



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

NATHALIA LIMA MACHADO

**EFICÁCIA DA NEUROMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2024

NATHALIA LIMA MACHADO

**EFICÁCIA DA NEUROMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso.

Orientador: Prof. Dr. Frederico Luiz da Silva Figuerôa

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ser sempre bom e fiel e por saber o que é melhor para mim. Sou grata a Ele por ter conduzido e cuidado de cada etapa deste trabalho. A Ele seja dada toda a glória.

Agradeço à minha família por ser presente me dar suporte durante todo o processo, através de palavras encorajadoras e de constante oração.

Agradeço ao meu noivo Daniel por estar sempre do meu lado, me apoiando, torcendo por mim e vibrando em cada conquista.

Agradeço às minhas amigas por dividir tanto a jornada acadêmica quanto a vida pessoal. Sem elas, eu não seria ou que sou hoje.

Agradeço ao meu orientador Dr. Frederico Luiz da Silva Figuerôa pelo direcionamento e enriquecimento do trabalho.

Agradeço a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por proporcionar um ensino de excelência da área de pesquisa e o suporte indispensável dado aos alunos. Em especial, agradeço à minha tutora de Metodologia da Pesquisa, Professora Alcina Andrade, pela paciência, didática e por toda dedicação no auxílio à elaboração do meu TCC.

RESUMO

Introdução: A epilepsia refratária é caracterizada pela ausência de controle das crises epiléticas, mesmo após o uso de dois ou mais medicamentos antiepiléticos adequadamente escolhidos. Para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou que não respondem ao tratamento medicamentoso, a neuromodulação surge como uma alternativa terapêutica. Entre as técnicas de neuromodulação, destacam-se a estimulação do nervo vago (ENV), a estimulação cerebral profunda (ECP) e os sistemas de neuroestimulação responsiva (RNSs), que têm demonstrado eficácia no controle das crises. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da neuromodulação no controle das crises epiléticas refratárias. **Método:** Trata-se de uma Revisão Sistemática de literatura. Foi realizada uma busca nas bases PubMed, Cochrane e SciELO, utilizando descritores relacionados à neuromodulação e epilepsia refratária. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados publicados entre os anos 2017 e 2023, cuja avaliação da qualidade metodológica foi feita através do CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials. **Resultados:** Quatro artigos foram elegíveis para a revisão, sendo que dois avaliaram estratégias de neuroestimulação do nervo vago e dois avaliaram estratégias de neuroestimulação cerebral profunda. Em todos os estudos foi observada uma redução na frequência das crises epiléticas nos grupos submetidos às terapias de neuromodulação. Apenas um estudo discorreu sobre efeitos adversos, citando os seguintes: melhora no sono, aumento de energia, diminuição do cansaço, aumento da frequência das crises em apenas um paciente e déficit de memória. **Conclusão:** A neuromodulação representa uma alternativa viável para o controle das crises epiléticas em pacientes refratários ao tratamento farmacológico, com benefícios adicionais na qualidade de vida dos pacientes tratados. Esses achados reforçam a necessidade de mais estudos clínicos para otimizar os parâmetros de estimulação e ampliar o acesso a essas terapias.

Palavras-chave: Epilepsia refratária. Neuromodulação. Estimulação do nervo vago. Estimulação cerebral profunda. Controle de crises.

ABSTRACT

Introduction: Refractory epilepsy is characterized by the absence of seizure control, even after the use of two or more appropriately chosen antiepileptic drugs. For patients who are not candidates for surgery or who do not respond to pharmacological treatment, neuromodulation emerges as a therapeutic alternative. Among the neuromodulation techniques, vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS), and responsive neurostimulation systems (RNSs) have shown efficacy in seizure control. **Objective:** To evaluate the efficacy of neuromodulation in controlling refractory epilepsy seizures. **Method:** This is a systematic literature review. A search was conducted in the PubMed, Cochrane, and SciELO databases using descriptors related to neuromodulation and refractory epilepsy. Only randomized clinical trials published between 2017 and 2023 were included, and the quality of the methodological evaluation was performed using the CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials. **Results:** Four articles were eligible for the review, two of which evaluated vagus nerve stimulation strategies and two evaluated deep brain stimulation strategies. All studies observed a reduction in seizure frequency in the groups undergoing neuromodulation therapies. Only one study reported adverse effects, mentioning the following: improved sleep, increased energy, reduced fatigue, increased seizure frequency (in only one patient), and memory deficit. **Conclusion:** Neuromodulation represents a viable alternative for controlling seizures in patients refractory to pharmacological treatment, with additional benefits in the quality of life of treated patients. These findings underscore the need for more clinical trials to optimize stimulation parameters and expand access to these therapies.

Keywords: Refractory epilepsy. Neuromodulation. Vagus nerve stimulation. Deep brain stimulation. Seizure control.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	Definição e fisiopatologia	10
3.2	Diagnóstico	11
3.3	Tratamento medicamentoso	12
3.4	Epilepsia refratária	13
3.5	Abordagem cirúrgica	13
3.6	Dieta cetogênica	14
3.7	Neuromodulação	14
4	MÉTODO	17
4.1	Desenho de estudo	17
4.2	Estratégia de busca	17
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	18
4.4	Identificação e seleção de estudos	18
4.5	Extração de dados	18
4.6	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados	18
4.7	Análise de risco de viés	19
4.8	Aspectos éticos	19
5	RESULTADOS	20
5.1	Identificação e seleção dos artigos	20
5.2	Avaliação da qualidade metodológica	22
5.3	Análise de risco de viés	22
5.4	Características dos estudos incluídos	23
5.5	Características das amostras populacionais	24
5.6	Características da epilepsia das amostras populacionais	25
5.7	Efetividade da intervenção	26
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral na qual existe uma predisposição à geração de crises convulsivas espontâneas, definidas como a ocorrência de duas crises não provocadas, ou uma crise não provocada com alta probabilidade de recorrência.⁴ No Brasil, é calculado que a cada ano sejam identificados cerca de 340 mil novos casos de epilepsia, com uma população ativa de 1,8 milhão de pacientes com a condição, além de, pelo menos, 9 milhões de pessoas que experimentaram pelo menos uma crise epilética em algum momento de suas vidas, sendo que crianças e adolescentes são a faixas etárias mais acometidas.¹ O tratamento dessa doença é baseado principalmente no uso contínuo em longo prazo de medicamentos antiepiléticos, entretanto, entre 20% a 40% das pessoas com epilepsia não obtém melhora com a abordagem farmacológica, sendo considerados casos refratários.²

Essa doença é caracterizada pela perturbação da atividade elétrica das células nervosas, causando convulsões, e pode ser desencadeada por diversos fatores: doenças infecciosas, como neurocisticercose e meningite, trauma, como complicações periparto ou acidentes automobilísticos, acidente vascular cerebral e, ainda, causas genéticas.³

Nesse contexto, a epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes no Brasil e no mundo. Na população mundial, cerca de 70 milhões de pessoas são portadoras da doença, sendo mais prevalente em países pobres ou em desenvolvimento, como o Brasil, onde aproximadamente 2% da população tem o diagnóstico.^{1, 3, 4}

Sabe-se que a epilepsia é uma condição estigmatizante e limitante, pois dificulta a realização de diversas atividades da vida cotidiana de seus portadores. Sendo assim, o tratamento e a educação em saúde são de extrema importância para o cuidado integral dessa população. O tratamento, na maior parte dos casos, é farmacológico, porém, cerca de um terço das pessoas com epilepsia, não obtém melhora apenas com o uso de medicação, fenômeno que recebe o nome de epilepsia refratária ou resistente a fármacos.^{3, 4}

Em casos de epilepsia refratária, uma das alternativas para o tratamento da doença é a neuromodulação. O tratamento consiste em implantar dispositivos e eletrodos no corpo do paciente, os quais geram estímulos eletromagnéticos a fim de diminuir a frequência das convulsões e melhorar a resposta ao tratamento farmacológico nesses indivíduos. Dentre as opções de tratamento nesse sentido, estão as seguintes abordagens: estimulação do nervo vago (ENV), estimulação cerebral profunda (ECP) e sistemas de neuroestimulação responsivos (RNSs).²

Primeiro, tem-se que a ENV não apenas é benéfica no controle das crises epiléticas, como também melhora a qualidade de vida dos pacientes. Estudos demonstram que, tanto em pacientes que experimentam diminuição das crises convulsivas quanto em pacientes em que não há mudança, a ENV traz melhoria no estado de ânimo, nos níveis de alerta, nas habilidades verbais, na memória e no desempenho acadêmico e profissional. Entretanto, de acordo com a pesquisas, ainda não foi descoberto efeito do tratamento sobre doenças como a depressão.^{2,5}

Além disso, em relação a estimulação cerebral profunda, há também o estudo SANTE, publicado em 2015, que realizou acompanhamento a longo prazo de pacientes durante a terapia com ECP e evidenciou resultados positivos: uma redução de 40% na frequência das convulsões em um ano e de 69% em cinco anos. Além disso, não foram observados efeitos adversos significativos no estudo.²

Por fim, a neuromodulação responsiva é outra alternativa para o tratamento da epilepsia refratária, e oferece resultados positivos no controle das crises convulsivas, de maneira progressiva, ao longo dos anos, como foi demonstrado em um estudo que acompanhou pacientes por nove anos. Além disso, é uma terapia segura e com alta tolerabilidade.⁶

Fica evidente, portanto, a relevância das pesquisas feitas a respeito da abordagem terapêutica envolvendo neuromodulação em pacientes com epilepsia refratária e do constante estudo dessa temática, uma vez que ainda existem aspectos que ainda precisam ser elucidados a fim de oferecer aos pacientes a melhor estratégia de tratamento.

Por fim, a neuromodulação é uma estratégia que ainda está em constante pesquisa e evolução, visando encontrar o melhor método para diminuir a frequência de convulsões nos pacientes, juntamente com os efeitos adversos deste tratamento da epilepsia refratária. Assim, esse projeto visa sistematizar as evidências científicas acerca da eficácia desse tratamento hoje e suas repercussões, a fim de identificar o perfil mais adequado de pacientes e a melhor abordagem de tratamento de acordo com as pesquisas já realizadas sobre o tema.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da neuromodulação em pacientes com epilepsia refratária.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição e fisiopatologia

As epilepsias são um conjunto de doenças nas quais o cérebro tem uma predisposição crônica a gerar crises epiléticas recorrentes decorrentes de transtornos neurológicos. Uma crise epilética é caracterizada por manifestações temporárias de sinais ou sintomas que resultam de uma atividade neuronal excessiva ou sincronizada em uma parte do cérebro, ou em toda a sua extensão. Isso ocorre quando as redes são formadas de maneira irregular ou são perturbadas por uma alteração estrutural, infecciosa ou metabólica. As crises epiléticas podem ser focais ou generalizadas, sendo que as focais têm origem em redes neurais específicas de um hemisfério cerebral, provocando sintomas relacionados à região específica afetada. Já as crises epiléticas generalizadas afetam amplas redes neurais em ambos os hemisférios cerebrais, apresentando sinais e sintomas consistentes com o envolvimento substancial de ambas as partes do cérebro.^{7,8}

Nas crises focais, neurônios corticais e subcorticais apresenta surtos de potenciais de ação sódio-dependentes em alta frequência, desencadeados por uma alteração na condutância do cálcio. Esse fenômeno culmina na descarga de pico observada no eletroencefalograma (EEG). Durante a despolarização prolongada, surgem outros eventos excitatórios: a liberação ampliada de neurotransmissores excitatórios devido ao acúmulo pré-sináptico de Ca^{2+} , a despolarização dos neurônios adjacentes resultante do aumento de K^{+} extracelular e a ativação adicional de neurônios induzida pela despolarização dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). No decorrer desse processo, outros neurônios são envolvidos na região afetada e em locais distantes, levando à propagação da crise epilética. Com relação às crises generalizadas, sabe-se que estão relacionadas aos circuitos talamocorticais e alterações em ritmo oscilatório destes, sendo que são moduladas por aferentes colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos do tronco encefálico e de estruturas prosencefálicas basais.⁷

3.2 Diagnóstico

Em linhas gerais, para diagnosticar epilepsia, é necessária a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. Somado a isso epilepsia pode ser definida por: duas crises reflexas em intervalo maior que 24 horas; uma crise reflexa e probabilidade de pelo menos 60% de novas crises nos próximos 10 anos; diagnóstico de síndrome epilética.⁹

Clínica

É comum na prática médica a solicitação de EEG, exames de imagem e exames laboratoriais para determinar o tipo de epilepsia e o sítio de origem das crises epiléticas, por exemplo. Entretanto, uma anamnese detalhada e um exame físico completo, com ênfase no exame neurológico e psiquiátrico são suficientes para o diagnóstico. É importante diferenciar o quadro do paciente de eventos como síncope e crises não epiléticas psicogênicas, manifestações neurológicas focais súbitas, como isquemia cerebral aguda e enxaqueca.⁹

Sendo assim, é importante coletar os seguintes dados da história do paciente: ocorrência de aura, fatores precipitantes da crise, idade de início, frequência das crises e intervalos entre elas. Durante a consulta, devem ser abordados eventos pré- e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família, trauma, infecção e intoxicações.⁹

Exames complementares

O principal exame solicitado para auxiliar no diagnóstico de epilepsia é o eletroencefalograma (EEG), que fornece dados acerca do tipo e da localização das atividades neuronais anormais, além de guiar a escolha do melhor medicamento antiepilético. Também podem ser solicitados exames de imagem, como a ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de

crânio para investigar causas estruturais, principalmente em pacientes com epilepsia focal, pois lesão cerebral é um importante preditor de refratariedade à medicação nesses pacientes.⁹

3.3 Tratamento medicamentoso

As drogas antiepiléticas (DAES) são escolhidas de forma personalizada para cada paciente, levando em consideração a idade, tipo de crise ou síndrome epilética, tolerabilidade, segurança, eficácia e feitos adversos do medicamento. Os diferentes mecanismos de ação desses fármacos se resumem em bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica.^{1,9}

Os medicamentos antiepiléticos classificados como de primeira (considerados tradicionais), segunda (considerados recentes) e terceira linha (considerados novos) demonstram eficácia equivalente, sendo que os antiepiléticos mais recentes são mais favoráveis em termos de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Por outro lado, devido à sua recente introdução no mercado, os potenciais efeitos adversos associados ao uso desses medicamentos ao longo prazo ainda não são totalmente conhecidos.⁹

Os principais fármacos utilizados são: clonazepam, levetiracetam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, precursores do íon valproato, primidona, lacosamida e oxacarbazepina. Segundo a Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), em casos de epilepsia focal, os fármacos recomendados para adultos são a carbamazepina, fenitoína e ácido valproico, para crianças é a carbamazepina e para idosos a lamotrigina e a gabapentina. Além disso, se o primeiro fármaco falhar, deve-se fazer a substituição gradual por outro medicamento, priorizando a monoterapia. Se houver falha após a segunda tentativa de monoterapia, é possível tentar associação de dois fármacos.⁹

3.4 Epilepsia refratária

Uma possível definição para epilepsia resistente a medicamentos, ou epilepsia refratária, é a incapacidade de obter liberdade sustentada de convulsões após tentativas adequadas de tratamento com dois regimes de medicamentos antiepilépticos, escolhidos e utilizados de maneira apropriada, seja como tratamentos isolados ou em combinação. Ou seja, epilepsia refratária ocorre quando há persistência das convulsões e a liberdade de destas (ausência de episódios em um período de 12 meses ou intervalo de 3 meses entre episódios de convulsão) é improvável de acontecer através de tratamento com medicamentos antiepilépticos.² Outra definição para epilepsia refratária é o controle inapropriado das crises com o uso de duas ou mais drogas antiepilépticas, na dose máxima tolerada por 18 a 24 meses, ou quando existe controle das crises, mas com efeito colateral inaceitável.^{1,2}

Nesse contexto, indivíduos com epilepsia refratária enfrentam diversas consequências graves que têm grande impacto na qualidade de vida, tais como quedas e lesões resultantes, restrições na capacidade de dirigir, limitações no trabalho, perda de independência, necessidade de supervisão contínua, consultas médicas frequentes, internações hospitalares e despesas médicas significativas. Essas situações podem levar a problemas como ausência na escola, desemprego, depressão (com uma prevalência de 50-70% na epilepsia do lobo temporal) e outras condições psiquiátricas, incluindo transtorno de ansiedade generalizada e transtorno fóbico (com uma taxa de 56%), que, em situações mais graves, pode resultar em isolamento social e até mesmo pensamentos suicidas.²

3.5 Abordagem cirúrgica

A cirurgia é recomendada em casos de epilepsia refratária a medicamentos nos quais as crises são incapacitantes, e são oriundas de uma área do cérebro que pode ser removida com risco inexistente ou mínimo de gerar disfunção neurológica ou cognitiva. Entretanto, existem situações em que a abordagem cirúrgica é comprovadamente mais benéfica e prioritária em relação ao tratamento medicamentoso: epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal, hamartoma hipotalâmico, tumores glioneurais, displasias corticais focais, angioma cavernoso.⁹

3.6 Dieta cetogênica

A dieta cetogênica é utilizada como tratamento de pacientes com epilepsia refratária e tem como objetivo manter um estado de anabolismo no organismo, mimetizando os efeitos bioquímicos do jejum. É utilizada principalmente em lactentes e pré-escolares, mas pode ser indicada para pacientes até a fase adulta. A dieta é individualizada, sendo composta por triglicérides de cadeia longa, baixo teor de carboidrato e teor adequado de proteínas. Além disso, é considerada de primeira linha no tratamento de pacientes com síndrome da deficiência do transportador de GLUT-1 e na deficiência complexo piruvato- desidrogenase.⁹

3.7 Neuromodulação

A neuromodulação é uma alternativa para o tratamento de epilepsia refratária, especialmente em pacientes que não serão submetidos à intervenção cirúrgica. Esta é uma forma de terapia que emprega estímulos elétricos ou magnéticos para provocar alterações tanto de curto prazo quanto de longo prazo nos circuitos do sistema nervoso e pode ser feita de três formas: estimulação do nervo vago (ENV), estimulação cerebral profunda (ECP) e sistemas de neuroestimulação responsivos (RNSs).²

Estimulação do Nervo Vago (ENV)

A respeito da estimulação do nervo vago, tem-se foi aprovada no Brasil em 2000, para tratamento adjuvante de pacientes de qualquer idade, com epilepsia refratária focal ou generalizada há dois anos ou mais.²

A ENV consiste em qualquer técnica que estimule diretamente o nervo, podendo ser manual ou elétrica, invasiva ou não invasiva. A abordagem mais respaldada pela pesquisa científica e com ampla experiência clínica na estimulação do nervo vago envolve a inserção de eletrodos em forma de hélice que emitem estímulos

intermitentes na área cervical esquerda a partir de um dispositivo gerador implantado na parte frontal do tórax.⁵

Acredita-se que estimulação do nervo vago acione fibras que se projetam para o núcleo do trato solitário, um núcleo sensorial que se conecta ao córtex e a outras estruturas do tronco cerebral, resultando na modulação de estímulos excitatórios sobre o sistema nervoso simpático e produzindo um efeito anticonvulsivante.⁵ Assim, é calculado que um ano após o procedimento de implantação, cerca de 52,1% dos pacientes experimentam uma diminuição na frequência das crises epiléticas de, no mínimo, 50%, sendo que 2% dos pacientes apresentam efeitos adversos, como hematoma pós-operatório, infecção e paralisia das cordas vocais, rouquidão de voz, tosse e parestesias.⁵

Estimulação Cerebral Profunda (ECP)

A estimulação cerebral profunda (ECP), por sua vez, é utilizada, no Brasil, em pacientes com epilepsia refratária que usaram ENV, mas sem melhora por pelo menos dois anos. Consiste em administrar uma corrente elétrica por meio de eletrodos implantados em regiões profundas do cérebro, com o alvo geralmente sendo o núcleo anterior do tálamo, núcleo mediano do tálamo, núcleo cerebelar e outras áreas específicas.²

O mecanismo de ação da ECP ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) tenha o efeito de interromper ou inibir a atividade epileptiforme que ocorre nas redes cerebrais epileptogênicas associadas ao tálamo e ao córtex. Essa influência é exercida por meio de intervenção em pontos da rede epileptogênica, como o núcleo anterior do tálamo, que possui conexões extensas com áreas límbicas e corticais, bem como regiões envolvidas no suporte, disseminação ou desencadeamento da atividade epilética e na sua posterior supressão. Dessa forma, é possível que exista correlação entre essa abordagem terapêutica e efeitos colaterais relacionados à emoção e cognição, sendo necessários mais estudos para confirmar essas repercussões.²

Sistemas de Neuroestimulação Responsivos (RNSs)

A estimulação cerebral responsiva (RNS) é uma opção segura e eficaz de tratamento para pacientes que sofrem de epilepsia resistente a medicamentos, quando a cirurgia de remoção da área afetada não é uma escolha viável ou quando uma tentativa anterior de cirurgia não obteve sucesso.⁶

Apesar de, normalmente, agir na região cortical epiléptica, também é eficaz em estimular o tálamo em certos pacientes. Isso inclui a estimulação bem-sucedida do tálamo centromediano/ventrolateral em ambos os lados em um paciente com síndrome de Jeavons resistente a medicamentos, bem como a estimulação do núcleo anterior do tálamo direito em adulto com epilepsia generalizada de origem genética que começou na infância. Além disso, a RNS oferece informações do eletroencefalograma intracerebral que podem fornecer dados sobre a atividade epiléptica nas regiões monitoradas do paciente. A RNS pode revelar pacientes com suspeita de epilepsia bitemporal, na verdade, têm uma única zona de início de convulsões predominante, o que pode levar ao sucesso da cirurgia unilateral do lobo temporal. Ela também identifica os ciclos específicos de convulsões de cada paciente, o que poderia permitir prever convulsões, além de ser útil para estimar a resposta a longo prazo aos medicamentos após o início do tratamento.⁶

Fica evidente, portanto, a relevância das pesquisas feitas a respeito da abordagem terapêutica envolvendo neuromodulação em pacientes com epilepsia refratária e do constante estudo dessa temática, uma vez que ainda existem aspectos que ainda precisam ser elucidados a fim de oferecer aos pacientes a melhor estratégia de tratamento.

4 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que tem como objetivo principal analisar e sintetizar a literatura existente relacionada à eficácia da neuromodulação no tratamento de epilepsia refratária.

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, compreendendo uma análise de dados secundários disponíveis sobre o tema, elaborada com base nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses – PRISMA (Anexo A).

4.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas no período de março a abril de 2024, nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Cochrane e SciELO. Para otimização da busca foram utilizadas combinações e contrações de descritores estabelecidos, em inglês, baseados na estratégia PICO, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A revisão alcançou publicações escritas em inglês e português. Os termos que foram empregados para a busca se relacionam com a população de interesse e com o desfecho que se deseja estudar: (((((((((((("neuromodulation") OR "nerve stimulation") OR "vagus nerve stimulation") OR "vagal nerve stimulation") OR "deep brain stimulation") OR "responsive neurostimulation") ** AND "epilepsy") AND "refractory epilepsy") OR "drug resistant epilepsy") OR "drug refractory epilepsy") OR "medication resistant epilepsy") OR "intractable epilepsy"). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos realizados em seres humanos, publicados entre os anos de 2017 a 2023 em português e em inglês. Foram excluídos trabalhos que avaliaram a eficácia de tratamentos medicamentosos em casos de epilepsia refratária. Foram excluídos artigos que avaliaram a eficácia da neuromodulação em outros tipos de epilepsia, bem como em outras doenças.

4.4 Identificação e seleção de estudos

Os autores fizeram a leitura dos títulos e trechos de cada trabalho obtido a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão e exclusão, para então selecionar quais trabalhos serão utilizados como referências, assegurando os critérios da revisão sistemática.

4.5 Extração de dados

Os dados foram retirados e sintetizados a partir dos trabalhos selecionados para a Revisão. As características de interesse dos estudos incluíram: data de publicação, duração do estudo, número de participantes, tipo de tratamento com neuromodulação, relação entre neuromodulação e controle de crises epilépticas em pacientes com epilepsia refratária, bem como relação entre neuromodulação e melhora da resposta ao tratamento medicamentoso nesses casos, critérios diagnósticos utilizados para inclusão dos pacientes nos estudos, o protocolo utilizados pelos pesquisadores e benefícios dessa abordagem terapêutica, como redução das crises epilépticas e aumento do intervalo entre elas.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta CONSORT (Apêndice 1), a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (*check list*) e que avalia informações que

deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem ensaios clínicos. Os estudos tiveram, obrigatoriamente, que apresentar pontuação igual ou superior a 70% na sua avaliação para serem incluídos.

4.7 Análise de risco de viés

Para a analisar o risco de viés, foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool ou RoB 2.0, a qual avalia a qualidade metodológica de ensaios clínicos através de um checklist, no qual o risco de viés é classificado como alto (high), incerto (nuclear) ou baixo (low).

4.8 Aspectos éticos

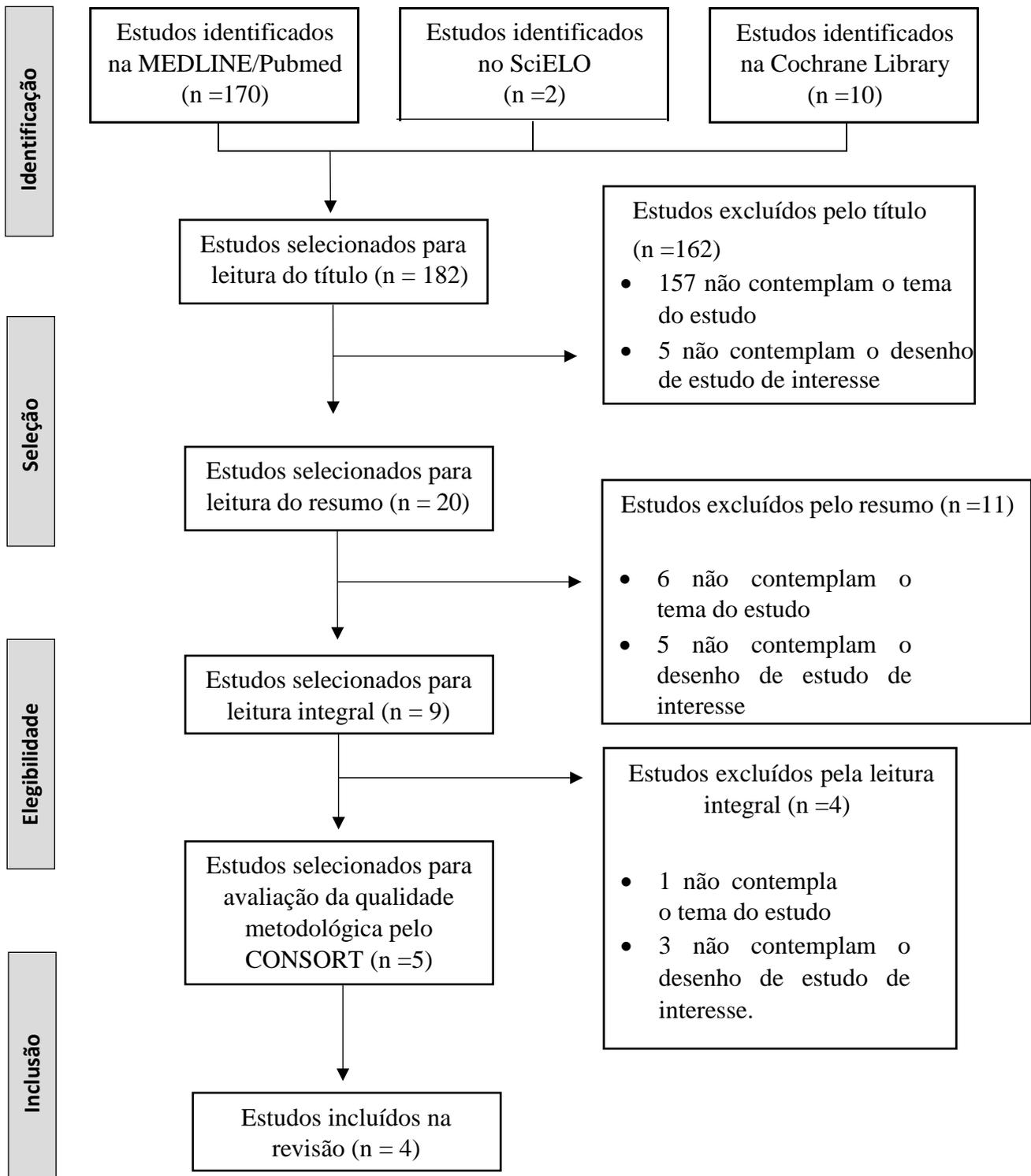
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos artigos

Por meio da pesquisa nas bases de dados, foram identificados 182 estudos (170 no MEDLINE/Pubmed, 2 no SciELO e 10 na Cochrane Library), dos quais nenhum era duplicata. Não foram encontrados artigos elegíveis por busca manual. Após a leitura dos títulos, 162 artigos foram excluídos, 157 não contemplavam o tema do estudo e 5 não contemplavam o desenho de estudo. Portanto, 20 artigos foram selecionados para leitura dos resumos, dos quais 11 foram excluídos, 6 não contemplavam o tema e 5 não eram ensaios clínicos randomizados. Assim, 9 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 4 foram excluídos, 1 não possuía enfoque no protocolo de neuromodulação de interesse nessa revisão e 3 eram estudos retrospectivos. Ao final do processo de seleção, 5 estudos foram selecionados para avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta CONSORT e, dentre eles, 4 obtiveram pontuação igual ou maior do que 70%, sendo incluídos nessa revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos *PRISMA*



5.2 Avaliação da qualidade metodológica

Os artigos foram avaliados com base nos 25 critérios presentes na ferramenta CONSORT. Para cada tópico cumprido, foi atribuído nota 1; para cada critério parcialmente cumprido foi atribuído nota entre 0,25 e 0,75 e para cada critério que não foi cumprido foi atribuído nota zero. Ao final da aplicação do CONSORT, o estudo de Bagic A. et al (2023)¹⁰ foi o que obteve a maior pontuação (84%), seguido de Herrman H. et al. (2018)¹¹ (80%), Cukiert A. et al. (2017)¹² (72%) e Yang H. et al. (2023)¹³ (70%).

5.3 Análise de risco de viés

Para realizar a análise do risco de viés doas artigos selecionados, foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool ou RoB 2.0, que é dividida em cinco aspectos de análise de estudos. Para cada aspecto, os artigos foram classificados alto (cor vermelha), moderado (cor amarela) e baixo risco de viés (cor verde).

Gráfico 1. Análise de risco de viés

	Processos de randomização	Desvios das intervenções	Dados de defeitos ausentes	Medida do desfecho	Seleção do dado relatado
Cukiert A. et al. ¹²	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Herrman H. et al. ¹¹	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Bagic A. et al. ¹⁰	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Yang H. et al. ¹³	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde

5.4 Características dos estudos incluídos

Foram selecionados quatro estudos para a revisão sistemática, sendo que todos são ensaios clínicos randomizados. Os estudos foram realizados nos seguintes países: Brasil, Noruega, Estados Unidos (EUA) e China. Todos os artigos foram publicados entre 2017 e 2023. A duração dos estudos variou de 3 a 12 meses. Não foram encontrados estudos que abordassem sistemas de neuroestimulação responsivos (RNSs), (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos estudo selecionados

Estudo	Local do estudo	Duração do estudo (meses)	Desenho de estudo	Tamanho amostral (pacientes)	CONSORT %
Cukiert A. et al. (2017)¹²	Brasil	11 meses	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	16	72%
Herrman H. et al. (2018)¹¹	Noruega	12 meses	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	18	80%
Bagic A. et al. (2023)¹⁰	Estados Unidos	3 meses	Ensaio Clínico Randomizado	57	84%
Yang H. et al. (2023)¹³	China	7 meses	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	112	70%

5.5 Características das amostras populacionais

Nos estudos analisados, foram selecionados pacientes portadores de epilepsia refratária ao uso de medicamentos. O tamanho amostral variou entre 16 e 150 pacientes, totalizando 203 pacientes incluídos nessa revisão. A idade variou entre 14 e 66 anos, e o sexo mais frequente foi o feminino em 3 dos 4 estudos (Tabela 3). No geral, os pacientes incluídos nos estudos cumpriam os seguintes critérios: ser portador de epilepsia refratária ao uso de, pelo menos, três medicamentos; não ser candidato à intervenção cirúrgica; não ter mudança na dose das medicações de uso habitual antes e durante o tratamento.

Tabela 2. Características das amostras

Estudo	Tamanho amostral (pacientes)	Intervalo de idade (anos)	Sexo masculino n (%)
Cukiert A. et al. (2017) ¹²	16	14 – 55	5 (31,3%)
Herrman H. et al. (2018) ¹¹	18	18 – 52	7 (38%)
Bagic A. et al. (2023) ¹⁰	57	14 – 66	25 (40,3%)
Yang H. et al. (2023) ¹³	112	18 – 65	62 (55,4%)

5.6 Características da epilepsia das amostras populacionais

Os pacientes incluídos nos estudos eram portadores de epilepsia refratária do lobo temporal, em Cukiert A. et al.¹², e focal em Herrman H. et al.¹¹ e Bagic A. et al.¹⁰. O estudo conduzido por Cukiert A. et al. avaliou a frequência de crises focais conscientes (FAS) e de crises focais com comprometimento da consciência (FIAS), enquanto o estudo de Herrman H. et al.¹¹ incluiu FIAS e crises tônico-clônicas bilaterais focais (FBTC).

Tabela 3. Perfil epiléptico das amostras

Estudo	Tipo de epilepsia	Duração da epilepsia (anos)	Frequência mensal de crises convulsivas antes do estudo	Pacientes sem cirurgia cerebral prévia n (%)
Cukiert A. et al. (2017) ¹²	Epilepsia refratária do lobo temporal	5 - 49	4 – 30	-
Herrman H. et al. (2018) ¹¹	Epilepsia focal	-	53,1 em média	8 (44,4%)
Bagic A. et al. (2023) ¹⁰	Epilepsia focal	-	-	45 (72,6%)
Yang H. et al. (2023) ¹³	-	4,84 - 27,21	9,91 - 44,26	-

5.7 Efetividade da intervenção

No estudo de Cukiert et al.¹², pacientes foram considerados responsivos ao tratamento com ECP no hipocampo se apresentassem redução maior que 50% na frequência mensal de crises convulsivas. Ao final do estudo, dentre os pacientes do grupo ativo (n=8), 7 foram responsivos ao tratamento, sendo que, destes, 4 se tornaram livres de crises (“seizure free”). Além disso, nesse estudo, crises focais conscientes (FAS) se mostraram mais refratárias do que crises focais com comprometimento da consciência (FIAS) com relação a essa estratégia de neuromodulação. O estudo de Herrman H. et al.¹¹ evidenciou que, ao final do tratamento, nenhum paciente ficou livre de crises convulsivas e que apenas um paciente teve redução da frequência mensal das crises acima de 50%. Somado a isso, os efeitos adversos relatados pelos pacientes do grupo ativo desse estudo, são: melhora no sono, aumento de energia, diminuição do cansaço, aumento da frequência das crises (apenas um paciente) e déficit de memória. No estudo de Yang H. et al.¹³, foram considerados responsivos ao tratamento pacientes que tivessem redução igual ou acima de 50% da frequência de crises. Nesse sentido, foi observado que a porcentagem de pacientes responsivos no grupo ativo foi de 44,7%, enquanto que, no grupo controle, a porcentagem foi de apenas 16,7%. O estudo de Bagic A. et al.¹⁰, por sua vez, teve como objetivo definir o melhor protocolo de titulação de ENV para atingir uma “dose alvo” de 1.5 mA na corrente de saída, em 500us, com frequência de 20Hz, ao final de 12 semanas. Para isso, a amostra foi dividida em três grupos que foram submetidos a três protocolos de titulação diferentes. Assim, foi concluído que o protocolo que apresentou melhores resultados, foi aquele que, quando comparado com a dose de interesse, apenas diferia quanto a corrente de saída no início (0,25mA), a qual foi sendo aumentada até atingir o alvo. Isso porque 81,8% dos pacientes desse grupo atingiu a dose alvo no tempo determinado (12 semanas). Além disso, durante esse estudo, 25 pacientes apresentaram efeitos adversos.

Tabela 4. Desfechos dos estudos

Estudo	Tratamento analisado	Protocolo utilizado	Diminuição da frequência das crises ao final do estudo n (%)		Efeitos adversos n (%)	
			Ativos	Controle	Ativos	Controle
Cukiert A. et al. (2017)¹²	Estimulação Cerebral Profunda (ECP) do Hipocampo	Duração: 300 us; Frequência: 130 Hz Intensidade final: 2V	7 (87,5%)	0,0 (0%)	-	-
Herrman H. et al. (2018)¹¹	Estimulação Cerebral Profunda (ECP) do Núcleo Anterior do Tálamo	Eletrodos bilaterais; Estímulos cíclicos; Duração: 90 us Frequência: 150 Hz Intensidade: 5V;	3 (37,5%)	3 (30%)	4 (50%)	4 (40%)
Bagic A. et al. (2023)¹⁰	Estimulação do Nervo Vago (ENV)	Dose alvo: 1.5mA Duração: 500us Frequência: 20Hz Período: 12 semanas	-	-	25 (40,3%)	
Yang H. et al. (2023)¹³	Estimulação Auricular Transcutânea do Nervo Vago (ENV)	Ativos Duração: 250 us Frequência: 25Hz Controle Frequência: 1Hz	-	-	10 (11,4%)	9 (19,6%)

6 DISCUSSÃO

Nessa revisão, a Estimulação do Nervo Vago (ENV) mostrou resultados encorajadores. No estudo de Yang H. et al.¹³, um número significativo que pacientes tratados com ENV auricular transcutânea apresentaram uma redução de mais de 50% na frequência das crises, destacando a eficácia da. Além disso, os efeitos adversos observados foram mínimos e bem tolerados pelos pacientes, o que reforça a segurança dessa abordagem terapêutica. Além disso, o estudo de Bagic A. et al.¹⁰ revelou que a maioria dos pacientes submetidos à titulação ideal da ENV atingiram a dose alvo de estimulação em 12 semanas, com poucos efeitos colaterais relatados, mostrando que o ajuste cuidadoso dos parâmetros de estimulação pode maximizar os benefícios clínicos do tratamento.

Sob essa perspectiva, o mecanismo de ação da ENV é fundamental para a compreensão de seus benefícios. Dessa forma, de acordo com Pérez-Carbonell et al.¹⁴, a ENV funciona por meio da modulação das fibras aferentes do nervo vago, que transmitem sinais para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral. Isso desencadeia efeitos em várias regiões cerebrais, como o locus ceruleus e o sistema talamocortical, resultando na liberação de neurotransmissores, como norepinefrina e serotonina, que são cruciais para a redução da excitabilidade neuronal. Além disso, a ENV promove um aumento dos níveis de GABA, um neurotransmissor inibitório, e a redução de aspartato, um aminoácido excitatório, ajudando a controlar a atividade elétrica cerebral. Esses efeitos combinados explicam o desempenho da ENV na redução da frequência e propagação das crises epilêpticas, demonstrados nessa revisão, além de sua ação duradoura e progressiva na melhora dos pacientes.¹⁴

Outrossim, no estudo de Martorell-Llobregat et al.¹⁵, 57,15% dos 70 pacientes incluídos apresentaram uma redução de mais de 50% na frequência das crises após ENV, com melhorias adicionais na duração e severidade das crises, além de uma redução na medicação em 66% dos casos e melhora na qualidade de vida em 93% dos pacientes. Esses achados se assemelham aos de Yang et al.¹³, que também relataram uma redução superior a 50% nas crises em muitos pacientes tratados com ENV auricular transcutânea, e com os de Bagic et al.¹⁰, que mostraram que a maioria dos pacientes alcançou uma redução de cerca de 40% nas crises após a titulação

ideal da ENV. Ambos os estudos também destacaram a baixa incidência de efeitos adversos, reforçando a segurança e eficácia da ENV em diferentes modalidades e grupos de pacientes. Sendo assim, é possível observar uma consistência nos resultados sobre a eficácia da estimulação do nervo vago (ENV) em pacientes com epilepsia refratária.

Com relação à Estimulação Cerebral Profunda (ECP), os estudos revisados também apresentaram resultados robustos. No estudo de Cukiert A. et al.¹² a quase totalidade de pacientes submetidos à estimulação do hipocampo com ECP apresentou uma redução superior a 50% na frequência das crises, sendo que metade desses pacientes ficou completamente livre de convulsões. Outro estudo relevante sobre ECP incluído nessa revisão foi conduzido por Herrman H. et al.¹¹, que investigou a estimulação do núcleo anterior do tálamo. Embora nenhum paciente tenha alcançado a liberdade completa de crises, alguns participantes experimentaram uma redução superior a 50% na frequência das crises. Nesse estudo, efeitos positivos foram observados na qualidade do sono e nos níveis de energia dos pacientes, sugerindo que a ECP não apenas controla as crises, mas também impacta de forma positiva outros aspectos da vida dos pacientes. Os resultados observados são particularmente significativos, dado o perfil resistente desses pacientes a tratamentos farmacológicos convencionais.

Nesse viés, o estudo de Herrman H. et al.¹¹ evidenciou uma redução na frequência de crises epiléticas em 37,5% dos pacientes submetidos a ECP do Núcleo Anterior do Tálamo. De maneira similar, o estudo Peltola et al.¹⁶ analisou um total de 191 pacientes, oriundos de diversos centros, e mostrou uma redução das crises em 33,1% das pessoas acompanhadas por dois anos. Entretanto, o estudo de Herrman H. et al.¹¹ não demonstrou um efeito progressivo com o tempo, o que configura uma diferença notável em relação ao estudo de Peltola et al.¹⁶, que relatou uma melhora progressiva ao longo dos anos, uma vez que, após cinco anos, 53,2% dos pacientes apresentaram redução maior ou igual a 50% na frequência das crises. Isso pode ser explicado pela diferença da duração do acompanhamento, a qual foi muito mais curta no estudo de Herrman H. et al.¹¹ (12 meses) em comparação com o estudo de Peltola et al.¹⁶ (cinco anos). Outro fator relevante é a severidade das epilepsias tratadas. No estudo de Herrman H. et al.¹¹, os pacientes provavelmente tinham epilepsias mais graves e resistentes, uma vez que 30% já haviam se submetido a cirurgias ressectivas

e tentado a estimulação do nervo vago (VNS), com uma média de 13 medicamentos antiepilépticos experimentados. Em contraste, o estudo de Peltola et al.¹⁶ incluiu uma amostra mais heterogênea, pois seus pacientes eram de diferentes centros e possivelmente menos refratários.

Também é importante considerar as características individuais dos pacientes, incluindo a comorbidade psiquiátrica e o comprometimento cognitivo, que podem influenciar a resposta ao DBS. No estudo de Peltola et al.¹⁶, pacientes sem comprometimento cognitivo mostraram melhores resultados, sugerindo que a seleção de pacientes é um fator crítico para o sucesso da DBS.

Ademais, no estudo de Curkiet A. et al.¹² avaliou a ECP do hipotálamo, e também observou resultados positivos no que tange a redução da frequência das crises no grupo ativo do estudo. Nesse sentido, segundo Han et al.¹⁷, esse tipo de tratamento é viável para pacientes nos quais o foco da crise convulsiva se localiza em áreas que não podem ser ressecadas cirurgicamente ou quando os focos convulsivos são bilaterais, dificultando a cirurgia convencional. A eficácia dessa abordagem pode ser atribuída a diferentes mecanismos, sendo que um dos mais aceitos é que a estimulação cria uma "lesão funcional reversível", inibindo o foco epileptogênico e, simultaneamente, modulando a conectividade entre regiões cerebrais envolvidas na propagação das crises. Além disso, a estimulação de alta frequência (a partir de 130 Hz, que foi a utilizada no estudo incluído nessa revisão) tem mostrado um efeito desincronizador, interrompendo a atividade neuronal anormal responsável pelas crises epiléticas.¹⁷

A respeito das limitações dessa revisão, a quantidade restrita de estudos que atenderam aos critérios de inclusão foi um aspecto importante a ser pontuado, uma vez que é um possível limitador da generalização dos resultados obtidos. Além disso, a heterogeneidade entre os estudos analisados, especialmente no que diz respeito aos parâmetros de neuromodulação, aos tipos de epilepsia e às características dos pacientes, dificultou a comparação direta entre os achados. Outrossim, a ausência de estudos mais recentes sobre os Sistemas de Estimulação Responsiva (RNS), também reduziu a capacidade de analisar o potencial dessa intervenção. Por fim, os estudos apresentaram amostras pequenas e, em sua maioria, tempo de seguimento curto, o

que restringe a avaliação dos efeitos a longo prazo e a generalização dos resultados para diferentes populações de pacientes e, conseqüentemente, a aplicabilidade dos tratamentos estudados. Essas limitações evidenciam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados e controlados com amostras maiores e seguimentos mais extensos para validar os achados e melhorar a compreensão da eficácia das técnicas de neuromodulação.

Entretanto, apesar dessas dificuldades, a revisão apresentou resultados robustos, uma vez que os resultados destacam a eficácia das técnicas de neuromodulação no tratamento de pacientes com epilepsia refratária. Isso corrobora com as hipóteses levantadas na introdução de que essas abordagens são alternativas viáveis para pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico convencional e que não são candidatos para a intervenção cirúrgica. As evidências extraídas dos estudos incluídos indicam reduções significativas na frequência de crises e ainda benefícios associados à qualidade de vida.

7 CONCLUSÃO

Ao final dessa revisão, foi possível concluir que:

- A neuromodulação, tanto através da estimulação cerebral profunda quanto da estimulação do nervo vago é eficaz no controle de crises epiléticas em pacientes com epilepsia refratária.
- O tratamento com neuromodulação foi eficaz em pacientes com epilepsia focal ou do lobo temporal, que não responderam a pelo menos dois medicamentos antiepiléticos. Pacientes que não eram candidatos à cirurgia ressectiva ou que tinham histórico de múltiplos tratamentos farmacológicos falhos mostraram-se os mais indicados para o uso de neuromodulação.
- Em relação ao protocolo de neuromodulação, os estudos revisados indicam que a estimulação do nervo vago (ENV) apresenta uma titulação ideal que deve ser ajustada ao longo do tempo para alcançar uma dose alvo, maximizando os benefícios clínicos e minimizando os efeitos adversos. Já a estimulação cerebral profunda (ECP) mostrou-se eficaz, especialmente quando aplicada em áreas específicas do cérebro como o núcleo anterior do tálamo e o hipocampo.
- A neuromodulação trouxe benefícios adicionais, como melhora no humor, qualidade do sono e nos níveis de energia dos pacientes, mostrando um impacto positivo na qualidade de vida, mesmo em pacientes que não obtiveram controle completo das crises.

REFERÊNCIAS

1. COSTA, Lílian Lúcia de Oliveira; BRANDÃO, Erayne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcio de Brito Marinho. Atualização em epilepsia: Revisão de literatura. Rev Med (Internet), São Paulo, v. 99(2), p. 170-181, mar. 2020 DOI: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181>.
2. TERRA, V. C. et al. Neuromodulação na epilepsia refratária: consenso dos especialistas brasileiros. Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Internet), vol. 74, n. 12, pág. 1031-1034, dezembro, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/sFsHZPH8nXYrw6JptrJrhtB/?lang=en#> . Acesso em: 13 set. 2023.
3. GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL. COMISSÃO PERMANENTE DE PROTOCOLOS DE ATENÇÃO À SAÚDE. Atendimento ao paciente com Epilepsia. Protocolo de Atenção à Saúde (Internet), [s. l.], 2016. Disponível em < <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Atendimento+ao+Paciente+com+Epilepsia.pdf/aa1ba69c-abd4-b174-ec41-bfede3c6dea5?t=1648644786022>> Acesso em: 29 set. 2023.
4. LÖSCHER, Wolfgang *et al.* Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. PHARMACOLOGICAL REVIEWS (Internet), [s. l.], jul. 2020 Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>. Acesso em: 13 set. 2023.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Estimulação do nervo vago com dispositivo implantável para epilepsia. Relatório de Recomendação (Internet), 2017. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Estimula%C3%A7%C3%A3o_nervo_vago_Epilepsia_CP_53_2017.pdf. Acesso em: 13 set. 2023.
6. RYVLIN, Philippe; JEHI, Lara E. Neuromodulation for Refractory Epilepsy. Epilepsy Currents 2022 (Internet), Lausanne, Switzerland, v. 22, p. 11-17, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/15357597211065587>.
7. GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. Goldman-Cecil: Medicina. 26ª Ed. Rio de Janeiro, GEN – Grupo Editorial Nacional S.A. Selo Editora Guanabara Koogan Ltda., 2022.
8. FALCO-WALTER, Jessica. Epilepsy: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Seminars in Neurology, Palo Alto (Internet), California, v. 40, p. 617-623, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155183/>.> Acesso em: 13 set. 2023.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Relatório de Recomendação, Brasília – DF, mar. 2019. Disponível em: http://antigoconitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em: 4 out. 2023.
10. BAGIC, Anto I.; VERNER, Ryan; AFRA, Pegah; BENBADIS, Selim; ASCEND Study Group. ASCEND: A randomized controlled trial of titration strategies for vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. Epilepsy & Behavior (Internet), [s.l.], v.

145, p. 109333, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109333>. Acesso em: 6 jun. 2024.

11. HERRMAN, Helle et al. Anterior thalamic deep brain stimulation in refractory epilepsy: A randomized, double-blinded study. *Acta Neurologica Scandinavica* (Internet), v. 139, p. 294-304, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.13047>. Acesso em: 6 jun. 2024.

12. CUKIER, Arthur et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: A prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia* (Internet), v. 58, n. 10, p. 1728-1733, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13860>. Acesso em: 6 jun. 2024.

13. YANG, Huajun et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Neurotherapeutics* (Internet), v. 20, p. 870–880, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01353-9>. Acesso em: 6 jun. 2024.

14. PÉREZ-CARBONELL L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol*(Internet), 2019 Dec 31;1-10. DOI:10.1136/practneurol-2019-002210.

15. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, Moreno-López P. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurologia*. 2022;37(6):450-458. DOI:10.1016/j.nrleng.2019.04.004.

16. PELTOLA, J. Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology* (Internet), v. 100, p. e1852-e1865, 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206887. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/100/18/e1852>. Acesso em: 02 out. 2024.

17. Han C-L, Hu W, Stead M, Zhang T, Zhang J-G, Worrell GA, et al. Electrical stimulation of hippocampus for the treatment of refractory temporal lobe epilepsy. *Brain Res Bull*. 2014;109:13-21. DOI:10.1016/j.brainresbull.2014.08.007.

Apêndice 1. Checklist de avaliação metodológica dos estudos pelo CONSORT.

Pontuação	Cukiert A. et al. (2017) ¹²	Herrman H. et al. (2018) ¹¹	Bagic A. et al. (2023) ¹⁰	Yang H. et al. (2023) ¹³
1. Título e resumo	1,0	1,0	1,0	1,0
2. Fundamentação e objetivos	1,0	1,0	1,0	1,0
3. Desenho do estudo	0,5	1,0	0,5	1,0
4. Participantes	0,5	1,0	0,75	1,0
5. Intervenções	1,0	0,75	1,0	1,0
6. Desfechos	0,75	0,75	1,0	1,0
7. Tamanho da amostra	0,0	0,75	1,0	1,0
8. Geração da sequência	0,5	0,75	1,0	0,0
9. Mecanismo de alocação	1,0	1,0	1,0	0,0
10. Implementação	0,25	1,0	0,5	0,0
11. Cegamento	0,5	0,0	0,0	0,0
12. Métodos estatísticos	0,5	0,5	1,0	0,50
13. Fluxo de participantes	1,0	0,5	1,0	1,0
14. Recrutamento	1,0	0,5	1,0	1,0
15. Dados de base	1,0	1,0	1,0	1,0
16. Números analisados	1,0	1,0	1,0	1,0
17. Desfechos e estimativa	0,75	0,0	0,5	1,0
18. Análises auxiliares	0,5	0,5	1,0	0,0
19. Danos	1,0	1,0	1,0	1,0
20. Limitações	1,0	1,0	0,75	0,0
21. Generalização	0,25	1,0	0,50	0,25
22. Interpretação	1,0	1,0	0,5	0,75
23. Registro	1,0	1,0	1,0	1,0
24. Protocolo	1,0	1,0	1,0	1,0
25. Fomento	0,0	1,0	1,0	1,0
Total	18 (72%)	20 (80%)	21 (84%)	17,5 (70%)