

Neuroestimulação vagal e profunda na epilepsia refratária: uma revisão de escopo

Vagal and deep neurostimulation in refractory epilepsy: a scoping review

Neuroestimulación vagal y profunda en la epilepsia refractaria: una revisión del alcance

Lívia Barbosa Cavalcanti¹, Caio César Leite Martins²,
Giovanna Rodrigues Lira³, Helena Alessandrine Santiago Quintino⁴,
João Pedro de Almeida Roque Lisboa⁵, Lays Sthefany Siqueira da
Costa⁶, Brícia Maia Leite Dantas⁷, Ludmila Belo Ramos da Silva⁸,
Hugo Rafael de Souza e Silva⁹

1. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-5264-6847>
2. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-4994-2794>
3. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-9917-3011>
4. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-9908-4971>
5. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-4772-5941>
6. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-7505-4375>
7. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-1760-2247>
8. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7744-8706>
9. Enfermeiro, Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela (EPM/UNIFESP), Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Objetivo. Comparar a eficácia e os efeitos colaterais e adversos das técnicas de Estimulação do Nervo Vago (ENV) e da Estimulação Cerebral Profunda (ECP) no tratamento da epilepsia refratária. **Método.** A pergunta de pesquisa elaborada a partir da metodologia *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome* (PICO) norteou a busca nas bases de dados BVS, SciELO e MEDLINE/PubMed. **Resultados.** 164 artigos foram identificados, mas apenas 7 deles foram incluídos. As técnicas de neuroestimulação foram analisadas em sua eficácia a partir do percentual de redução de crises convulsivas em um período de tempo, sendo observadas de forma isolada, combinada, ou comparando-as entre si. Em ambas as técnicas o percentual de eficácia aumenta com o tempo. Ademais, apesar de seu uso combinado não ser, aparentemente, prejudicial, não existem evidências suficientes para sustentar que tal aplicação fornece melhores resultados. Por último, foi notado que, apesar de a eficácia aparentar ser maior no ECP, ainda são necessários mais estudos para confirmar tal afirmativa. **Conclusão.** Embora a ENV seja associada a menos efeitos colaterais, a ECP tende a ser mais eficaz na redução das crises epiléticas em casos de epilepsia refratária. A escolha entre essas abordagens deve ser personalizada, considerando as necessidades individuais dos pacientes e os riscos associados a cada técnica.

Unitermos. Estimulação cerebral profunda; Estimulação do nervo vago; Epilepsia refratária

Abstract

Objective. This scoping review aims to compare the effectiveness and collateral and adverse effects of Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Deep Brain Stimulation (DBS) techniques in the treatment of refractory epilepsy. **Method.** The research question drawn from the Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome (PICO) methodology guided the search in the BVS, SciELO and MEDLINE/PubMed databases. **Results.** 164 articles were identified, but only 7 of them were included. Neurostimulation techniques were analyzed for their effectiveness based on the percentage of reduction in convulsive crisis over a period of time, being analyzed in isolation, combined, or comparing them with each other. In both techniques, the percentage of effectiveness increases over time. Furthermore, although their combined use is apparently not harmful, there is not enough evidence to support that such application provides better results. Finally, it was noted that, although the effectiveness appears to be greater in DBS, more studies are still needed to confirm this statement. **Conclusions.** Although VNS is associated with fewer side effects, ECP tends to be more effective in reducing epileptic seizures in cases of refractory epilepsy. The choice between these approaches must be personalized, considering the individual needs of patients and the risks associated with each technique.

Keywords. Deep brain stimulation; Vagus nerve stimulation; Refractory epilepsy

Resumen

Objetivo. Esta revisión de alcance busca comparar la efectividad y los efectos adversos y colaterales de las técnicas de estimulación del nervio vago (ENV) y estimulación cerebral profunda (ECP) en el tratamiento de la epilepsia refractaria. **Método.** La pregunta de investigación extraída de la metodología Población/Paciente/Problema, Intervención, Control/Comparación, Resultado (PICO) guió la búsqueda en las bases de datos BVS, SciELO y MEDLINE/PubMed. **Resultados.** Se identificaron 164 artículos, pero sólo 7 de ellos fueron incluidos. Se analizó la efectividad de las técnicas de neuroestimulación en función del porcentaje de reducción de las crisis convulsivas en un periodo de tiempo, observándolas de forma aislada, combinadas o comparándolas entre sí. En ambas técnicas el porcentaje de efectividad aumenta con el tiempo. Además, aunque su uso combinado aparentemente no es perjudicial, no hay evidencia suficiente que respalde que dicha aplicación proporcione mejores resultados. Finalmente, se señaló que, aunque la efectividad parece ser mayor en la PAE, aún se necesitan más estudios para confirmar esta afirmación. **Conclusión.** Aunque la ENV se asocia con menos efectos secundarios, la PAE tiende a ser más efectiva para reducir las crisis epilépticas en casos de epilepsia refractaria. La elección entre estos enfoques debe ser personalizada, considerando las necesidades individuales de los pacientes y los riesgos asociados con cada técnica.

Palabras clave. Estimulación cerebral profunda; Estimulación del nervio vago; Epilepsia refractaria

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 20/09/2023

Aceito em: 12/01/2024

Endereço de correspondência: Lívia B Cavalcanti. Av. Gov. Agamenon Magalhães. Santo Amaro. Recife-PE, Brasil. CEP 50100-010. Email: livia.cavalcanti@upe.br

INTRODUÇÃO

A epilepsia refratária, também chamada de epilepsia farmacorresistente, é uma condição neurológica desafiadora que aflige aproximadamente um terço dos pacientes epilépticos¹. Nesse tipo de epilepsia, os ataques convulsivos não respondem adequadamente aos tratamentos

convencionais, como medicamentos antiepiléticos, resultando em uma qualidade de vida comprometida para os indivíduos afetados, que frequentemente enfrentam episódios debilitantes e imprevisíveis. Apesar dos avanços na medicina, a epilepsia refratária continua a ser um desafio clínico complexo, demandando abordagens terapêuticas inovadoras para promover o bem-estar dos pacientes. Dentre as técnicas paliativas aprovadas pela Anvisa para a epilepsia farmacorresistente, aquelas que apresentaram melhor resposta clínica e mais discutidas na última década são as técnicas de neuroestimulação do sistema nervoso central e periférico², das quais se destacam a estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo e a estimulação do nervo vago.

A Estimulação do Nervo Vago (ENV) consiste na entrega intermitente de um estímulo elétrico por meio de um eletrodo bipolar conectado ao nervo vago esquerdo, ligado a um gerador de pulso implantável (IPG). Essa técnica exerce seu efeito por meio da modulação da atividade de estruturas do tronco encefálico. Por outro lado, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) envolve a estimulação de um circuito aberto que demonstra benefícios na redução de convulsões ao interromper as redes epileptogênicas. A teoria de rede da ECP sugere que esse efeito é mediado pelas conexões de rede convulsivas com o circuito de Papez. Essas abordagens representam estratégias promissoras no tratamento da epilepsia refratária, com base em sólidas evidências de pesquisa³.

No âmbito desta investigação abrangente, as técnicas examinadas demonstraram variabilidade em sua eficácia, influenciada pelo contexto clínico e pelas particularidades dos pacientes. No entanto, um achado notável e encorajador que emerge dessas análises é a evidência consistente de que tanto a estimulação do nervo vago quanto a estimulação cerebral profunda apresentaram um incremento substancial em sua capacidade de reduzir as crises epiléticas ao longo do tempo. Este resultado ressalta a promissora trajetória dessas abordagens terapêuticas, sugerindo seu potencial clínico significativo na gestão da epilepsia refratária, e oferece um importante incentivo para futuras pesquisas e prática médica⁴.

Dada a crescente notoriedade da temática, surge a necessidade de delimitação dos efeitos, vantagens e desvantagens de cada técnica, a fim de promover a qualidade de vida e o bem-estar geral dos pacientes acometidos por essa patologia. Neste estudo, busca-se realizar uma comparação abrangente entre as técnicas de ENV e da ECP como intervenções terapêuticas para a epilepsia refratária. O escopo da pesquisa visa avaliar a eficácia de ambas as abordagens na gestão das crises epiléticas, bem como os potenciais efeitos colaterais e adversos associados a cada técnica.

MÉTODO

Esta revisão de escopo foi realizada conforme os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic*

*Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*⁵, protocolo no qual são listados 22 itens que devem estar presentes nesse tipo de revisão. Esse protocolo pode ser acessado na rede EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*).

Estratégia de pesquisa

Para formulação da pergunta de pesquisa, foi usada a estratégia PICO, um acrônimo para *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison* e *Outcome*. Com base nela, foi elaborada a seguinte pergunta: A estimulação do nervo vago é mais eficaz do que a estimulação cerebral profunda para o tratamento de epilepsia refratária? A partir disso, foram desenvolvidas estratégias de busca para três bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciElo) e MEDLINE/PubMed. No entanto, é importante notar que não obtivemos resultados na plataforma SciElo. As estratégias de busca contemplaram os seguintes *MeSH Terms*: *Refractory Epilepsy, Drug-Resistant Epilepsy, Deep Brain Stimulation* e *Vagus Nerve Stimulation* (Quadro 1).

Critérios de seleção

Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos primários publicados entre agosto de 2018 e agosto de 2023, gratuitos, escritos em português ou inglês e artigos que, no título ou no resumo, mencionaram epilepsia refratária

associada ao menos a uma das técnicas de neuroestimulação que serão destacadas nesta revisão, seja ela a estimulação do nervo vago ou a estimulação profunda do cérebro.

Quadro 1. Estratégia de busca em cada base de dados e número de resultados.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA (22 DE AGOSTO DE 2023)	NÚMERO DE RESULTADOS
BVS	deep brain stimulation refractory epilepsy OR vagus nerve stimulation refractory epilepsy OR deep brain stimulation refractory epilepsy AND vagus nerve stimulation refractory epilepsy AND (year_cluster:[2018 TO 2023])	79
MEDLINE/PubMed	(((("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistant"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "drug resistant epilepsy"[All Fields] OR ("refractory"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "refractory epilepsy"[All Fields])) OR ("vagus nerve stimulation"[MeSH Terms] OR ("vagus"[All Fields] AND "nerve"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "vagus nerve stimulation"[All Fields]) AND ("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistant"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "drug resistant epilepsy"[All Fields] OR ("refractory"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "refractory epilepsy"[All Fields])) OR ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistant"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "drug resistant epilepsy"[All Fields] OR ("refractory"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "refractory epilepsy"[All Fields]) AND ("vagus nerve stimulation"[MeSH Terms] OR ("vagus"[All Fields] AND "nerve"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "vagus nerve stimulation"[All Fields]) AND ("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistant"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "drug resistant epilepsy"[All Fields] OR ("refractory"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "refractory epilepsy"[All Fields])))) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))	85

Foram excluídos artigos que utilizaram como amostra a população pediátrica, que envolviam estudos em animais, que não continham epilepsia refratária no título ou no resumo e artigos que, apesar de apresentarem alguns descritores em sua estrutura, não correspondiam ao objetivo desta revisão. Dois revisores independentes, por meio da plataforma Rayyan, realizaram a seleção de artigos no mês de agosto de 2023. Na primeira etapa, foram analisados os títulos e os resumos. Na segunda etapa, os artigos

selecionados foram lidos integralmente, e, assim, foram identificados os artigos incluídos na análise final desta revisão de escopo.

Extração de dados

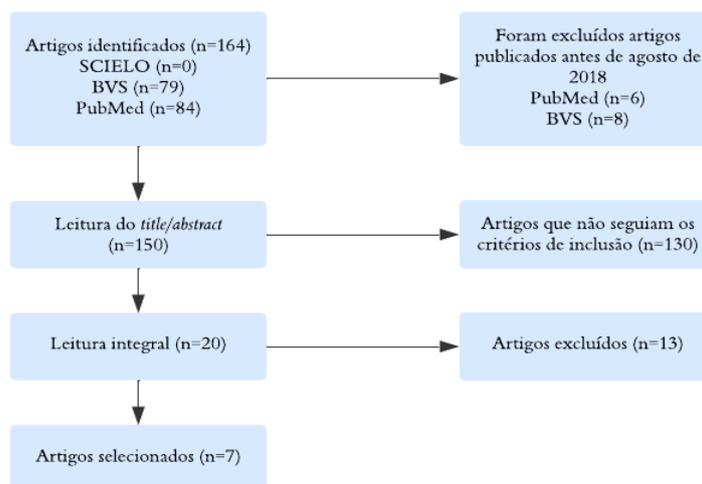
Após a fase de seleção de artigos, dois revisores independentes realizaram a fase de extração de dados. Nessa fase, os revisores criaram uma tabela no *Microsoft Word*. Nela, foram considerados para o processo de extração: título do artigo, nome dos autores, ano de publicação, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sete artigos^{2-4,6-9} foram incluídos nesta revisão. Todos são estudos primários: dois são comparativos, um avalia o uso concomitante de ambas as técnicas de neuroestimulação e os outros quatro artigos descrevem, isoladamente, a ENV e a ECP. O processo de seleção dos artigos está registrado no fluxograma da Figura 1 e as características dos artigos incluídos estão na Tabela 1.

Em um primeiro estudo comparativo, 35 pacientes com epilepsia refratária foram analisados. Destes, 17 foram submetidos a ENV, enquanto 18 foram submetidos a estimulação profunda cerebral. Pacientes submetidos à neuroestimulação profunda apresentaram uma diminuição nas crises epiléticas de 57,22% no terceiro mês, aumentando para 65,28% no décimo segundo mês.

Figura 1. Fluxograma indicando a seleção dos artigos que foram incluídos e excluídos



No caso de pacientes submetidos à ENV, a taxa de diminuição das crises foi de 36,06% no terceiro mês, aumentando para 48,35% no décimo segundo mês. Apesar do aumento percentual na taxa de diminuição das crises ter sido maior na ENV (34,07%, comparado ao aumento percentual de 14,09% da estimulação profunda), a ECP se mostrou mais eficaz na diminuição das crises epilépticas. Apesar da neuroestimulação vagal aumentar sua eficiência com o tempo, a estimulação profunda foi, nesse artigo, constatada como mais eficaz⁴.

Vale ressaltar que, diferentemente desse estudo, outros mostraram que a ENV diminuía as crises convulsivas em, no mínimo, 50%³. Nesse estudo comparativo, ainda foi retratado o fato de que pacientes com epilepsia focal generalizada e com idade avançada de início das crises se beneficiaram mais da ENV, enquanto pacientes com epilepsia

Tabela 1. Características dos artigos incluídos.

Título do artigo/autor/ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
<p>Eficácia clínica e segurança da estimulação cerebral profunda do tálamo anterior para epilepsia intratável resistente a medicamentos</p> <p>Sobstyl 2023⁹</p>	<p>Estudo prospectivo unicêntrico investigando a eficácia clínica e a localização exata do eletrodo ANT DBS em pacientes com DRE.</p>	<p>O desfecho primário foi a proporção de pacientes com redução de mais de 50% nas convulsões registradas no diário em comparação com três meses pré-operatórios (frequência basal das convulsões). O acompanhamento pós-operatório rigoroso foi realizado a cada 3 meses. A frequência das crises, as configurações de estimulação e os eventos adversos foram monitorados de perto durante as visitas de acompanhamento. Também analisamos o resultado da convulsão com a localização dos contatos ativos do ANT DBS.</p>	<p>Entre maio de 2020 e outubro de 2022, 10 pacientes adultos com idade média de 38,5 anos (variação de 30 a 48 anos) foram submetidos à cirurgia ANT DBS bilateral (duração média da epilepsia refratária de 28,6 anos, variação de 16 a 41 anos). A mediana da contagem de convulsões no período de três meses anterior à cirurgia (contagem basal de convulsões) foi de 43,2 (variação de 4-150). Nove pacientes alcançaram mais de 50% de redução das crises no último acompanhamento (intervalo médio 3-33 13,6 meses, meses). ANT DBS causou redução de convulsões 3 meses após o procedimento e no último acompanhamento em 60,4% e 73,3%, respectivamente. Devido ao número relativamente pequeno de indivíduos em estudo, não podemos localizar com precisão a área dentro da ANT associada a um bom resultado clínico. Pacientes com epilepsia do lobo temporal tiveram uma redução notável na frequência das crises. Nenhum paciente sofreu déficits neurológicos transitórios ou permanentes.</p>	<p>A eficácia clínica do ANT-DBS pode incentivar uma utilização mais generalizada desta técnica de neuromodulação, especialmente para convulsões originadas nos lobos temporais.</p>
<p>Neuromodulação invasiva para epilepsia: comparação de múltiplas abordagens em um único centro</p> <p>Alcalá-Zermeno 2022³</p>	<p>Comparar cinco estratégias de neuromodulação invasiva para o tratamento de DRE: estimulação cerebral profunda dos núcleos talâmicos anteriores (ANT-DBS), DBS dos núcleos talâmicos centromediais (CM-DBS), neuroestimulação responsiva (RNS), estimulação subliminar crônica (CSS) e vago estimulação nervosa (ENV).</p>	<p>Estudo retrospectivo de centro único e pesquisa telefônica para pacientes implantados com neuromodulação invasiva para 2004-2021.</p>	<p>N=159 (ANT-DBS=38, CM-DBS=19, RNS=30, CSS=32, VNS=40). A redução média total das crises (MSR) foi de 61% para toda a coorte (IQR 5-90) e em ordem decrescente: CSS (85%), CM-DBS (63%), ANT-DBS (52%), RNS (50%) e VNS (50%); p = 0,07. A taxa de resposta foi de 60% após um tempo médio de acompanhamento de 26 meses. A gravidade das convulsões, a satisfação com a vida e a qualidade do sono melhoraram. A estimulação cortical (RNS e CSS) foi associada a uma melhor redução das crises em comparação com a estimulação subcortical (ANT-DBS, CM-DBS e VNS) (67% vs. 52%). A eficácia foi semelhante para epilepsia focal versus epilepsia generalizada, estimulação de circuito fechado versus estimulação de circuito aberto, casos pediátricos versus adultos e configurações de estimulação de alta frequência (>100Hz) versus baixa frequência (<100Hz).</p>	<p>Múltiplas abordagens de neuromodulação invasiva estão disponíveis para tratar a epilepsia refratária, mas poucas evidências comparam as abordagens. Este estudo utilizou uma abordagem uniforme para resultados de centro único e representa um esforço para comparar abordagens de neuromodulação.</p>

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

Título do artigo/autor /ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
<p>Estimulação cerebral profunda do tálamo anterior em pacientes com epilepsia refratária à estimulação do nervo vago: um estudo observacional de centro único</p> <p>Miron 2022⁸</p>	<p>Este estudo observacional de centro único tem como objetivo descrever a resposta ao tratamento DBS em 11 pacientes com epilepsia resistente a medicamentos e VNS.</p>	<p>Foram incluídos 11 pacientes, todos adultos, com epilepsia farmacorresistente e refratária a estimulação do nervo vago. Esses pacientes foram submetidos a implantação do dispositivo de estimulação cerebral profunda.</p>	<p>No geral, uma diminuição na FIA ($47,0 \pm 30,7\%$, $p=0,02$) e na taxa de crises mais incapacitantes ($54,8 \pm 34,2\%$, $p=0,03$) foi observada no último acompanhamento (acompanhamento médio $28,5 \pm 13$. 5 meses). Oito dos 11 pacientes responderam ao DBS (redução da taxa de convulsões mais incapacitantes acima de 50%). Nenhuma diferença no controle das crises foi encontrada entre sete pacientes com DBS apenas e quatro pacientes com DBS-VNS.</p>	<p>Nossos resultados argumentam que os pacientes que falharam na medicação anticonvulsivante e nas terapias VNS poderiam se beneficiar de um melhor controle das crises se tratados com DBS adjuvante. Estudos prospectivos maiores são necessários para avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos combinados de neuroestimulação na epilepsia refratária.</p>
<p>Neuromodulação combinada (estimulação do nervo vago e estimulação cerebral profunda) em pacientes com epilepsia generalizada refratária: um estudo observacional</p> <p>Cukiert 2022⁷</p>	<p>Este artigo descreve nossos achados durante o tratamento de pacientes com epilepsia generalizada refratária com estimulação combinada do nervo vago (ENV) e estimulação cerebral profunda centro-mediana (CMDBS).</p>	<p>Foram estudados retrospectivamente 11 pacientes consecutivos com epilepsia generalizada refratária (dez com síndrome de Lennox-Gastaut) previamente submetidos à ENV e que posteriormente foram submetidos à CMDBS. Os parâmetros finais da EVN foram 2 a 2,5 mA, 30 Hz e 500 μs, modo ciclado, 30 segundos "ligado" e 5 minutos "desligado" para todos os pacientes. Os parâmetros finais do CMDBS foram estimulação contínua bipolar de 4 a 5 V, 130 Hz e 300 μs em todos os pacientes.</p>	<p>O estudo incluiu oito participantes do sexo masculino, com idades variando entre oito e 49 anos (média de 19 anos). O tempo de acompanhamento pós-ENV variou de 18 a 132 meses (média de 52 meses), e durante a terapia combinada de VNS-CMDBS, variou de 18 a 164 meses adicionais (média de 42 meses). Todos os pacientes apresentavam convulsões diárias, com diferentes tipos de crises, incluindo ausências atípicas, crises tônicas, tônico-clônicas bilaterais, atônicas e mioclônicas. Inicialmente, quatro pacientes responderam à ENV, e todos eles também tiveram uma redução adicional de >50% na frequência de crises durante a combinação de VNS-CMDBS. Por outro lado, sete pacientes não responderam à VNS, mas quatro deles tiveram uma redução adicional de >50% na frequência de crises durante a terapia combinada. Oito pacientes experimentaram uma redução adicional de >50% na frequência de crises ao passarem de VNS isoladamente para a terapia com VNS-CMDBS. Durante a terapia combinada, dois pacientes não responderam, enquanto nove pacientes foram considerados respondedores em comparação com o valor basal.</p>	<p>Este estudo mostrou que a terapia combinada VNS-CMDBS foi capaz de duplicar o número de respondedores em comparação com a VNS isoladamente numa coorte de pacientes com epilepsia generalizada refratária. Acreditamos que estes dados representam a primeira evidência de que a neuromodulação combinada pode ser útil nesta população de pacientes bastante homogênea.</p>

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

Título do artigo/autor /ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
<p>Comparação da eficiência entre a terapia VNS e ANT-DBS na epilepsia resistente a medicamentos : um estudo de acompanhamento de um ano</p> <p>Zhu 2021⁴</p>	<p>Comparar a eficiência entre a terapia ENV e a ECP do núcleo anterior do tálamo em pacientes com epilepsia farmacorresistente.</p>	<p>Foram incluídos 17 pacientes com epilepsia refratária; submetidos à terapia VNS e 18 pacientes submetidos à ECP. Um estudo retrospectivo foi realizado a partir da linha de base antes da operação, estendendo-se até 12 meses após a operação. Foram descritos os tipos de crises, duração da epilepsia, idade de implantação, número de falhas de medicamentos antiepilépticos (DAEs) antes da operação, história de craniotomia, parâmetros de estimulação e taxa de resposta. A análise de regressão linear na idade de início, duração da epilepsia, número de DEAs e redução das crises aos 12 meses após a operação foi aplicada.</p>	<p>A redução média das crises em pacientes com DBS aos 3, 6, 9 e 12 meses após a operação foi de 57,22%, 61,61%, 63,94% e 65,28%, e nos casos com ENV foi de 36,06%, 39,94%, 45,24% e 48,35%, respectivamente. Um ano após a operação, os pacientes com idade de operação mais avançada, crises focais e idade de início mais avançada responderam melhor à ENV; e aqueles com maior idade de operação, convulsões focais generalizadas, história de craniotomia e maior duração da doença responderam melhor à ECP. A eficiência do ANT-DBS foi superior à do VNS em cada momento de acompanhamento. Os pacientes podem escolher o tratamento adequado de acordo com as características clínicas individuais, respectivamente.</p>	<p>Um ano após a operação, os pacientes com idade de operação mais avançada, crises focais e idade de início mais avançada responderam melhor à ENV; e aqueles com maior idade de operação, convulsões focais generalizadas, história de craniotomia e maior duração da doença responderam melhor à ECP. A eficiência do ANT-DBS foi superior à do VNS em cada momento de acompanhamento. Os pacientes podem escolher o tratamento adequado de acordo com as características clínicas individuais.</p>
<p>Estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo com estimulação concomitante do nervo vago para epilepsia resistente a medicamentos</p> <p>Parisi 2021²</p>	<p>Investigar os resultados do tratamento concomitante com ANT-DBS e VNS para epilepsia refratária.</p>	<p>Uma análise retrospectiva foi realizada para 33 pacientes submetidos a ANT-DBS usando EVN prévia para definir subgrupos distintos: ANT-DBS padrão (9 indivíduos), ANT-DBS com VNS funcional (12 indivíduos) e ANT-DBS com EVN gerador de pulsos implantável explantado ou desligado no momento da ECP (12 sujeitos). Os dados de eficácia e segurança foram analisados em toda a população e entre subgrupos.</p>	<p>Foi observada uma diminuição média na frequência de crises de 55% após um acompanhamento médio de 25,5 meses. Aproximadamente 67% dos pacientes apresentaram redução $\geq 50\%$ na frequência das crises. A porcentagem de redução das crises não foi significativamente diferente entre os grupos. Aproximadamente 50% dos indivíduos sem melhora apreciável e 75% daqueles que mostraram benefício após a ENV (incluindo melhora na frequência das crises, gravidade das crises e duração das crises ou qualidade de vida) alcançaram uma redução das crises $\geq 50\%$ após a cirurgia ANT-DBS. Não houve complicações relacionadas à VNS e ANT-DBS concomitantes.</p>	<p>ANT-DBS para epilepsia refratária proporciona excelentes resultados apesar da terapia anterior e em curso com VNS. A remoção do VNS não parece ser necessária antes do ANT-DBS.</p>
<p>O papel da estimulação cerebral profunda talâmica anterior como terapia alternativa em pacientes com estimulação do nervo vago previamente falhada para epilepsia refratária</p> <p>Park 2019⁶</p>	<p>Avaliar o papel da estimulação cerebral profunda talâmica anterior como terapia alternativa em pacientes com estimulação do nervo vago previamente falhada para epilepsia refratária</p>	<p>Sete pacientes que já haviam apresentado falha na VNS foram submetidos ao implante do dispositivo ANT-DBS. O VNS foi desligado antes da implantação do dispositivo DBS. Foram analisadas contagens mensais de convulsões desde o início até 12-18 meses após DBS.</p>	<p>Cinco (71,3%) dos 7 pacientes apresentaram uma redução $> 50\%$ na contagem de convulsões após ECP; 1 respondedor atingiu um estado livre de convulsões após a terapia DBS. Dos 2 que não responderam, 1 sujeito apresentou melhora na força e duração das crises, o que diminuiu o impacto das crises na qualidade de vida do paciente.</p>	<p>Este é o primeiro estudo em que resultados favoráveis da cirurgia ANT-DBS foram observados em pacientes individuais com epilepsia refratária que não responderam à EVN anterior. Mais estudos com um número maior de indivíduos e um período de acompanhamento mais longo são necessários para confirmar a viabilidade do ANT-DBS em pacientes que já apresentaram falha na ENV.</p>

generalizada e tempo de doença mais longo responderam melhor à estimulação profunda do cérebro. Esse e outros estudos mostraram que a redução das crises tanto na ENV quanto na ECP aumenta com o tempo⁴.

De forma complementar, um outro estudo observacional com 11 pacientes demonstrou que, em pacientes refratários à medicação e à estimulação do nervo vago, a ECP pode ser uma boa alternativa. No entanto, outros estudos menores mostraram que pacientes com uma resposta fraca à ENV possuem altas chances de também apresentarem uma resposta fraca à ECP². Para considerar um paciente refratário à ENV, ele deve ter tido uma redução menor do que 25% na taxa de convulsão após, no mínimo, 18 meses do procedimento. Além disso, o estudo confirmou a viabilidade da combinação das duas técnicas de neuroestimulação. No entanto, foi afirmado que são necessários mais estudos para comparar a eficácia do uso concomitante das duas técnicas ao uso isolado de cada uma. Nesse mesmo estudo, foi observada uma resposta fraca da ECP em pacientes com malformações complexas bilaterais extensas no córtex, o que pode sugerir que pacientes com lesões extensas são menos prováveis de responderem à ECP⁸.

No mesmo viés, também foi analisado um estudo prospectivo unicêntrico que submeteu 10 pacientes adultos com epilepsia farmacorresistente a um tratamento paliativo de estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo. A maior similaridade entre os pacientes é que as

zonas epileptogênicas de todos os pacientes incluem o lobo temporal do cérebro. A taxa de diminuição de crises mostrada neste estudo é de 56%⁹.

Houve, ainda, um estudo retrospectivo de centro-único que compara, dentre outras técnicas, a estimulação profunda do cérebro e a estimulação do nervo vago. 38 pacientes foram submetidos à estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior e 40 foram submetidos à ENV. Esses últimos tiveram tempo de acompanhamento significativamente mais longo do que os pacientes com ECP. Nesse estudo, a taxa de redução das crises foi minimamente maior na estimulação profunda do núcleo talâmico anterior (52%) do que na estimulação vagal (50%), ao contrário do que pode ser observado em outras pesquisas nas quais essa variação foi significativa³.

Um segundo estudo retrospectivo analisou 11 pacientes com epilepsia refratária, 10 deles com a síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatia epiléptica severa da infância. Esses pacientes haviam previamente sido submetidos a neuroestimulação vagal e posteriormente submetidos a estimulação profunda cerebral do núcleo centro-mediano do tálamo. O tempo médio de acompanhamento pós-ENV foi de 52 meses, já o tempo médio pós-ECP foi 42 meses. Dos 11 pacientes, apenas 4 haviam respondido à ENV. Do total, 9 responderam à terapia combinada de ECP-ENV. Esse estudo mostrou que o início da ECP em pacientes já tratados apenas com ENV foi capaz de dobrar o número de respondedores em uma coorte de pacientes com epilepsia generalizada

refratária. Os dados dessa coorte fornecem algumas evidências, apesar de não serem conclusivas, de que a abordagem neuromoduladora combinada pode beneficiar pacientes com epilepsia generalizada refratária⁷.

Na mesma perspectiva, uma análise retrospectiva teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de usar concomitantemente a ENV e da estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo. Para isso foram selecionados 46 pacientes com epilepsia farmacorresistente que foram submetidos à ECP do núcleo anterior do tálamo entre janeiro de 2011 e março de 2020. Desses 46, apenas 33 foram incluídos no estudo. Foram divididos em 3 subgrupos: 9 indivíduos que usaram o ECP do núcleo anterior do tálamo padrão; 12 indivíduos que usaram essa forma de ECP com ENV funcional e 12 indivíduos que usaram ECP talâmica anterior com ENV gerador de pulsos implantado, explantado ou desligado no momento da cirurgia de implantação do dispositivo de estimulação cerebral profunda. Após uma média de 25,5 meses de acompanhamento, percebeu-se uma diminuição média na frequência das crises de 55%. Aproximadamente 50% dos submetidos à ENV não apresentaram melhora significativa em relação às crises convulsivas. No entanto, é importante destacar que, entre aqueles que responderam positivamente à ENV, três quartos experimentaram uma redução de crises igual ou superior a 50%. A porcentagem de redução nas crises não foi significativamente diferente entre os grupos, e não houve complicações relacionadas ao uso concomitante da ENV e da

ECP do núcleo talâmico anterior. Dessa forma, a ECP do núcleo talâmico anterior produz resultados promissores, mesmo em situações em que a ENV inicial não tenha sido eficaz, tornando desnecessária a remoção do ENV antes de considerar a aplicação da ECP².

Por fim, um outro estudo também teve como objetivo avaliar a eficácia da estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior em pacientes em que a ENV falhou. Para isso, foram analisados sete pacientes com histórico registrado, entre 2005 e 2016, de estimulação ineficaz do nervo vago, e que posteriormente, entre 2016 e 2017, foram submetidos a estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior. Nesse estudo, a ENV foi considerada como ineficaz em casos nos quais houve uma redução menor do que 50% na frequência de crises convulsivas. Esse grupo foi acompanhado por uma média de 15 meses e todos os indivíduos que dele participaram apresentaram uma grande diversidade de tipos de convulsões. Em cinco dos sete participantes, pode-se observar uma resposta positiva ao tratamento com estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior, obtendo-se uma taxa média de redução convulsiva de 75,5% entre esses participantes. Dos outros dois participantes, um obteve uma redução consistente e progressiva da frequência de convulsões, de modo que deixou de tê-las após nove meses de cirurgia. No outro, no entanto, não foi observada uma redução significativa da frequência de convulsões, mas foi relatada uma redução na intensidade destas. Apenas ocorreu uma exceção, na qual

um paciente apresentou aumento na frequência de convulsões. Entretanto, esse quadro se reverteu quando ele retomou o tratamento com estimulação do nervo vago, utilizando-o de maneira concomitantemente à ECP do núcleo anterior do tálamo. Dessa forma, o estudo demonstra um resultado positivo do uso da estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior uma vez que a estimulação do nervo vago não foi eficaz⁶.

Em síntese, um resultado comum aos artigos foi o fato de que a eficácia das duas técnicas de neuroestimulação aumenta com o tempo. Outrossim, quando analisados especificamente os pacientes resistentes à estimulação do nervo vago, o uso de estimulação cerebral profunda foi constatado como uma possível alternativa e dois dos artigos^{6,8} demonstraram que, nesses casos, a ECP pode ser eficaz. O uso concomitante da estimulação do nervo vago e da estimulação cerebral profunda também foram analisados. Entretanto, os resultados encontrados foram conflitantes. Em um dos estudos, a amostra de pacientes era predominantemente portadora da síndrome de Lennox-Gastaut. Nesses indivíduos, foi constatada uma elevada eficácia do uso concomitante de ambos os métodos⁷. Por outro lado, um segundo estudo envolvendo pacientes com diversas formas de epilepsia revelou que, embora a estimulação cerebral profunda tenha demonstrado eficácia isoladamente, a sua combinação com a estimulação do nervo vago não pareceu proporcionar resultados significativamente melhores, embora não tenha aparentemente prejudicado o

tratamento quando ambas as técnicas foram usadas em conjunto².

DISCUSSÃO

As descobertas dessas pesquisas evidenciaram a necessidade de realizar estudos comparativos adicionais entre a ENV e a ECP. Em um estudo retrospectivo, foi observado que tanto a escolha do tratamento como os efeitos deste irão depender do quadro clínico de cada paciente, visto que eles ativam diferentes redes cerebrais⁴.

Ademais, a ECP apresentou uma maior eficácia e seus benefícios se mostraram mais duradouros em comparação à ENV². Tal informação foi vista em um estudo observacional, no qual metade dos pacientes não responderam ao tratamento com ENV, mas alcançaram resultados mais satisfatórios quando submetidos à ECP. Essa eficácia maior foi confirmada quando o estudo demonstrou que os pacientes resistentes à ENV obtiveram uma resposta à ECP², mesmo que reduzida. Isso demonstra que pacientes resistentes ao tratamento medicamentoso e à intervenção por estimulação do nervo vago também tendem a ser resistentes à intervenção cirúrgica por estimulação cerebral profunda². No entanto, outro estudo demonstrou que a neuroestimulação cerebral profunda, em especial a do núcleo talâmico anterior, em pacientes com histórico de estimulação do nervo vago ineficaz, se provou uma ferramenta eficaz, para redução das frequências de crises convulsivas^{6,7}. Essas discrepâncias destacam a importância de conduzir estudos

adicionais para analisar a real eficácia da ECP em situações em que houve falha na ENV, bem como para compreender melhor a relação entre a eficácia da ECP e os tipos específicos de crises epiléticas em cada paciente.

Em relação à duração dos efeitos benéficos da ECP ser mais ampliada, os estudos indicam que eles podem ser explicados pelo fato dessa técnica possuir uma natureza intracraniana e conter um circuito aberto. Essa abordagem evidencia também o fato dos efeitos colaterais da ENV serem mais leves, visto que os estímulos atingem regiões mais superficiais.

Em relação à estimulação do nervo vago, muitos estudos clínicos evidenciaram uma redução de $\geq 50\%$ em crises epiléticas focais e generalizadas. Vale ressaltar que pacientes com crises que afetam os dois lados do cérebro se beneficiaram mais da ENV do que aqueles com crises focais¹⁰. No entanto, um estudo diverge dos outros ao retratar uma taxa de diminuição das crises de cerca de 48%, e não 50%⁴. Além disso, essa forma de neuromodulação se torna cada vez mais eficaz ao longo do tempo, com supressões mais expressivas dos circuitos convulsivos à medida que o tratamento avançava¹¹.

Outrossim, a ENV proporciona impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes, além de indicar redução na taxa de mortes súbitas inesperadas¹². Assim, tal neuromodulação pode diminuir as crises e promover outros efeitos benéficos, como melhora no humor, na cognição e na memória. Além disso, de acordo com estudos

observacionais, esses aspectos não são tão significativos no controle de taquicardia durante as epilepsias, mas, em contrapartida, têm grande impacto na regulação do estado de alerta e no pós-ictal¹³.

No entanto, estudos apontaram que a neuroestimulação vagal pode ocasionar efeitos adversos nos pacientes, sendo os mais comuns a infecção no local de implantação, hematomas, paralisia nas cordas vocais, parestesia, tosse, dor, dispneia e rouquidão, sendo este último o mais frequente. Ademais, foi observado que a ENV apresentou um risco significativo de distúrbios respiratórios durante o sono, aumentando a incidência de eventos apneicos ou hipopneicos em pacientes com apneia grave do sono, os quais são associados à adução das cordas vocais estimulada pela neuromodulação¹³.

A ECP apresenta como vantagens: a programação clínica ser de menor complexidade, existência de mais dados mostrando convulsões de longo prazo e não é limitado a duas zonas epileptogênicas. Apesar desses vários benefícios, possui também diversas desvantagens: requer cirurgia intracraniana, indisponibilidade de EEG intracraniano ou revisão remota de dados e o menor potencial para melhorias tecnológicas relacionadas a software com terapia de circuito aberto¹⁴. Existem também os efeitos adversos mais comuns associados à ECP como dor no local de implantação (23,6%), parestesias (22,7%), infecção no local do implante (12,7%) e extravio do eletrodo (8,2%)¹⁵.

Apesar do estudo mostrar-se pertinente, algumas limitações foram encontradas na presente revisão de escopo. O número restrito de artigos comparativos de ENV e ECP limitou uma maior amplitude de informações e, por conta disso, foi necessária a inclusão de artigos que abordassem as modalidades de neuroestimulação de forma não comparativa. Além disso, a grande escassez de estudos primários e a heterogeneidade entre os pacientes selecionados também foi uma limitação para possibilitar a formulação de uma assertiva categórica em resposta à qual das duas técnicas é mais eficaz. Outrossim, a divergência dos resultados demonstrados nos estudos foi outra limitação. Por fim, devido aos diferentes tipos de epilepsia, houve uma restrição de artigos, visto que muitos estudos não abordavam a epilepsia refratária. Sendo assim, é visível que uma das necessidades é a de uma maior atenção à comparação direta entre as duas técnicas de neuromodulação (ENV e ECP) em estudos posteriores.

Embora existam essas limitações e a necessidade de novos estudos que abordem as técnicas vistas e ampliem os resultados na epilepsia refratária, através dos resultados, pode-se comparar a ENV e a ECP. A ENV demonstrou possuir menos efeitos colaterais em comparação com ECP, porém, quando comparado a redução de convulsões, ela mostrou uma redução média mais baixa, sendo inferior à do ECP¹⁶. Além disso, foi mostrado também que a ENV pode ter um impacto mais sustentado na redução de crises a longo prazo¹³. Por outro lado, a ECP, demonstrou-se eficaz nas

epilepsias resistentes a medicamentos. Ela se apresenta como uma opção terapêutica de uma ampla gama de manifestações de epilepsia refratária¹⁵. Por fim, alguns resultados indicam que a ECP apresenta respostas mais significativas quando comparada a ENV em diferentes contextos clínicos⁴.

CONCLUSÕES

Apesar da carência de estudos sobre o tema e das divergências encontradas, o que reflete a necessidade de realização de estudos posteriores, a presente revisão de escopo constatou que a ENV apresenta menos efeitos colaterais e adversos do que a ECP. No entanto, na maioria dos estudos analisados, a ECP foi constatada como mais eficaz em comparação à ENV na redução de crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária. É crucial ressaltar que, apesar das diferenças observadas, ambas as técnicas de neuromodulação oferecem opções promissoras para o tratamento da epilepsia refratária e a escolha adequada dependerá da relação entre eficácia e tolerância à terapia.

REFERÊNCIAS

1. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, Schachter S, Wheless J, Doyle W, *et al.* Putting it all together: Options for intractable epilepsy: An updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. *Epilepsy Behav* 2018;88S:33-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.030>
2. Parisi V, Lundstrom BN, Kerezoudis P, Alcalá Zermeno JL, Worrell GA, Van Gompel JJ. Anterior Nucleus of the Thalamus Deep Brain Stimulation with Concomitant Vagus Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgery* 2021;89:686-94. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab253>
3. Alcalá-Zermeno JL, Gregg NM, Starnes K, Mandrekar JN, Van Gompel JJ, Miller K, *et al.* Invasive neuromodulation for epilepsy: Comparison of multiple

- approaches from a single center. *Epilepsy Behav* 2022;137:108951. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108951>
- 4.Zhu J, Wang X, Xu C, Zhang X, Qiao L, Zhang X, *et al.* Comparison of efficiency between VNS and ANT-DBS therapy in drug-resistant epilepsy: A one year follow up study. *J Clin Neurosci* 2021;90:112-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.046>
- 5.Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- 6.Park HR, Choi SJ, Joo EY, Seo DW, Hong SB, Lee JI, *et al.* The Role of Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation as an Alternative Therapy in Patients with Previously Failed Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2019;97:176-82. <https://doi.org/10.1159/000502344>
- 7.Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Guimaraes RB. Combined Neuromodulation (Vagus Nerve Stimulation and Deep Brain Stimulation) in Patients With Refractory Generalized Epilepsy: An Observational Study. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 2022;S1094-7159(22)01224-7. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.08.449>
- 8.Miron G, Strauss I, Fried I, Fahoum F. Anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy patients refractory to vagus nerve stimulation: A single center observational study. *Epilepsy Behav Rep* 2022;20:100563. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100563>
- 9.Sobstyl M, Konopko M, Sienkiewicz-Jarosz H, Kurkowska-Jastrzębska I, Nagańska E, Stapińska-Syniec A, *et al.* Clinical efficacy and safety of anterior thalamic deep brain stimulation for intractable drug resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2023;195:107199. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107199>
- 10.Bullinger KL, Alwaki A, Gross RE. Surgical Treatment of Drug-Resistant Generalized Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022;22:459-65. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01210-w>
- 11.Doddamani RS, Agrawal M, Samala R, Ramanujam B, Chandra PS, Tripathi M. Vagal Nerve Stimulation in the Management of Epilepsy - Recent Concepts. *Neurol India* 2020;68(Suppl):S259-67. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.302475>
- 12.Ryvlin P, Jehi LE. Neuromodulation for Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr* 2022;22:11-7. <https://doi.org/10.1177/15357597211065587>
- 13.Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, Sokolov A, Jehi L. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol* 2021;20:1038-47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00300-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00300-8)
- 14.Touma L, Dansereau B, Chan AY, Jetté N, Kwon CS, Braun KPJ, *et al.* Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia* 2022;63:1314-29. <https://doi.org/10.1111/epi.17243>
- 15.Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus* 2018;45:E4. <https://doi.org/10.3171/2018.4.FOCUS1872>
- 16.Caccavella VM, Giordano M, Colicchio G, Izzo A, D'Ercole M, Rapisarda A, *et al.* Palliative Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Adult Patients. A Systematic Review of the Literature and a Pooled Analysis of Outcomes. *World Neurosurg* 2022;163:132-40.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.03.058>