidos, e não há indicações de quais pacientes são mais beneficiados (GSCHWIND; SEECK, 2016, p.9). Trata-se de terapia da modalidade elétrica, de uso interno, caracterizada por dispositivo gerador de impulsos implantado em região torácica esquerda, que em ciclos emite pequenos impulsos elétricos ao nervo vago, localizado em região cervical (CYBERONICS INC, 2007, p. 1). O ENV aparentemente é eficaz em todos os tipos de crises generalizadas, incluindo crises mioclônicas, tônicas, ausência, e tônico-clônicas generalizadas. Pela recomendação do fabricante, se a redução da frequência das crises em pelo menos 50% não for observada em 18 meses o dispositivo deverá ser desativado e removido. A terapia por ENV é indicada aos pacientes para os quais o procedimento ressectivo e desconectivo seja inadequado ou que não vá produzir benefício suficiente (EKMEKÇI; KAPTAN, 2017, p.393).

A Comissão de Neuromodulação da Liga Brasileira de Epilepsia (Capítulo Brasileiro

da International League Against Epilepsy) e do Departamento Científico de Epilepsia da Academia Brasileira de Neurologia (Capítulo Brasileiro da Federação Mundial de Neurologia) sugerem que ENV deve ser considerado para pacientes com epilepsia refratária de qualquer idade nos seguintes casos:

- 1) Os pacientes que não conseguiram se tornar livre de crises após seguimento adequado (quer como monoterapias ou em combinação) de duas FAE, tolerado e apropriadamente escolhido, de primeira geração (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico)
- 2) Pacientes que tenham sido previamente avaliados em centros secundários ou de nível terciário especializado de epilepsia, com o objetivo de confirmação e exclusão de cirurgia da epilepsia como uma

opção de tratamento diagnóstico (devido a déficits neurológicos irreversíveis, risco cirúrgico elevado ou recusa do paciente se submeter cirurgia de epilepsia);

- 3) Os pacientes com indicação para avaliação invasiva;
- 4) Os pacientes com estado de mal epilético ultra-refratário;
- 5) Pacientes com epilepsia idiopática generalizada ou epilepsia progressiva que preencham os requisitos acima referidos devem receber uma consulta aprofundada, e só devem ser considerados para implantação com o acordo de pelo menos duas equipes secundárias ou centro de epilepsia de nível terciário.

O mecanismo de terapia do ENV é complicado. Henry (2002) e Nemeroff et al (2006) tentaram descobrir o mecanismo e observaram que o ENV provoca aumento da atividade sináptica no tálamo e vias de projeção cortico-talâmicas como um resultado do aumento da excitação e uma diminuição da sincronia das atividades sinápticas em regiões corticais. O ENV leva

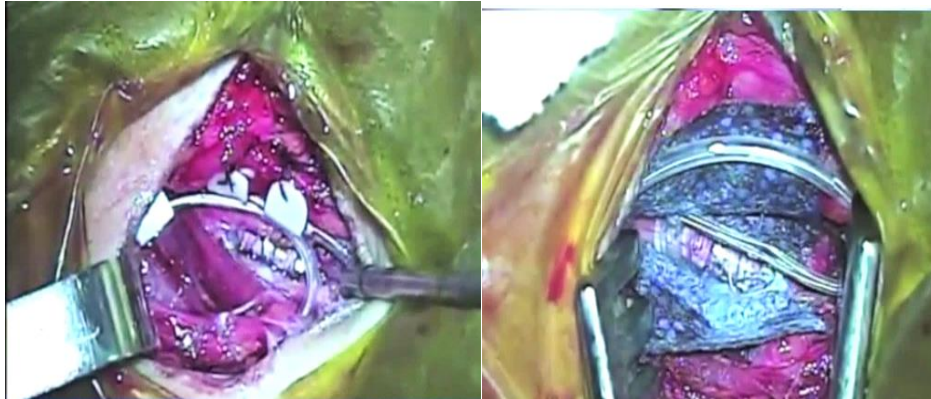
ao aumento intermitentemente de atividades sinápticas nos componentes do sistema autonômico central, tal como a insula e o hipotálamo. Finalmente, a terapia com ENV resulta intermitentemente no aumento da liberação de noradrenalina e serotonina em regiões cerebrais. Depois de estudos em animais, a primeira implantação em humanos para o tratamento de epilepsia ocorreu em 1988, que foi seguido pelos EUA, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1997 para o uso adjuvante em epilepsias focais resistentes ao tratamento.

O procedimento dura cerca de uma hora, é realizado sob anestesia geral. O implante se dá preferencialmente do lado esquerdo, uma vez que o nervo vago direito associa-se aos átrios enquanto o nervo vago esquerdo associa-se aos ventrículos, apresentando inervação menos densa, conseqüentemente estando menos associado a arritmias (TERRA et. al., 2013, p.903). O procedimento cirúrgico requer que o paciente posicione-se em decúbito dorsal, com leve extensão da região cervical. Após assepsia e posicionamento de campos cirúrgicos, realiza-se incisão na borda medial do músculo esternocleidomastóideo. Outra opção é realizar esta incisão perpendicular a esta musculatura. Então se secciona o músculo masseter, dissecando o espaço formado até exposição da artéria carótida, possibilitando a localização do nervo vago em uma reentrância posterior à artéria carótida e à veia jugular. Expõe-se

cerca de 3cm do nervo vago, abaixo da saída dos ramos cardíacos superiores e inferiores, para implante do dispositivo, cujo eletrodo deve ser enrolado ao redor do nervo, preferencialmente deixando-se parte

do fio redundante de forma a evitar tensão mecânica (Figura 2). O uso de antibiótico é recomendado por se tratar de uma prótese que é passível de infecção (AGUIAR et. al., 2009, p. 46).

Figura 2 - Implantação do ENV



Os pulsos elétricos são regulados para se darem automaticamente ao longo do dia, sendo um parâmetro típico de cerca de 30 segundos de estímulo para cada 5 minutos sem estímulo. O dispositivo mantém seu ciclo até ser reprogramado ou até o findar da bateria, geralmente em 8 anos, a depender de sua programação. Além disso, também pode-se fazer estimulação extra, passando um “ímã” sobre a área do implante, tratando-se de alternativa terapêutica quanto o paciente percebe que irá apresentar crises. Contudo esta alternativa apresentou eficácia variável entre os usuários (CYBERONICS INC, 2007, p.1-2).

Ao longo das últimas duas décadas a estimulação do nervo vago (ENV) tornou-se uma modalidade de tratamento não curativo segura e eficaz tanto para crianças quanto para adultos com epilepsias

refratárias focais ou generalizadas que não podem ser tratados com ressecção ou desconexão ou mesmo quando estes tratamentos falham (WHEELER, 2011). Além da melhora na frequência e na intensidade das crises epiléticas o tratamento promove melhora da atenção, cognição, comportamento, humor e qualidade de vida. O presente trabalho descreve os resultados da ENV em dez pacientes com epilepsia refratária. Existem várias teorias que tentam explicar a refratariedade, incluindo a hipótese farmacocinética, a hipótese da rede neural, a hipótese da gravidade intrínseca, a hipótese da variante do gene, a hipótese do alvo e a hipótese do transportador. A hipótese do alvo e a hipótese do transportador são as teorias mais citadas que tentam explicar a epilepsia refratária, mas nenhuma das duas teorias explica

completamente a base neurobiológica da farmacoresistência.

A ENV é um dos tratamentos não-medicamentosos e uma opção paliativa para reduzir as crises epiléticas em pacientes com epilepsia refratária não candidatos a cirurgia ressectiva, desconectiva ou mesmo quando estas técnicas falharam. Mais de 900 sistemas de terapia com ENV (Cyberonics Inc., Houston, Texas, EUA) no Japão e 115.000 dispositivos para 80.000 pacientes no mundo foram implantados e trabalham para aliviar convulsões intratáveis até o final de 2014. A estimulação do nervo vago é um tratamento neuromodulador que consiste na estimulação elétrica crônica intermitente do nervo vago esquerdo, feita por um gerador de pulso programável. O ENV é utilizado como um tratamento adjunto em doentes com epilepsia refratária que não são elegíveis para cirurgia de ressecção ou nos quais a cirurgia ressectiva falhou. O tratamento é geralmente bem tolerado e os efeitos secundários graves são raros, segundo Yamamoto (2015). Considerando a prevalência da epilepsia e de sua taxa de refratariedade, para a qual a cirurgia ressectiva é uma alternativa curativa, contudo nem sempre possível ou adequada a todos os pacientes, a terapia com ENV cresce em importância como alternativa viável, entretanto paliativa. Contudo, ainda não há clareza quanto a diversos aspectos, como seu mecanismo e focos de ação e quais grupos se beneficiariam de sua

utilização. Sendo assim este trabalho pretende observar os resultados com a implantação do dispositivo em 10 pacientes com epilepsia refratária inelegível à cirurgia ressectiva.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo retrospectivo qualitativo e quantitativo descritivo de dez casos submetidos a ENV e acompanhados do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Garantido o total anonimato do paciente, todas as informações contidas no prontuário foram usadas apenas para esse projeto.

Os dados foram coletados através de pesquisa documental de prontuários médicos. Foram coletados os seguintes dados para todos os pacientes: idade, sexo, etiologia, duração da epilepsia, tipo de crise, parâmetros de estimulação com o ENV associado à redução das crises, parâmetros atuais de estimulação, síndrome associada, follow-up, frequência das crises. O procedimento cirúrgico ressectivo foi considerado inadequado para todos os pacientes, e todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo neurocirurgião, seguindo a mesma técnica cirúrgica. Todos os procedimentos realizados foram consistentes com a Declaração de Helsinki e nenhum reembolso foi dado aos pacientes para a participação no presente estudo.

Os parâmetros de estimulação foram ajustados de acordo com a prática padrão

para pacientes implantados com VNS. Os parâmetros de estimulação inicial foram: corrente de saída = 0,25 mA, frequência = 30 Hz, largura de pulso = 500 μ s, tempo de sinal = 30 segundos e tempo de desligamento = 180 minutos. A intensidade do estímulo foi aumentada gradualmente em 0,25 mA até um máximo de 2,00. Além disso, o tempo de desligamento foi reduzido de 180 minutos para 5 minutos. Não alteramos a frequência ou a duração do estímulo, exceto em dois casos em que ocorreu o aparecimento de efeitos colaterais (rouquidão). Quanto à Qualidade de Vida (QOL), consideramos melhorias no estado de alerta, comunicação verbal, memória, desempenho escolar / profissional, humor e redução no estado pós-ictal e no cluster de apreensão. Não foram feitas alterações nas drogas, além de dois pacientes que apresentaram piora nos padrões clínicos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJBB com parecer de número 2.262.514.

A análise foi quantitativa por meio de tabelas, gráficos e medidas de variação percentual, visando quantificar frequência, intensidade e duração das convulsões, também como melhorias no estado de alerta, comunicação verbal, memória, desempenho escolar / profissional, humor e redução no estado pós-ictal e no agrupamento de convulsões. Todo o material utilizado na coleta, processamento e análise de dados foram custeados por financiamento próprio. A pesquisa

objetivou exclusivamente a coleta de dados, sendo que esta foi realizada de forma conjunta, preservando a identidade dos pacientes. Houve risco mínimo, associado a informações que possam causar algum constrangimento à população envolvida. Não há riscos biológicos, químicos e físicos. Os benefícios foram os resultados obtidos na pesquisa. Esse estudo seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras, contidas na resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

No nosso trabalho os pacientes variaram de 2 a 39 anos de idade com uma redução média de 85% de crises com o uso do estimulador de nervo vago, com a máxima de 97% de redução e a mínima 75%. Em apenas uma paciente a ENV foi feita por falha de cirurgia prévia (hipocampectomia esquerda). O período de seguimento variou entre seis e 44 meses. Durante este período, os parâmetros da ENV foram aumentados de forma lenta e gradual, observando-se os resultados de cada paciente com relação a redução na frequência e duração das crises bem como melhora cognitiva. Todos os pacientes tiveram melhora com a ENV. Um paciente ficou sem crises por 12 meses, voltando a ter crises após este período e, juntamente com uma outra paciente, mantiveram melhora de cerca de 90% na frequência das crises. Cinco pacientes obtiveram redução de 75%. Todos os pacientes apresentaram melhora na duração

das crises e na qualidade de vida após a ENV. A melhora na qualidade de vida foi particularmente relevante para os 10 pacientes, e isso pareceu ser independente do efeito VNS no controle de convulsões. Não foi utilizado nenhum teste específico. Em geral, os melhores resultados foram

alcançados no estado de alerta, comunicação verbal e na redução no estado pós-ictal. Uma paciente apresentou rouquidão após a cirurgia que melhorou completamente após três meses. Houve um óbito dentro do primeiro ano de seguimento por pneumonia.

Tabela 1- Características dos pacientes após implante estimulador do nervo vago.

No.	Idade	Sexo	Tipo de epilepsia	Efeito do VNS (%redução)	Parâmetro de estimulação associado a controle da crise	Parâmetro atual de estimulação	Frequência atual das crises
1	17a	M	Drop attacks	75%	i: 2,5mA T off: 1,1 min	i: 2,5mA T off: 1,1min	5 crises/dia
2	33 ^a	F	Crises generalizadas	75%	i: 1,25mA T off: 5min	i: 1,5mA T off: 3 min	5 crises/ dia
3	13 ^a	F	Crises generalizadas multifocais	80%	i: 1,75mA Tempo off: 1,8	i: 1,75mA Tempo off: 1,8min	2 crises/dia
4	10 ^a	M	Crises generalizadas multifocais	85%	i: 1,75mA Tempo off: 5min	i: 1,75mA Tempo off : 5 min	6 crises/dia
5	26 ^a	F	Crises parciais e generalizadas*	94%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off :5 min	5 crises/mês
6	28 ^a	M	Crises parciais	97%	i: 1,5mA	i: 1,5mA	1 crise/a

			simples e TCG		Tempo off: 5 min	Tempo off :5min	cada 6 meses
7	15a	M	Crises polimórficas	95%	i: 1,5mA Tempo off : 5 min	i: 1,5mA Tempo off: 5min	1 crise a cada 3 dias
8	2a	F	Espamos infantis	75%	i: 1,0mA Tempo off: 5min	ÓBITO	Cerca de 10 crises ao dia
9	21a	M	Crises TCG	75%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off: 5min	2 crises ao dia
10	39a	M	Bloqueio afásico, CPC e TCG	96%	i: 1,5mA Tempo off :5min	i: 1,5mA Tempo off :5min	1 crise ao mês (antes, cerca de 30 crises ao mês)

Parâmetros iniciais de estimulação VNS: i: 0,25 mA, F: 30 Hz, A: 500 μ s, T on: 30 s, T off: 180 min. a: anos.

*Cirurgia ressectiva temporal esquerda por EMT em 2010. TCG=Tônico-clônica.

DISCUSSÃO

A terapia com ENV foi aprovada como tratamento adjunto para epilepsia focal resistente a medicamentos em pacientes > 12 anos de idade (CYBERONICS, 2012). No entanto, com epilepsias resistentes a medicamentos na população pediátrica também são um desafio, apesar da disponibilidade dos FAE de segunda e terceira geração, como o objetivo do tratamento da epilepsia, continua sendo a ausência de convulsão, a terapia com ENV também foi usada em pacientes com idade <12 anos de idade (GURBANI,2016). Temos algumas limitações em nosso estudo que podem ser observadas em outros estudos na literatura, por tratar-se de um estudo retrospectivo através da análise de prontuários de pacientes já submetidos ao implante do ENV, sem o seguimento por longo prazo.

Em pesquisa bibliográfica na plataforma PUBMED, tendo como palavra-chave “VNS epilepsy”, foram encontrados 126 artigos em livre acesso publicados entre janeiro de 2010 e 2 de agosto de 2017, incluindo estudos randomizados, coortes, open label trials, estudos de follow up, pesquisas experimentais laboratoriais, relatos de caso, revisões de literatura entre outros, envolvendo 26 países.

No trabalho de Li S-T (2017) com 30 pacientes, pelo menos um ano após a ENV, o número de pacientes que tiveram crises mais de 100 vezes diminuiu para dois pacientes (6,7%). O número de pacientes que tiveram crises menos de 10 vezes por mês aumentou para 14 pacientes (46,7%) e 14 pacientes

(46,7%) tiveram convulsões 10-100 vezes por mês. Um paciente alcançou um status isento de convulsões. A proporção do estado da frequência das crises antes e após a implantação do ENV alcançou uma diferença significativa. Quinze pacientes apresentaram uma taxa de redução de crises de 50% e 100% um ano após a implantação de ENV e 15 pacientes apresentaram uma taxa de redução de convulsão inferior a 50%. A taxa geral de redução da frequência de convulsão foi de 42,6%. Para OZDOGAN (2016) as taxas de redução de frequência em crises generalizadas após a implantação de ENV foram de 60,4% no 2º mês, redução de 70,6% no 6º mês e redução de 84,9% no 12º mês. No trabalho de Gurbani (2016) um total de 15 (42,9%) pacientes apresentaram $\geq 50\%$ de redução na frequência de convulsão em todos os três períodos e uma resposta parcial foi observada em mais 8 (22,8%) pacientes. Doze pacientes (34,3%) não apresentaram benefício clinicamente significativo nos períodos.

Meng (2015) enquadrou os pacientes de acordo com classificação modificada de Engel, no qual 12 pacientes (12,8%) foram classificados como Classe I, 11 pacientes (11,7%) foram classificados como Classe II, 37 pacientes (39,4%) foram classificados como Classe III, 34 pacientes (36,2%) foram classificados como Classe IV. Além disso, a diferença na redução de convulsões entre pacientes com ≥ 12 (12-50) anos de idade e pacientes com <12 (2-11) anos de idade, ou pacientes com ≥ 18 (18-50) anos de idade e pacientes com <18 (2-17) anos de idade não foi significativo, o que indica que

a terapia com ENV resultou em uma redução significativa na frequência de convulsões, que não está associada à idade ou ao gênero desses pacientes. No trabalho de Franzoni (2010), o estudo incluiu nove pacientes, cinco do sexo feminino e quatro do sexo masculino, com idades entre 8 e 28 anos com epilepsia farmaco-resistente. A partir do terceiro mês de tratamento, 2/9 pacientes apresentaram aumento do estado de alerta, redução da comunicação verbal no estado pós-ictal, 2/9 em alerta e redução no estado pós-ictal, 1/9 em alerta, comunicação verbal, humor e redução no estado pós-ictal, 1/9 em alerta, comunicação verbal, humor, redução no estado pós-ictal e desempenho escolar e 1/9 em alerta, comunicação verbal, memória, humor e desempenho escolar.

Cabe aqui notar o número crescente de estudos suspeitando da existência de instabilidade elétrica cardíaca inata em pacientes com epilepsia refratária (VERRIER et. al., 2016, passim; JANSEN et. al., 2011, p.1148) e a observação de que o uso do ENV produza alterações eletrofisiológicas cardioprotetoras (AKDEMIR e BENDITT, 2016, p.808; BOON et. al., 2015, p.60; FISHER et. al., 2016, p.193-194; KLEIN et. al., 2010, p.641-2; LEE et. al., 2016, p.7; MULDER et. al., 2015, p.27-28; SCHOMER et. al., 2014, p.2001; VERRIER et. al., 2016, p.88). Além disso, em ensaio clínico aberto, Lange et. al. (2011) obtiveram resultados preliminares que sugeriam vantagens no uso de ENV para fibromialgia em pacientes resistentes a terapia convencional.

Entretanto, cerca de 11,25% (n=9) destes estudos apresentaram resultados negativos com o uso do ENV. Sugere-se que este esteja relacionado ao aumento de eventos apneicos, propondo a necessidade de avaliação de apneia obstrutiva do sono como possível contraindicação ao seu uso (BHAT et. al., 2012, p.436; LOUIS e FABER, 2010, passim; PARHIZGAR et. al., 2011, p.403-405; UPADHYAY et. al., 2016, p.152; ZAMBRELLI et. al., 2016, e26-7). É possível também que a evolução após uso de ENV em pacientes com epilepsia refratária associada a autismo seja menos favorável do que em outros grupos (SANSÁ et. al.; 2011, passim). O mesmo foi observado em estudos com pacientes com dificuldades de aprendizado (LUND et. al., 2011, passim).

CONCLUSÃO

O ENV é um método alternativo eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária. Por ser uma alternativa paliativa de tratamento, o ENV atua melhorando a qualidade de vida do paciente e das famílias, além de auxiliar na possível redução da FAE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, P. H. P.; et. al. **Tratado de Técnica Operatória em Neurocirurgia**. Editora Ateneu, 2009, São Paulo, p. 45-47.

AKDEMIR, B.; BENDITT, D. G.; **Vagus nerve stimulation: An evolving adjunctive**

treatment for cardiac disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 804-10

BEN-MENACHEM, E.; et. al. **Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability.** *European Journal of Neurology* 2015, 22: 1260–1268.

BHAT, S.; et. al. **Increasing off-time improves sleep-disordered breathing induced by vagal nerve stimulation.** *Epileptic Disord* 2012; 14 (4): 432-7

BOON, P.; et. al. **A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation.** *Seizure* 32 (2015) 52–61.

CYBERONICS, INC. **VNS Therapy for Epilepsy.** Epilepsy Foundation 2007. Disponível em: <http://www.epilepsynorcal.org/wp-content/uploads/2015/07/VNS-Brochure.pdf> Último acesso: 18/06/2017

CYBERONICS, VNS Therapy Products Manuals and Safety Alerts: Part1—Introduction—Indications, Warnings and Precautions, Cyberonics, Houston, Tex, USA, 2012.

EKMEKÇI, H.; KAPTAN, H. **Vagus Nerve Stimulation.** *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Jun 15; 5(3):391-394.

ENGLLOT, D. J.; et. al. **Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy.**

Neurosurgery Volume 79; Number 3; September 2016.

FRANZONI, E.; GENTILE V.; COLONNELLI, M. C. et al. **VNS in drug resistant epilepsy: preliminar report on a small group of patients.** *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:30. <http://www.ijponline.net/content/36/1/30>

FANSELOW, E. E. **Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy.** *Surg Neurol Int* 2012; 3: S247-54.

FISHER, R. S.; et. al. **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy.** *Epilepsia.* 2014; 55: 475–82.

FISHER; R. S.; et. al. **Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance—The U.S. E-37 Trial.** *Neuromodulation* 2016; 19: 188–195

GSCHWIND, M.; SEECK, M. **Modern management of seizures and epilepsy.** *Swiss Med Wkly.* 2016; 146:w14310.

GURBANI, S.; CHAYASIRISOBHON,S.; CAHAN, L.; et al. **Neuromodulation Therapy with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: A 2-Year Efficacy Analysis Study in Patients under 12 Years of Age.** *Epilepsy Research and Treatment* Volume 2016, Article ID 9709056, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9709056>

HAUSER, A.W.; RICH, S.S.; LEE, J.R. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 429-434.

JANSEN, K.; VANDEPUT, S.; MILOSEVIC, M.; CEULEMANS, B.; HUFFEL, S. V.; BROWN, L.; PENDERS, J.; LAGAE, L. **Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation.** *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011, 53: 1143–1149

JAYALAKSHMI, S.; _____VOOTURI, S.; GUPTA, S. et al. Epilepsy surgery in children. *Neurology India*. Vol 65, 485-492, 2017.

KLEIN, H. U.; FERRARI, G. M. De. **Vagus nerve stimulation: A new approach to reduce heart failure.** *Cardiology Journal* 2010, Vol. 17, No. 6, pp. 638–643

LANGER, G.; et. al. **Preliminary Research Report Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Fibromyalgia: A Phase I/II Proof of Concept Trial.** *Pain Medicine* 2011; 12: 1406–1413.

LEE, S. W.; LI, Q.; LIBBUS, I.; XIE, X.; KENKNIGHT, B. H.; GARRY, M. G.; TOLKACHEVA, E. G. **Chronic cyclic vagus nerve stimulation has beneficial electrophysiological effects on healthy hearts in the absence of autonomic imbalance.** *Physiological Reports* 2016 | Vol. 4 | Iss. 9 | e12786

Li S-T, et al. Parenting stress in parents of children with refractory epilepsy before and after vagus nerve stimulation implantation, **Pediatrics and Neonatology** (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.03.001>

LOUIS, E. K . S. T.; FABER, K. **Reversible sleep-related stridor during vagus nerve stimulation.** *Epileptic Disord* 2010; 12 (1): 76-80.

LUND, C.; KOSTOV, H.; BLOMSKJØLD, B.; NAKKEN, K. O. **Efficacy and tolerability of long-term treatment with vagus nerve stimulation in adolescents and adults with refractory epilepsy and learning disabilities.** *Seizure* 20 (2011) 34–37

MENG, F.G.; JIA, F.M.; REN, X.H.; *et al.* Vagus Nerve Stimulation for Pediatric and Adult Patients with Pharmacoresistant Epilepsy. **Chin Med J** 2015;128:2599-604, 2015.

MULDERS, D. M.; VOS, C. C. de; VOSMAN, I.; PUTTEN, M. J. A. M. V. **The effect of vagus nerve stimulation on cardiorespiratory parameters during rest and exercise.** *Seizure* 33 (2015) 24–28

NOVAKOVIC, V.; et. al. **Brain stimulation in posttraumatic stress disorder.** *European Journal of Psychotraumatology* 2011, 2: 5609.

PARHIZGAR, F.; NUGENT, K.; RAJ, R. **Obstructive Sleep Apnea and Respiratory Complications Associated with Vagus Nerve**

Stimulators. Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 7, No. 4, 2011

OZDOGAN S. et al: Vagal Nerve Stimulation. Turk Neurosurg 26(3):347-351, 2016.

SANSA, G.; CARLSON, C.; DOYLE, W.; WEINER, H. L.; BLUVSTEIN, J.; BARR, W.; DEVINSKY, O. **Medically refractory epilepsy in autism.** Epilepsia, 52(6):1071–1075, 2011

SCHOMER, A. C.; NEARING, B. D.; SCHACHTER, S. C.; VERRIER, R. L. **Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy.** Epilepsia, 55(12):1996–2002, 2014

TERRA, V. C.; et. al. **Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use.** Arq Neuropsiquiatr 2013;71(11):902-906.

UPADHYAY, H.; et. al. **The therapeutic dilemma of vagus nerve stimulator-induced sleep disordered breathing.** Annals of Thoracic Medicine - Vol 11, Issue 2, April-June 2016.

VERRIER, R. L.; NEARING, B. D.; OLIN, B.; BOONC, P.; SCHACHTER, S. C. **Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial.** Epilepsy & Behavior 62 (2016) 85–89

WENNBERG, R.; QUESNEY, L.F.; LOZANO, A. *et al.* Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. Can J Neurol Sci 26: 33-39, 1999.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL L. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo : Leitura Médica Ltda., 2014.

YAMAMOTO, T. **Vagus Nerve Stimulation Therapy: Indications, Programing, and Outcomes.** Neurol Med Chir (Tokyo) 55, 407-415, 2015.

ZAMBRELLI, E.; et. al. **Laryngeal motility alteration: A missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy.** Epilepsia, 57(1):e24–e27, 2016.