

INTRODUÇÃO

O nervo vago é um nervo misto, com fibras somáticas e viscerais, aferentes e eferentes. A maioria das fibras vagais são viscerais aferentes e possuem uma ampla distribuição no sistema nervoso central (SNC), mono-sinápticamente ou via o núcleo do trato solitário¹(D).

Estudos demonstram que a estimulação cutânea de fibras vagais aferentes e outras vias sensoriais afetam a sincronia eletroencefalográfica e os ciclos de sono¹(D). Estes achados tem sido estudados em animais desde 1937, nos quais a estimulação vagal aferente, dependendo dos parâmetros de estimulação, produz sincronização ou dessincronização eletroencefalográfica (EEG), podendo alterar o estado de sono. A estimulação fraca sincroniza as ondas no EEG, enquanto que um estímulo intenso ativa as fibras nervosas desmielinizadas e dessincroniza as ondas no EEG. As respostas eletroencefalográficas ao estímulo vagal levaram à investigação da estimulação para o tratamento de crises epiléticas²(B).

Os mecanismos para os efeitos antiepiléticos da estimulação do nervo vago (ENV) não são completamente entendidos, mas possivelmente estão relacionados aos efeitos da ativação do sistema reticular. O núcleo do trato solitário, a principal terminação dos aferentes vagais, possui projeções diretas ou indiretas para o locus ceruleus, núcleo da rafe, formação reticular e outros núcleos do tronco cerebral, e sabe-se da influência desses núcleos sobre a susceptibilidade para ocorrência de crise, consequentemente a modulação de um ou mais núcleos pode plausivelmente representar um mecanismo de supressão da crise³(A).

O tratamento medicamentoso para crises epiléticas apresenta uma resposta satisfatória em 75-80% dos pacientes, entretanto uma parcela apresenta-se refratária a este tratamento. Para esses pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, a cirurgia para epilepsia é uma opção, contudo ainda existe uma parcela considerável (20-30% dos candidatos) que não se beneficiará dessa opção pois são inelegíveis ao tratamento cirúrgico ou então por insucesso. Esses pacientes apresentam crises frequentes que limitam sua capacidade de trabalhar e participar de atividades cotidianas, muitos

também sofrem com efeitos da terapia medicamentosa crônica, de alta dose e longa duração. Crises epilépticas não controladas adequadamente levam frequentemente a perda de qualidade de vida e sintomas psiquiátricos secundários, além de estarem associadas à prevalência mais elevada de morte súbita (SUDEP). Para tais pacientes novas terapias como a estimulação do nervo vago podem trazer benefícios⁴(**B**). Por outro lado, o controle das crises leva à melhora da qualidade de vida, diminuição do risco de SUDEP, uso de doses menores ou suspensão dos anticonvulsivantes e uma diminuição ou cessação do uso de unidades de pronto-atendimento ou terapia intensiva.

A utilização do ENV para o controle de transtornos depressivos maiores tem sido estudada⁵(**A**)⁶(**D**) e sinteticamente, a ENV altera a concentração líquórica de neurotransmissores ou seus metabólitos, tais como ácido gama-aminobutírico [GABA] aumentado, ácido 5-hidroxiindolacético [5HIAA] aumentado e ácido homovanílico aumentado)⁷⁻⁹(**D**). A ENV também altera a atividade funcional em regiões do sistema nervoso central, tais como o córtex orbitofrontal, a insula, o tálamo, hipotálamo, o cíngulo e hipocampo, regiões que se encontram alteradas em transtornos de humor^{10,11}(**D**). Também foi observado que pacientes com epilepsia que receberam a ENS apresentaram melhora em sintomas depressivos, independentemente do grau de controle das crises^{12,13}(**B**).

A ENV consiste no implante de um gerador de pulsos elétricos programáveis ligado a eletrodos que são conectados ao nervo vago cervical esquerdo. Quando comparado às cirurgias resectivas clássicas, trata-se de procedimento extra-craniano, de menor porte cirúrgico e anestésico. A característica do estímulo elétrico varia de acordo com a programação dos parâmetros aplicados. Os parâmetros consistem em corrente (miliampère, mA), pulso (microsegundos, μ seg), frequência (hertz, Hz), período ligado (segundos) e período desligado (minutos)¹⁴(**A**). Os eventuais efeitos, benéficos ou não, são totalmente reversíveis com o desligamento do aparato. O procedimento já encontra-se aprovado pelas agências regulatórias dos EUA e Comunidade Européia.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da Estimulação do Nervo Vago em pacientes com epilepsia ou depressão.

MATERIAL E MÉTODO

DÚVIDA CLÍNICA

Pacientes com epilepsia ou depressão podem se beneficiar da estimulação do nervo vago?

PERGUNTA ESTRUTURADA

- ✓ A dúvida clínica é estruturada através dos componentes do P.I.C.O.
(P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (“Outcome”))

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- ✓ Primária: PubMed-Medline, EMBASE, Scielo-Lilacs
- ✓ Secundária: Biblioteca Cochrane

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PUBMED-MEDLINE

Busca 1: (Vagus nerve stimulation OR (Vagus Nerve AND Electric Stimulation Therapy) OR (Vagus Nerve AND Electric Stimulation)) AND Random*

Busca 2: (Epilepsy OR depressive disorder OR depression OR seizure OR Lennox-Gastaut syndrome OR epileptogenic disorder OR pain OR Bipolar Disorder OR Epilepsies, Partial OR Seizures OR Epilepsy, Complex Partial) AND (Vagus nerve stimulation OR (Vagus Nerve AND Electric Stimulation Therapy) OR (Vagus Nerve AND Electric Stimulation)) AND Random*

Busca 3: (epilepsy OR depressive disorder OR depression OR seizure OR lennox-gastaut syndrome OR epileptogenic disorder OR pain OR bipolar disorder OR epilepsies, partial OR seizures OR epilepsy, complex partial) AND (vagus nerve stimulation OR (vagus nerve AND electric stimulation therapy) OR (vagus nerve AND electric stimulation)) AND (Therapy/broad[filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

EMBASE/ COCHRANE

(Epilepsy OR depressive disorder OR depression) AND (Vagus nerve stimulation)

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	846
EMBASE	61
Secundária	
Biblioteca Cochrane	1

Tabela 1 – N° de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS**Segundo o desenho de estudo**

- ✓ Só foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado;
- ✓ Os Ensaios Clínicos Controlados Randomizados foram avaliados segundo o escore JADAD¹⁵(A);
- ✓ Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior.

Segundo os componentes do P.I.C.O.

- ✓ **Paciente**
 - Pacientes com epilepsia ou depressão
- ✓ **Intervenção**
 - Estimulação do Nervo Vago
- ✓ **Comparação**
 - Simulação de estimulação do Nervo Vago ou tratamento clínico
- ✓ **“Outcome” (Desfecho)**
 - Desfechos clínicos

Segundo o idioma

- ✓ Só foram incluídos trabalhos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

- ✓ Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- ✓ Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- ✓ Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (36), EMBASE (zero) e Cochrane (zero);
- ✓ Na busca manual não foram selecionados trabalhos.

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- ✓ Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por Desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.
- ✓ De 36 trabalhos (28 de epilepsia e 8 de depressão) considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo
- ✓ Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 1992 e 2012.
- ✓ Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca, era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR), e submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 3).
- ✓ A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)	
Dados do estudo	Cálculo da amostra
Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes

Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 – Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaio Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

- ✓ Os resultados referentes à situação clínica considerada (epilepsia e depressão) serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão (tabela 3), questão clínica, e síntese da evidência disponível;
- ✓ As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas;
- ✓ Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- ✓ Na ausência de Ensaio Clínicos Randomizados consistentes selecionados, a síntese será limitada à impossibilidade de sustentar a indicação;
- ✓ Não será incluído nos resultados, questões relacionadas a custo;
- ✓ Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- ✓ Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão.

RESULTADOS

Paciente	1ª Seleção	Incluídos	Excluídos	Motivos principais de exclusão
Epilepsia	28	8 ^{2-4,16-20}	26 ^{12,21-45}	Estudos diferentes de ECR;
Depressão	8	2 ^{5,14}		Comparação entre técnicas; Estimulação auricular; Estudo não controlado; Seguimento aberto;

Tabela 3 – Trabalhos incluídos, excluídos e motivos de exclusão.

QUESTÃO CLÍNICA 1
Pacientes com epilepsia podem se beneficiar da estimulação do nervo vago?

Holder LK, 1992²

Em pacientes entre 12 e 60 anos com crises refratárias ao tratamento medicamentoso, 6 ou mais crises em 1 mês, por um período de 3 meses, crises parciais simples ou complexas (podendo evoluir para generalizada secundária), o uso de estimulação vagal (Tabela 4) apresenta uma redução média na frequência de crise de 33% ($p < 0,001$) com estímulo de alta intensidade comparado ao período de 12 semanas de observação antes da implantação do VNS (*baseline*). O grupo com estímulo de baixa intensidade não apresenta diferença na redução da frequência de crises (8,4%, $p = 0.223$) comparado ao *baseline*. Há diferença entre o grupo de alto estímulo vs. baixo estímulo ($p = 0,025$). Não há diferença entre os grupos para crise parcial simples, complexa e generalizada secundária²(B).

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Frequência	30 Hz (20 – 50 Hz)	1 Hz (1 – 2 Hz)
Duração do Pulso	500 µseg	130 µseg
Tempo Ligado	30 – 90 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 – 10 minutos	60 – 80 minutos

Tabela 4 – Parâmetros utilizados no estudo Holder LK, 1992²**Ben-Menachem E, 1994¹⁶**

Em pacientes entre 12 e 60 anos com crises refratárias ao tratamento medicamentoso, 6 ou mais crises em 1 mês, por um período de 3 meses, crises parciais simples ou complexas (podendo evoluir para generalizada secundária), o uso de estimulação vagal com os parâmetros elevados em comparação aos pacientes com os parâmetros de estimulação reduzidos (Tabela 5) diminui a frequência de crise $> 50\%$, em 38,7% e 19,4% respectivamente, porém essa diferença não é significativa ($p = 0,0704$). A redução média da frequência de crises no grupo alto estímulo é de 30,9% ($p = 0.0001$), no de baixo estímulo 11,3%, e não há significância estatística ($p =$

0,072) comparados ao *baseline*. A diferença entre as médias é significativa ($p = 0,029$)¹⁶(B).

A ativação magnética do estimulador mediante aura ou Crises Parciais Simples em pacientes com os parâmetros elevados reduz em 20,7% a ocorrência de crises comparado a 8,8% no grupo com parâmetros reduzidos – NNT = 8 ($p = 0.036$)¹⁶(B).

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Corrente	1.5 mA (0.25 – 3.0 mA)	1.25 mA (0.25 – 3.0 mA)
Frequência	30 Hz (20 – 50 Hz)	1 Hz (1 – 2 Hz)
Duração do Pulso	500 µseg	130 µseg
Tempo Ligado	30 – 90 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 min (5 – 10 minutos)	90 min (60 – 180 minutos)

Tabela 5 – Parâmetros utilizados no estudo Ben-Menachem E, 1994¹⁶

Ramsay RE, 1994¹⁷

A estimulação do nervo vago está sujeita a efeitos adversos sendo rouquidão e outras alterações da voz os mais frequentes com um total de 25,8% ($p = 0,014$) e 35,5% ($p < 0,001$) no grupo de parâmetros elevados e 13,9% ($p = 0.025$) no grupo de parâmetros reduzidos quando comparados ao *baseline*. Há diferença entre o grupo de alto estímulo vs. o baixo ($p = 0.037$). Dor e outras alterações na garganta, incluindo sensação de inflamação, ocorrem em 12,9% ($p = 0,046$) no grupo de alto estímulo e 13,9% ($p = 0,025$) no grupo de baixo estímulo; tosse está presente em ambos os grupos, porém apenas o grupo com parâmetros elevados (12,9%, $p = 0,046$) apresenta diferença significativa; parestesia (dormência da garganta e queixo) é observada em 9,7% ($p = 0,083$) no grupo de alta intensidade e 8,3% ($p = 0,083$) no grupo de baixa intensidade comparados ao *baseline* (Tabela 6). Dor muscular está diretamente associada a intensidade do estímulo e está presente em 9,7% ($p = 0,083$) no grupo de alta intensidade comparado ao *baseline*¹⁷(B).

Outros efeitos adversos são relatados tais como dor abdominal, náusea, restrição da respiração e dor no peito, e estão associados com a alta intensidade do estímulo, porém sem diferença significativa¹⁷(B).

The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995⁴

Pacientes submetidos a estimulação vagal do grupo de alto estímulo apresentam redução na frequência de crises significativa, quando comparado ao grupo de baixo estímulo (24,5% vs. 6,1%, $p = 0,01$) – NNT = 6. Os pacientes do grupo de alto estímulo apresentam redução significativa na frequência de crises ($p < 0,01$; 95% CI, 14,1% a 34,9%) comparado ao *baseline*, no grupo de baixo estímulo não há diferença (Tabela 6). No grupo de alto estímulo 31,0% dos pacientes apresentam uma redução $\geq 50\%$ na frequência de crises contra 13,0% no grupo de baixo estímulo. A diferença entre os grupos é significativa ($p = 0,02$)⁴(**B**).

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Corrente	1.5 mA (0.25 – 3.0 mA)	1.25 mA (0.25 – 3.0 mA)
Frequência	30 Hz (20 – 50 Hz)	1 Hz (1 – 2 Hz)
Duração do Pulso	500 μ seg	130 μ seg
Tempo Ligado	30 – 90 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 – 10 minutos	60 – 180 minutos
Ativação Manual	Permitido	Desativado

Os efeitos adversos mais frequentes são rouquidão e outras alterações da voz, e estão associados diretamente ao período de estimulação, presente em 37,2% no grupo de alto estímulo, e 13,3% no grupo de baixo estímulo ($p < 0.01$) – NNH = 4; dor de garganta e tosse estão presentes em 12% dos pacientes. Outros efeitos adversos, em menor frequência, são: dispnéia, parestesia, dor muscular e cefaléia⁴(**B**).

Tabela 6 – Parâmetros utilizados no estudo The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995⁴

Handforth A, 1998³

Em pacientes entre 12 e 65 anos, com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, com 6 ou mais crises parciais envolvendo alteração do nível de consciência (parcial complexa ou generalizada secundária) em um período de 30 dias, com menos de 21 dias entre as crises, a alta estimulação apresenta uma redução média de crises em 27,9% vs. 15,2% no grupo de baixo estímulo – NNT = 8 (Tabela 7). Há diferença entre os grupos Aligned

Ranks test ($p = 0,04$) e t -test ($p = 0,02$). No grupo de alto estímulo há redução $\geq 75\%$ em 10,6% dos pacientes ($p = 0.015$, Fisher's exact test). Não há diferença significativa em redução $\geq 50\%$ na frequência de crises entre os grupos ($p = 0,172$, chi-square). Ambos os grupos apresentam redução significativa na frequência total de crises e de crises parciais envolvendo alteração da consciência, comparado ao *baseline*³(A).

Alterações da voz é o efeito adverso mais frequente e está presente em 66,3% do grupo de alta estimulação vs. 30,1% no grupo de baixo estímulo, a diferença entre grupos é significativa ($p = 0.001$) – NNT = 3. Tosse (45,3% do grupo de alto estímulo vs. 42,7% no grupo de baixo estímulo; $p < 0.0001$); dispnéia (25,3% alto vs. 10,7% baixo; $p = 0.007$) – NNH = 7; parestesia (19,7% alto vs. 25,2% baixo; $p < 0.0001$) – NNT = 16, é menos frequente, mas apresenta diferença significativa quando comparado ao *baseline*. Outros efeitos adversos estão presentes como: faringite, dor, cefaléia, dispepsia, vômitos, náuseas, porém não apresentam diferença comparados ao *baseline*³(A).

Tabela 7 – Parâmetros utilizados no estudo Handforth A, 1998³

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Corrente	≤ 3.5 mA	Ponto de Percepção
Frequência	30 Hz (20 – 50 Hz)	1 Hz (1 – 2 Hz)
Duração do Pulso	500 μ seg	130 μ seg
Tempo Ligado	30 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 minutos	180 minutos
Ativação Manual	Permitido (30 segundos)	Desativado
Amar AP, 1998¹⁸		

Em pacientes entre 12 e 65 anos, com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, com 6 ou mais crises parciais envolvendo alteração do nível de consciência (parcial complexa e/ou generalizada secundária) em um período de 30 dias, com menos de 21 dias entre as crises, há redução média da frequência de crises no grupo de alto estímulo de 71,0% vs. 6,0% no grupo de baixo estímulo – NNT = 2 (Tabela 8), a diferença entre os grupos é significativa ($p = 0,004$)¹⁸(A).

Tabela 8 – Parâmetros utilizados no estudo Amar AP, 1998¹⁸

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Corrente	≤3.5 mA	≤3.5 mA
Frequência	30 Hz	1 Hz
Duração do Pulso	500 µseg	130 µseg
Tempo Ligado	30 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 minutos	180 minutos

Klinkenberg S, 2012^{19,20}

Parâmetros	Alta Intensidade	Baixa Intensidade
Corrente	0.25 – 1.75 mA	0.25 mA
Frequência	30 Hz	1 Hz
Duração do Pulso	500 µseg	100 µseg
Tempo Ligado	30 segundos	14 segundos
Tempo Desligado	5 minutos	60 minutos

Em pacientes entre 4 e 18 anos (idade média 11 anos), com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso e inelegíveis para o tratamento cirúrgico, o uso de estimulação vagal a redução mediana na frequência de crises é de 3.1% no grupo de alto estímulo vs. 5.1% no grupo de baixo estímulo ($p = 0.47$) quando comparado com o *baseline*, contudo não há redução significativa na frequência de crises entre o grupo de alto estímulo vs. baixo estímulo (Tabela 9). Após a fase de randomização, a frequência mediana de crises é de 1.12 por dia vs. 1.61 durante o *baseline* ($p = 0.02$). Os efeitos adversos mais frequentes são alterações da voz, tosse e dor de garganta. Não há diferença significativa nos efeitos da estimulação vagal no humor, depressão e alterações cognitivas entre os grupos de alto estímulo e baixo estímulo em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso^{19,20}(A).

Tabela 9 – Parâmetros utilizados no estudo Klinkenberg S, 2012^{19,20}

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA NA EPILEPSIA
BENEFÍCIO
Em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso apropriado, a estimulação vagal reduz a frequência de crises. Em aura ou crise parcial a estimulação vagal reduz a ocorrência de crises.
DANO
Há aumento na ocorrência de rouquidão, dor em garganta, tosse e dispnéia.

QUESTÃO CLÍNICA 2

Pacientes com depressão podem se beneficiar da estimulação do nervo vago?

Rush AJ, 2005⁵

Pacientes entre 18 e 80 anos, com diagnóstico primário de Transtorno Depressivo Maior ou Transtorno Bipolar Tipos I ou II de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM.IV) foram submetidos a estimulação vagal (Tabela 10). Os critérios para participação eram: transtorno depressivo maior ≥ 2 anos ou ao menos 4 episódios depressivos durante a vida, e os pacientes bipolares eram resistentes, intolerantes ou contraindicados ao uso lítio. O *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD₂₄) durante o *baseline* era ≥ 20 , e ≥ 18 após a implantação do estimulador. O uso da estimulação vagal comparado a não estimulação apresenta uma taxa de redução pelo HRSD₂₄ de 15% vs. 10% respectivamente, entretanto essa diferença não é significativa ($p = 0.251$). Segundo a avaliação pelo *Inventory of Depressive Symptomatology – Self – Report* (IDS-SR30) há diferença significativa entre o grupo de estimulação e não estimulação, 17% vs. 7% respectivamente ($p = 0.032$)⁵(A).

Os efeitos adversos encontrados são semelhantes aos efeitos nos pacientes submetidos a estimulação para o controle de epilepsia refratária, sendo alterações da voz o efeito adverso mais comum, presente em 68% do grupo de estímulo vs 38% no grupo de placebo⁵(A).

Parâmetros	ENV Ativo	ENV placebo
Corrente	0.25 mA (0.25 – Nível Confortável)	-
Frequência	20 Hz	-
Duração do Pulso	500 μ seg	-
Tempo Ligado	30 segundos	-
Tempo Desligado	5 minutos	-

Tabela 10 – Parâmetros utilizados no estudo Rush AJ, 2005⁵

Aaronson ST, 2012¹⁴

A estimulação vagal, com níveis de baixo, médio ou alto estímulo (Tabela 11), pode ser utilizada em pacientes > 18 anos, com as seguintes características: a) diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior crônico (> 2 anos) ou recorrente (≥ 2 episódios prévios), ou Transtorno Bipolar, com diagnóstico atual de Episódio Depressivo Maior, definido pelo DSM.IV, e determinado

usando *Mini-International Neuropsychiatric Interview*; b) história de falha na resposta com ≥ 4 dose/duração adequadas de antidepressivos de ao menos duas classes diferentes; c) mínimo de 24 pontos pré-estudo e durante o *baseline* no *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS); d) redução não maior que 25% no score MADRS entre o período pré-estudo e *baseline*; e) em uso de ao menos um tratamento antidepressivo em forma de medicação ou eletro-convulsoterapia (ECT); f) e um regime estável de todos os tratamentos antidepressivos em uso por um período mínimo de 4 semanas antes do *baseline*. Há melhora significativa em todos os níveis de estímulo comparado ao *baseline*, avaliado primariamente pelo escore *Inventory of Depressive Symptomatology Clinician Administered Version* (IDS-C), e secundariamente por outras escalas como *Quick Inventory of Depressive Symptoms Clinician Administered* (QIDS-C), MADRS, *Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report* (IDS-SR), e *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I), entretanto não há diferença significativa entre os grupos (baixo vs. médio, $p = 0.8131$; baixo vs. alto, $p = 0.8027$; médio vs. alto, $p = 0.9921$)¹⁴(A).

Parâmetros	Baixo	Médio	Alto
Corrente	0.25 mA	0.5 – 1.0 mA	1.25 – 1.50 mA
Frequência	20 Hz	20 Hz	20 Hz
Duração do Pulso	130 μ s	250 μ s	250 μ s
Tempo Ligado	30 segundos	30 segundos	30 segundos
Tempo Desligado	5 minutos	5 minutos	5 minutos

Tabela 11 – Parâmetros utilizados no estudo Aaronson ST, 2012¹⁴

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA NA DEPRESSÃO
BENEFÍCIO
Em pacientes, com idade superior a 18 anos, e depressão refratária ao tratamento medicamentoso apropriado, a estimulação vagal melhora os escores de depressão, independente do nível de estímulo utilizado (baixo, médio ou alto – Tabela 11).
DANO
Há aumento na ocorrência de rouquidão.

REFERÊNCIAS

1. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S1-6. PubMed PMID: 2226360.

2. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:1557-71. PMID: 1383970.
3. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51:48-55. PMID: 9674777.
4. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45:224-30. PMID: 7854516.
5. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58:347-54. PMID: 16139580.
6. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:757-83. PMID: 11147246.
7. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM, et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004;56:418-26. PMID: 15364040.
8. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia*.1992 Nov-Dec;33(6):1021-8. PubMed PMID: 1464258.
9. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-7. PMID: 7796794.
10. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003;37:443-55. PMID: 14563375.
11. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998;39:983-90. PMID: 9738678.
12. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42:203-10. PMID: 11074193.
13. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1:93-99. PMID: 12609137.

14. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, Reimherr FW, Lisanby SH, Schwartz TL, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: Acute and chronic effects. *Brain Stimul* 2012; PMID: 23122916.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
16. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:616-26. PMID: 8026408.
17. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:627-36. PMID: 8026409.
18. Amar AP, Heck CN, Levy ML, Smith T, DeGiorgio CM, Oviedo S, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery* 1998;43:1265-76. PMID: 9848840.
19. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:855-61. PMID: 22540141.
20. Klinkenberg S, van den Bosch CN, Majoie HJ, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - A randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; PMID: 22878130.
21. Robinson R; on behalf of the European Paediatric VNS Study Group. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; PMID: 23121254.
22. Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Kornhuber J, et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm* 2012; PMID: 23117749.
23. Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Seizure* 2012; PMID: 23068970.
24. Martin JL, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry* 2012; 27:147-55. PMID: 22137776.
25. Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Shih T, Chang EF. Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive

- neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. *Neurosurg Focus* 2012; 32:E14. PMID: 22380855.
26. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115:1248-55. PMID: 21838505.
27. Tsang HC, Lam CS, Chu PW, Yap J, Fung TY, Cheing GL. A randomized controlled trial of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation for managing posthysterectomy pain. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; PMID: 21716709.
28. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64:455-60. PMID: 18571625.
29. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110:1-15. PMID: 18374988.
30. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:183-9. PMID: 18211128.
31. Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* 2007; 116:217-20. PMID: 17824897.
32. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1649-60. PMID: 17203016.
33. Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw D, O'Neil PM, et al. Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression. *Appetite* 2007; 48:145-53. PMID: 17081655.
34. Critchley HD, Lewis PA, Orth M, Josephs O, Deichmann R, Trimble MR, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material. *Psychosom Med* 2007; 69:17-22. PMID: 17244844.
35. Wiebe S, Jette N. Randomized trials and collaborative research in epilepsy surgery: future directions. *Can J Neurol Sci* 2006; 33:365-71. PMID: 17168161.
36. Ben-Menachem E, French JA. VNS Therapy versus the latest antiepileptic drug. *Epileptic Disord* 2005; 7 Suppl 1:S22-6. PMID: 16120490.
37. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005; 65:317-9. PMID: 16043810.
38. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12:249-56. PMID: 12810336.

- 39.Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002896. PMID: 11869641.
- 40.DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, Arrambide S, Naritoku D, Handforth A, et al. Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia* 2001; 42:1017-20. PMID: 11554887.
- 41.DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41:1195-200. PMID: 10999559.
- 42.Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, Apuzzo ML. Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73:104-8. PMID: 10853111.
- 43.Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol* 1996; 53:1176-80. PMID: 8912492.
- 44.George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35:637-43. PMID: 8026410.
- 45.Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:408-14. PMID: 11709645.