

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

TATIANA VON HERTWIG FERNANDES DE OLIVEIRA

**O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO VAGAL ELÉTRICA NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

DISSERTAÇÃO

Curitiba
2016

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

TATIANA VON HERTWIG FERNANDES DE OLIVEIRA

**O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO VAGAL ELÉTRICA NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Dissertação apresentada à Universidade Tecnológica Federal do Paraná para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Sergio Leandro Stebel

Co-orientador: Prof. Dr. Júlio Bassan

Curitiba

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

O48p
2016

Oliveira, Tatiana von Hertwig Fernandes de
O papel da estimulação vagal elétrica no tratamento de
pacientes com epilepsia refratária / Tatiana von Hertwig
Fernandes de Oliveira.-- 2016.
110 f.: il.; 30 cm

Texto em português, com resumo em inglês.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica
Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Biomédica, Curitiba, 2016.
Bibliografia: f. 77-87.

1. Estimulação elétrica. 2. Nervo vago. 3. Epilepsia
refratária - Terapia - Métodos. 4. Pacientes - Tratamento.
5. Métodos de simulação. 6. Engenharia biomédica -
Dissertações. I. Stebel, Sérgio Leandro, orient. II. Bassan,
Júlio Cesar, coorient. III. Universidade Tecnológica Federal
do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica.
IV. Título.

CDD: Ed. 22 -- 610.28

Biblioteca Central da UTFPR, Câmpus Curitiba

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ



Campus Curitiba



Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Título da Dissertação Nº 053

**“O papel da estimulação vagal elétrica no
tratamento de pacientes com epilepsia refratária”**

por

Tatiana Von Hertwig Fernandes de Oliveira

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Engenharia Biomédica.

LINHA DE PESQUISA: Engenharia Clínica e Gestão.

Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS (M.Sc.)** – Área de Concentração: Física Médica, pelo **Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB)**, – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (**UTFPR**), *Campus Curitiba*, às **14h00min** do dia **07 de março de 2016**. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos professores:

Prof. Sérgio Leandro Stebel, Dr.
(Presidente – UTFPR)

Prof. Alexandre Novicki Francisco, MSc.
(PUCPR)

Profª. Camila Maciel de Oliveira, Drª.
(UFPR)

Prof. Bertoldo Schneider Junior, Dr.
(UTFPR)

Prof. João Antonio Palma Setti, Dr.
(UTFPR)

Visto da coordenação:

Profª. Leandra Ulbricht., Drª.
(Coordenadora do PPGEB)

Aos meus pais, exemplos de dedicação, força e determinação, sempre ao meu lado para confortar e apoiar com amor e carinho.

À minha irmã, que sempre me incentivou e se destacou no desempenho acadêmico.

Ao meu esposo, exemplo de amor, caráter e persistência, que sempre permaneceu ao meu lado e acreditou no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Certamente esta seção é pequena para comportar a lista de todos que, de uma forma ou outra, contribuíram para esta importante jornada e, caso não estejam aqui nominadas, antecipadamente peço sinceras desculpas e espero que tenham ciência do imenso valor de suas contribuições e da minha eterna gratidão.

Ao Professor Dr. Sergio Leandro Stebel, pela paciência, orientação e ensinamento durante todo o caminho percorrido.

Ao Professor Dr. Júlio Bassan, pelo apoio, atenção e educação em todos os momentos de necessidade.

Ao Professor Dr. Vicente Machado Neto, por desvendar os mistérios da estatística, antes por mim desconhecidos.

Ao médico Thiago Teixeira, pela dedicação e disponibilidade durante a coleta dos dados, seu apoio foi de notável valia para o desenvolvimento deste projeto.

Por fim, um especial agradecimento a todos os pacientes e responsáveis que participaram deste estudo, e aos meus familiares pela compreensão e apoio, sem vocês nada disto seria possível.

RESUMO

DE OLIVEIRA, Tatiana H.F. O papel da estimulação vagal elétrica no tratamento de pacientes com epilepsia refratária. 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2016.

A estimulação elétrica vagal (VNS) é uma terapia adjuvante utilizada no tratamento de pacientes com epilepsia refratária que não são candidatos à cirurgia ressectiva ou que apresentam resultados limitados após procedimentos cirúrgicos. Atualmente, há evidência suficiente para corroborar seu uso em pacientes com epilepsia focal ou outros tipos de crises epiléticas. Com o intuito de estudar um método para otimizar a terapia através da redução do consumo da bateria do sistema, este projeto teve como objetivo propor uma alteração no protocolo de estimulação já existente, com alteração da frequência de 30 Hz para 20 Hz, através da avaliação de duas variáveis principais: crises convulsivas e efeitos colaterais. A análise prospectiva e duplo-cega consistiu na avaliação por 3 meses de 6 pacientes já submetidos ao implante do VNS, seguida de alteração do parâmetro e continuidade do seguimento por mais 1 mês. Os resultados revelaram que, com a estimulação a 20 Hz, houve 68% de redução da incidência de crises ($p = 0,054$) assim como baixa incidência de efeitos colaterais (apenas 1 dos 6 pacientes). Por conseguinte, este estudo foi um projeto piloto de curto seguimento, que demonstrou a possibilidade de redução da frequência de estimulação para 20 Hz sem comprometimento da eficácia da terapia ou aumento da taxa de complicações, com consequente aumento da sobrevida do sistema.

Palavras-chave: Estimulação de nervo vago. Estimulação vagal. VNS. Epilepsia refratária.

ABSTRACT

DE OLIVEIRA, Tatiana H.F. The role of electrical vagus nerve stimulation in the treatment of patients with refractory epilepsy. 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2016.

Vagus nerve stimulation (VNS) is an adjunctive therapy used to treat patients with refractory epilepsy who are not candidates for resective surgery or have poor results after surgical procedures. There is sufficient evidence nowadays to support its use in patients with focal epilepsy and other seizure types. In order to investigate an approach to optimize therapy and reduce battery consumption, this project aimed at proposing an amendment to the current stimulation protocol, altering it from 30 Hz to 20 Hz, through assessment of two variables: seizures and adverse events. The prospective and double-blind analysis consisted of a 3 month evaluation of 6 patients that had already been implanted with the VNS system, followed by parameter adjustment and follow-up for another month. The results revealed that, with 20 Hz stimulation, there was 68% reduction in seizures ($p = 0,054$), as well as low incidence of adverse events (only 1 of 6 patients). Therefore, this study was a pilot project with short-term follow-up that indicates the possibility of reducing frequency stimulation to 20 Hz without compromising therapy efficacy and without any increase in complication rates, which could further increase battery life expectancy.

Keywords: Vagal nerve stimulation. Vagus Stimulation. VNS. Refractory epilepsy.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: INCIDÊNCIA DE CRISES CONVULSIVAS NOS DOIS PERÍODOS EM QUE OS QUESTIONÁRIOS FORAM APLICADOS	60
GRÁFICO 2: DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE CRISE NOS PERÍODOS PRÉ (A) E PÓS (B) AVALIAÇÃO	60
GRÁFICO 3: INCIDÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS NOS DOIS PERÍODOS EM QUE OS QUESTIONÁRIOS FORAM APLICADOS	61
GRÁFICO 4: TESTES DE NORMALIDADE DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARA A ESTIMULAÇÃO A 30 HZ	62
GRÁFICO 5: TESTES DE NORMALIDADE DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARA A ESTIMULAÇÃO A 20 HZ	62
GRÁFICO 6: HISTOGRAMA DAS DISTRIBUIÇÕES DO NÚMERO TOTAL DE CRISES COM ESTIMULAÇÕES A 30 HZ E A 20 HZ.....	63
GRÁFICO 7: TESTES DE NORMALIDADE DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARCIAIS PARA A ESTIMULAÇÃO A 30 HZ.....	64
GRÁFICO 8: TESTES DE NORMALIDADE DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARCIAIS PARA A ESTIMULAÇÃO A 20 HZ.....	65
GRÁFICO 9: HISTOGRAMA DAS DISTRIBUIÇÕES DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARCIAIS COM ESTIMULAÇÕES A 30 HZ E A 20 HZ.....	66
GRÁFICO 10: TESTE DE NORMALIDADE DE ANDERSON DARLING DO NÚMERO TOTAL DE CRISES DE QUEDA COM ESTIMULAÇÃO A 20 HZ.....	67

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: DIAGRAMA DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO MANEJO DA EPILEPSIA REFRACTÁRIA	29
FIGURA 2: ELETRODO E GERADOR DE PULSO DO SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA VAGAL	33
FIGURA 3: IMPLANTE DE ELETRODO PARA A ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA VAGAL, COM VISUALIZAÇÃO DA ARTÉRIA CARÓTIDA POSICIONADA MEDIALMENTE E DA VEIA JUGULAR POSICIONADA LATERALMENTE	34
FIGURA 4: DIAGRAMA DOS PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO DO VNS.....	35
FIGURA 5: FERRAMENTA UTILIZADA PARA AJUSTE DOS PARÂMETROS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA VAGAL ATRAVÉS DE TELEMETRIA	35
FIGURA 6: MAGNETO UTILIZADO PARA A ATIVAÇÃO IMEDIATA DO SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA VAGAL	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS DE ACORDO COM LOCALIZAÇÃO E ETIOLOGIA*	28
TABELA 2: SUGESTÃO DE AJUSTES NOS PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO EM CONSULTAS SUBSEQUENTES	38
TABELA 3: CICLO DE FUNCIONAMENTO PARA VÁRIOS PARÂMETROS.....	38
TABELA 4: CLASSE DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O DESENHO DO ESTUDO (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE).....	41
TABELA 5: SUMÁRIO DA EVIDÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO VAGAL ELÉTRICA DE ALTA FREQUÊNCIA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFROTÁRIA	46
TABELA 6: CRONOGRAMA DAS FASES APRESENTADAS	56
TABELA 7: TESTE T-PAREADO DO NÚMERO TOTAL DE CRISES COM ESTIMULAÇÕES A 30 HZ E 20 HZ.....	63
TABELA 8: TESTE T-PAREADO DO NÚMERO TOTAL DE CRISES PARCIAIS COM ESTIMULAÇÕES A 30 HZ E 20 HZ.....	66
TABELA 9: TESTE T-PAREADO DO NÚMERO TOTAL DE CRISES DE QUEDA COM ESTIMULAÇÕES A 30 HZ E 20 HZ.....	67

LISTA DE ABREVIACOES

Hz	Hertz
mA	miliampère
ON	ligado
OFF	desligado
s	segundos
μ s	microsegundos

LISTA DE SIGLAS

AC	Antes de Cristo
AED	Antiepileptic Drug
DC	Depois de Cristo
EUA	Estados Unidos da América
ILAE	International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra Epilepsia)
QOL	Quality of Life (Qualidade de Vida)
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy (Morte Súbita em Epilepsia)
VNS	Vagal Nerve Stimulation (Estimulação de Nervo Vago)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
2 O NERVO VAGO E OS PRINCÍPIOS DE SUA ESTIMULAÇÃO	31
2.1 ANATOMIA DO NERVO VAGO	31
2.2 MECANISMO DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO VAGAL	32
2.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	33
2.4 PARÂMETROS DA ESTIMULAÇÃO VAGAL	34
2.5 ASPECTOS HISTÓRICOS	39
2.6 EFICÁCIA DA TÉCNICA	43
2.7 QUALIDADE DE VIDA	47
2.8 EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES	48
2.9 RISCO DE MORTE	50
2.10 CUSTO-BENEFÍCIO	51
3 METODOLOGIA.....	53
3.1 FASE 1 – LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	54
3.2 FASE 2 – TEMPO 0 (T0) DA COLETA DE DADOS	55
3.3 FASE 3 – TEMPO 1 (T1) DA COLETA DE DADOS	55
3.4 FASE 4 – TEMPO 2 (T2) DA COLETA DE DADOS	56
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
4 RESULTADOS	59
5 DISCUSSÃO	69
6 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	72
7 CONCLUSÃO.....	75
REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICES	89
ANEXO.....	105

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE), “crise epiléptica é um evento transitório caracterizado por diversos sinais e sintomas decorrentes de ativação neuronal síncrona ou excessiva, enquanto epilepsia é a condição de disfunção cerebral que predispõe à ocorrência de crises epiléticas associada a suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais”. Três são os critérios utilizados para o diagnóstico de epilepsia: ocorrência de duas crises não provocadas com mais de 24 horas de intervalo, ocorrência de uma crise não provocada porém com risco significativo de nova crise (semelhante ao risco de crise em pacientes com epilepsia) e o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (Fisher *et al.*, 2014). Outrossim, deve-se atentar ao fato de que a epilepsia não compreende uma doença única, uma vez que pode representar apenas um dos espectros de uma determinada síndrome e apresentar diversas causas como distúrbios cerebrais, metabólicos e genéticos.

Acredita-se que a epilepsia seja uma doença existente já nos primórdios da humanidade, pressuposto pelo achado de crânios de períodos pré-históricos com orifícios de trepanação, provável forma de tratamento para algumas desordens como crises epiléticas e cefaléia. Desde a antiguidade há relatos assírios, chineses e indianos de pacientes que sofriam de epilepsia, termo que deriva de um verbo grego (*epilamvanein*) e significa sofrer “ataque”. Esta idéia de que a epilepsia era uma doença sagrada decorrente de ataques demoníacos ou de espíritos para punição, conforme suspeitado pela descrição de crises epiléticas possivelmente relacionadas a eventos sobrenaturais em textos babilônicos datados de 1000 AC (Wolf, 2014), manteve-se até o quinto século DC, quando Hipócrates consagrou a doença como um distúrbio cerebral, sugerindo que seu tratamento devesse ser realizado com drogas ou dietas e não de forma religiosa (Engel *et al.*, 2008).

Atualmente, sabe-se que a epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns e afeta, aproximadamente, cinquenta milhões de pessoas no mundo (Behr *et al.*, 2016) e pelo menos dois milhões de pessoas somente nos Estados Unidos (Zupanc *et al.*, 2010). Há vários tipos de crise e múltiplas classificações já foram propostas, considerando diferentes aspectos como localização e etiologia (Tabela 1) (Berg *et al.*, 2011).

Tabela 1: Classificação das epilepsias de acordo com localização e etiologia*

Localização
Focal: início em regiões de um hemisfério
Generalizada: início e rápida progressão nos dois hemisférios
Etiologia
Genética: epilepsia decorrente de defeitos genéticos em que as crises epiléticas são os principais sintomas
Estrutural/metabólica: doença estrutural ou metabólica, genética ou adquirida, que predispõe à ocorrência de crises epiléticas
Indefinida: causa indeterminada

* De acordo com a classificação da ILAE, 2010.

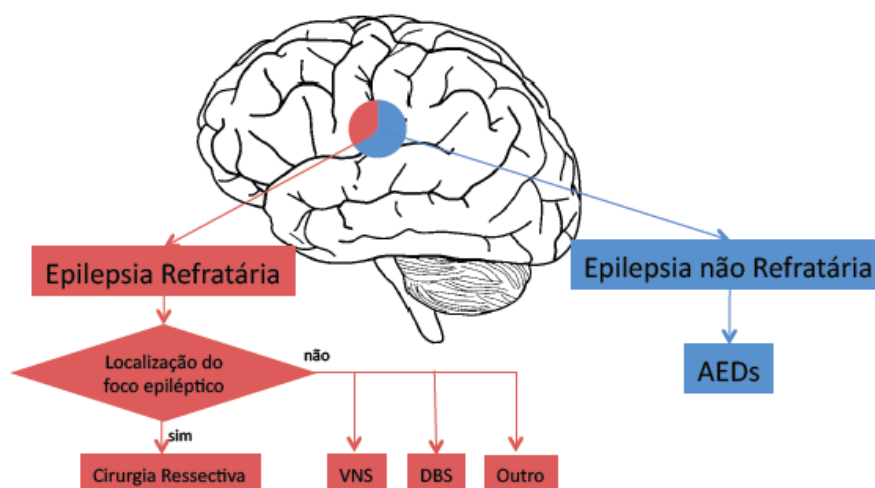
A despeito do desenvolvimento da compreensão desta doença, a epilepsia ainda é extremamente estigmatizante e muitos são vítimas de preconceito e exclusão social. Além disto, estes pacientes apresentam múltiplas limitações físicas e cognitivas decorrentes não apenas das crises mas também do uso de várias medicações, o que reduz a qualidade de vida de forma impactante (Manjunath *et al.*, 2012). Em consequência, no intuito de otimizar o manejo desta enfermidade, faz-se necessário considerar de forma cuidadosa todas as repercussões psicológica, social e econômica resultantes ao se optar por determinada intervenção.

Apesar de o tratamento da epilepsia ser multidisciplinar, um dos pilares na abordagem inicial destes pacientes é o tratamento medicamentoso. Atualmente, há no mercado diversas classes de anticonvulsivantes (AED), os quais atuam principalmente em canais iônicos, glutamatérgicos ou gabaérgicos estabilizando a membrana celular. A primeira classe de medicamentos, aprovada nos Estados Unidos (EUA) para monoterapia, inclui medicações como fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e fenobarbital. As duas outras classes, compostas por medicações mais novas como oxcarbazepina, lamotrigina, pregabalina (segunda geração) ou lacosamida, rufinamida e estiripentol (terceira geração), são liberadas apenas para terapia adjuvante (Rosati *et al.*, 2015).

Mesmo com este variado armamentário e o desenvolvimento crescente de novas drogas, aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia não atinge um controle adequado das crises apesar do uso de diversas medicações. Nestes pacientes, definidos como portadores de epilepsia refratária, a chance de redução significativa das crises apenas com o uso de novas

medicações é considerada mínima (Spencer *et al.*, 2008) e, em decorrência da considerável proporção acometida, a refratariedade é considerada um problema de saúde mundial (Schuele *et al.*, 2008). Além das consequências que comprometem substancialmente a qualidade de vida destes pacientes, os custos da epilepsia refratária são também expressivos (Helmers *et al.*, 2010; Ivanova *et al.*, 2010) e podem atingir aproximadamente 50% dos gastos com saúde (Manjunath *et al.*, 2012). O manejo desta condição é de grande complexidade e a abordagem cirúrgica se constitui em uma das bases de seu tratamento (Figura 1). A cirurgia de epilepsia é uma ferramenta essencial na terapia destes pacientes e apresenta resultados dependentes de diversos fatores como tempo de seguimento e localização do foco epiléptico, com variações entre 30 - 80% no controle de crises (Tellez-Zenteno *et al.*, 2005; Jeha *et al.*, 2007).

Figura 1: Diagrama das opções terapêuticas no manejo da epilepsia refratária



VNS = estimulação de nervo vago, DBS = estimulação cerebral profunda, outro = calosotomia, ressecção subpial múltipla.

Uma das técnicas utilizadas no tratamento dos pacientes com epilepsia refratária que não são candidatos à cirurgia ressectiva é a estimulação elétrica vagal (VNS). Esta técnica consiste no implante de um eletrodo bipolar no nervo vago na região cervical e de um gerador geralmente em região infraclavicular, ambos à esquerda. Apesar de o mecanismo de ação pelo qual atua ainda não ter sido completamente elucidado, acredita-se que envolva alterações difusas no metabolismo cerebral tanto de regiões corticais como subcorticais, através da modulação da atividade do núcleo do trato solitário e da formação reticular do tronco cerebral

(Terra *et al.*, 2013). Resultados evidenciam que esta terapia é eficaz não apenas na redução da frequência e duração das crises epiléticas (Morris *et al.*, 2013; Orosz *et al.*, 2014), mas também na promoção de uma melhor qualidade de vida para estes pacientes (Thompson *et al.*, 2012).

1.1 OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivo avaliar de forma prospectiva e com grupo controle a resposta clínica dos pacientes com epilepsia refratária submetidos ao implante de VNS à redução da frequência da estimulação para aumentar a meia-vida da bateria do gerador e reduzir o número de revisões cirúrgicas para sua troca.

Como objetivos específicos se deve destacar:

1. Desenvolver um novo protocolo de estimulação para que seja usada uma frequência de 20 Hz já no início da terapia (e não 30 Hz como atualmente preconizado pela literatura) para reduzir o consumo da bateria do sistema.
2. Demonstrar a manutenção da eficácia clínica ao se reduzir a frequência de estimulação do VNS através da avaliação de crises epiléticas e efeitos colaterais.

2 O NERVO VAGO E OS PRINCÍPIOS DE SUA ESTIMULAÇÃO

2.1 ANATOMIA DO NERVO VAGO

O nervo vago, ou décimo nervo craniano, é relativamente longo e de múltiplas funções tanto sensitivas quanto motoras, sendo 20% das suas fibras eferentes e 80%, aferentes (Henry, 2002). Sua origem aparente no encéfalo está situada no sulco póstero-lateral do bulbo junto com os nervos glossofaríngeo e acessório, entre a oliva e os tratos cuneiforme e grácil. Suas fibras eferentes, em sua maioria, têm origem no núcleo dorsal do vago no bulbo e no núcleo ambíguo, e estão relacionadas principalmente com a inervação autonômica parassimpática de grande parte das vísceras torácicas e do trato gastrointestinal, além da inervação motora de alguns músculos da laringe e da faringe respectivamente. Sua porção aferente, por sua vez, transmite informações relacionadas sobretudo à sensibilidade visceral ao núcleo do trato solitário e, sequencialmente, ao lócus ceruleus, hipotálamo, amígdala, tálamo e córtex insular (Rutecki, 1990). Outras regiões no entanto, como a área postrema, o núcleo trigeminal espinal e a formação reticular do bulbo também podem receber aferências (Krahl *et al.*, 2012). O nervo vago é formado tanto por fibras tipo A, responsáveis principalmente pela transmissão de tato; fibras tipo B, responsáveis basicamente pela transmissão de estímulos viscerais; e fibras tipo C, responsáveis pela transmissão de dor (Groves *et al.*, 2005) e possivelmente as que perfazem maior parte do nervo (Woodbury *et al.*, 1990). Sua velocidade de condução é bastante lenta, com média de 8,8 a 12,6 m/s (Koo, 2001).

Na região cervical, o nervo vago se situa no interior da bainha carotídea, profundamente à artéria carótida, que se encontra medial, e à veia jugular, em posição lateral. Há, porém, diferenças anatômicas consideráveis entre os nervos vagos direito e esquerdo que devem ser consideradas no planejamento cirúrgico. A opção de se realizar o implante do eletrodo preferencialmente à esquerda se deve ao fato de o nervo vago direito apresentar maior número de ramos destinados à inervação do nodo sinoatrial, promovendo um risco potencialmente maior de alterações do ritmo cardíaco (Bluemel *et al.*, 1990; Henry, 2002).

2.2 MECANISMO DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO VAGAL

O exato mecanismo pelo qual a estimulação elétrica vagal é capaz de exercer efeitos antiepilépticos ainda não foi completamente elucidado. Apesar de se ter demonstrado que as fibras mais facilmente excitáveis são as do tipo A, seguidas pelas B e C respectivamente, inicialmente se acreditava que seria necessário estimular os três tipos de fibras presentes no nervo vago (A, B e C) para que houvesse supressão da atividade epileptiforme. Posteriormente, porém, evidenciou-se que as fibras tipo C seriam as responsáveis pela dessincronização do eletroencefalograma, capazes de gerar redução da atividade epileptiforme (Woodbury *et al.*, 1990). Mais tarde, no entanto, foi constatado que este efeito estava presente mesmo após lesão das fibras C, o que sugeriu que as fibras A e B poderiam desempenhar um papel determinante (Krahl *et al.*, 2001). Zanchetti foi o primeiro a demonstrar que esta estimulação elétrica poderia modular a atividade cortical em gatos (Zanchetti *et al.*, 1952) e, atualmente, já é possível afirmar que o *locus ceruleus* e os núcleos da *rafe* participam ativamente. Postula-se que esta modulação cortical seja decorrente da alteração dos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico especialmente através da estimulação do *locus ceruleus* e do núcleo dorsal da *rafe* (Henry, 2002), o que foi confirmado, inclusive, através da dosagem de monoaminas no líquor (Martle *et al.*, 2015). É sabido que o aumento da atividade do *locus ceruleus* após estimulação elétrica do nervo vago, demonstrada pelo aumento de *c-fos*, pode provocar tanto liberação de noradrenalina no circuito límbico assim como ativação dos núcleos dorsais da *rafe*, os quais apresentam projeção serotoninérgica difusa para o telencéfalo e diencéfalo (Krahl *et al.*, 2012).

Da mesma forma, já foi possível demonstrar, através da neuroimagem funcional, alterações no fluxo sanguíneo regional em várias zonas corticais como tálamo, lobo temporal mesial e sistema límbico. Na verdade, já se aventava a hipótese de que a modulação de algumas áreas específicas, como o sistema límbico, poderia estar relacionada a um melhor prognóstico (Vonck *et al.*, 2008). A influência da estimulação elétrica vagal nestas regiões e em outras como a região orbitofrontal e a região pré-frontal dorsolateral também foi confirmada por estudos realizados em pacientes com epilepsia (Henry *et al.*, 2004) e com depressão (Vonck *et al.*, 2003; Conway *et al.*, 2013).

2.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

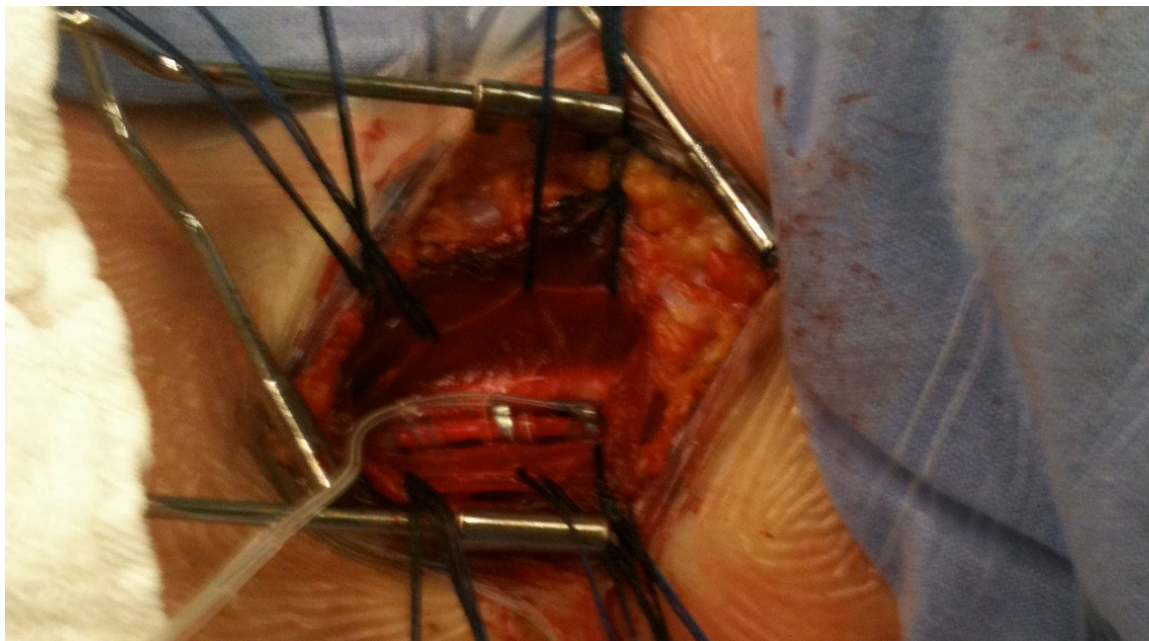
O procedimento cirúrgico, descrito inicialmente por Reid (Reid, 1990), consiste no implante do eletrodo propriamente dito e de um gerador de pulso conforme mostra a Figura 2, com duração média de 1 a 2 horas. A incisão cervical para exposição do nervo vago é realizada no sentido longitudinal e segue desde a linha média até a borda medial do músculo esternocleidomastóideo à esquerda. Após abertura do platisma e da fáscia cervical, muitas vezes é necessário afastar ou até mesmo incisar o músculo omohióideo para a exposição da bainha carotídea. O nervo vago é então individualizado e um eletrodo bipolar com 3 espirais (terra, ânodo e cátodo) conforme visualizado na Figura 2 é posicionado ao redor do nervo conforme visualizado na Figura 3. O gerador é implantado na região infraclavicular esquerda, após dissecação de uma bolsa subfascial. Por fim, a porção distal do eletrodo é tunelizada pelo subcutâneo e conectada com o gerador. Todo o procedimento é realizado sob anestesia geral e o paciente permanece 1 a 2 dias internado em ambiente hospitalar. Em nosso serviço, o sistema é ligado após dez dias do procedimento para que se possam diferenciar efeitos colaterais da estimulação de possíveis alterações da função vagal decorrentes da manipulação cirúrgica. Além do fato de ser reversível e não causar neuroablação, o sistema de estimulação vagal pode ser explantado com segurança se necessário (Espinosa *et al.*, 1999).

Figura 2: Eletrodo e gerador de pulso do sistema de estimulação elétrica vagal



Fonte: www.cyberonics.com

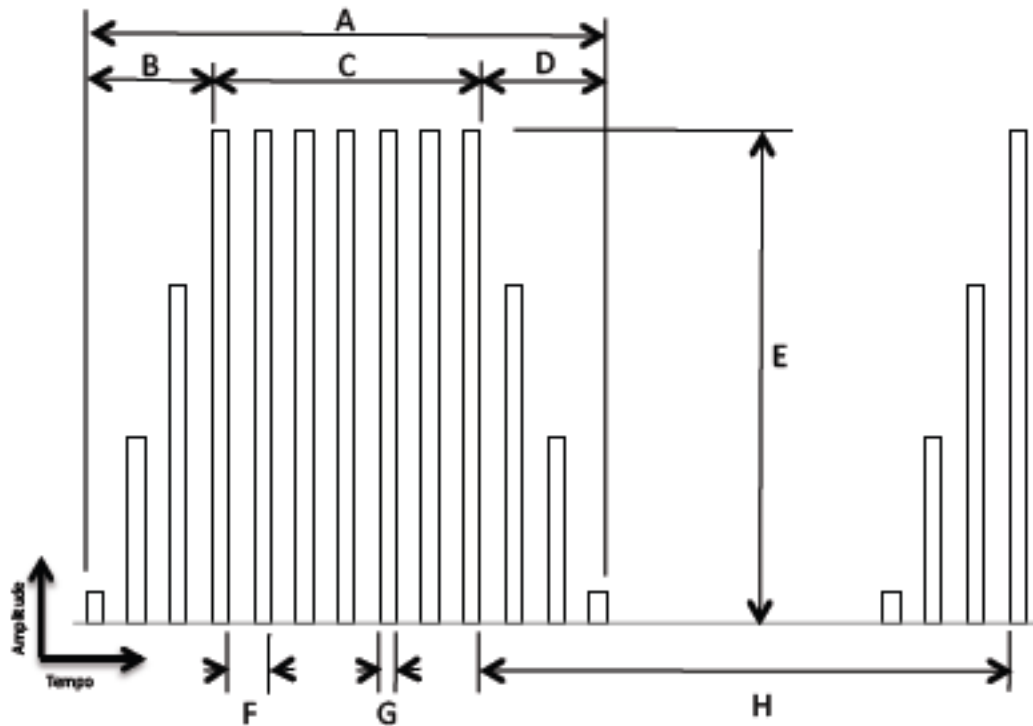
Figura 3: Implante de eletrodo para a estimulação elétrica vagal, com visualização da artéria carótida posicionada medialmente e da veia jugular posicionada lateralmente



2.4 PARÂMETROS DA ESTIMULAÇÃO VAGAL

O eletroestimulador do nervo vago permite o ajuste de vários parâmetros, sendo os mais usuais: a corrente, a frequência e a largura de pulso como exemplificado na Figura 4. Estes ajustes são feitos através da utilização de uma ferramenta de telemetria conforme a Figura 5. Os valores dos parâmetros utilizados na estimulação elétrica vagal foram baseados, inicialmente, em estudos animais (Woodbury *et al.*, 1991; Zabara, 1992; Mclachlan, 1993) e, posteriormente, em humanos (principalmente nos estudos EOS 1 - 5), mas ainda não foram completamente definidos e variações individuais são bastante frequentes (Ben-Menachem, 2002). Este fato decorre, principalmente, da ausência de estudos randomizados conclusivos comparando de forma objetiva diferentes valores de frequência, amplitude e largura de pulso.

Figura 4: Diagrama dos parâmetros de estimulação do VNS



A Tempo de Estimulação
 B Ascensão (2s)
 C Tempo ON
 D Declínio (2s)

E Amplitude de Corrente
 F 1/Sinal da Frequência
 G Largura de Pulso
 H Tempo OFF

Figura 5: Ferramenta utilizada para ajuste dos parâmetros da estimulação elétrica vagal através de telemetria



Fonte: www.cyberonics.com

O sistema permite aumentos na amplitude de corrente de até 3,5 mA porém, usualmente a corrente inicial de 0,25 a 0,5 mA é gradativamente aumentada até 1,75 a 2 mA em meses, uma vez que a grande maioria das fibras já é estimulada com correntes próximas a 1,5 – 2,25 mA (Helmers *et al.*, 2012). Além disso, já foi demonstrado que a resposta clínica com redução das crises epiléticas nos 3 primeiros meses após o implante foi bastante semelhante em grupos que utilizaram valores de amplitude de corrente menor ou maior que 1 mA. Porém, deve-se ressaltar que, em pacientes não responsivos após 3 meses, foi observado maior controle das crises após aumento da amplitude, fato que poderia ser decorrente não apenas dos ajuste dos parâmetros mas igualmente do tempo de estimulação elétrica (Bunch *et al.*, 2007), uma vez que a resposta clínica pode ser tardia devido ao efeito cumulativo da estimulação. Supostamente, o limite de estimulação elétrica para ativação das fibras vagais parece ser mais alto em crianças, o que poderia indicar uma necessidade de maior corrente ou largura de pulso nestes pacientes para se obter efeitos semelhantes a adultos (Koo *et al.*, 2001).

Para a estimulação elétrica vagal terapêutica, são utilizadas frequências entre 20 a 30 Hz, pois inicialmente foi evidenciado que frequências maiores que 50 Hz poderiam causar lesões irreversíveis no nervo (Agnew *et al.*, 1990). Um estudo recente em ratos, no entanto, sugeriu que frequências entre 130 Hz a 180 Hz como preconizado na estimulação cerebral, medular e trigeminal, poderiam levar à maior atenuação de crises que a frequência de 30 Hz (Jiao *et al.*, 2015), apesar de estes resultados ainda não terem sido demonstrados em humanos. A estimulação elétrica de baixa frequência (1 Hz), da mesma forma, não se mostrou tão eficaz quanto a de alta frequência (30 Hz) no controle de crises (Ben-Menachem *et al.*, 1994). Por sua vez, os valores de largura de pulso durante a estimulação variam de 250 a 500 μ s.

Deve-se ressaltar que a estimulação não ocorre de forma contínua, mas sim, em ciclos de 3 a 5 min “off” para 30 s “on”. Em uma análise retrospectiva dos parâmetros de estimulação elétrica em 154 pacientes do estudo XE5, não foi possível correlacionar maior controle das crises com alterações realizadas na amplitude de corrente, frequência e largura de pulso entre 3 e 12 meses de acompanhamento. Em um grupo, porém, foi observado que a redução do tempo off para $\leq 1,1$ min levou a um melhor controle com redução na frequência das crises de 21% para 39% após a alteração (Degiorgio *et al.*, 2001). Apesar de alguns autores preconizarem a estimulação elétrica rápida (7 s “on” e 30 s “off”), ainda não foi possível demonstrar diferença estatística com esta especificação (Morris *et al.*, 2013). Ademais, deve-se considerar que aumentos nos parâmetros da estimulação elétrica vão gerar

maior consumo de bateria e conseqüente redução de sua vida útil (Helmers *et al.*, 2012), além da necessidade de um novo procedimento cirúrgico para reposição do gerador. Por exemplo, modelos computacionais já demonstraram que, apesar de haver ativação de um menor número de fibras ao se reduzir a largura de pulso de 500 para 250 μ s, o aumento da amplitude de corrente necessário para se manter uma estimulação elétrica alvo consome menos energia do que a estimulação com largura de pulso de 500 μ s e valores de amplitude de corrente mais baixos (Helmers *et al.*, 2012). Valores menores de largura de pulso (250 μ s) e de frequência (20 Hz) podem ser utilizados nos pacientes de acordo com o manual do fabricante (Cyberonics, 2015), com o principal objetivo de reduzir efeitos colaterais. Uma projeção da durabilidade da bateria de acordo com os diversos valores de corrente, largura de pulso e frequência pode ser consultada neste mesmo manual (Anexo A).

Além da estimulação elétrica programada fornecida automaticamente para os pacientes de acordo com os parâmetros pré-definidos, o sistema de estimulação elétrica vagal ainda permite uma ativação induzida pelo próprio paciente de forma independente através de um magneto (Figura 6), na tentativa de abortar uma crise em andamento. Os valores dos parâmetros utilizados para esta estimulação incluem uma amplitude de corrente 0,25 mA maior que a utilizada na estimulação usual e uma duração duas vezes maior que o tempo “on”. Boon *et al.* foram pioneiros ao analisar a eficácia da estimulação elétrica induzida com resultados positivos de interrupção ocasional ou consistente das crises em aproximadamente 60% dos pacientes após 3 anos em média de acompanhamento (Boon *et al.*, 2001; Boon *et al.*, 2002). Na Tabela 2 é possível contemplar uma sugestão de ajustes da estimulação durante o período inicial de programação dos pacientes.

Figura 6: Magneto utilizado para a ativação imediata do sistema de estimulação elétrica vagal



Fonte: www.cyberonics.com

Tabela 2: Sugestão de ajustes nos parâmetros de estimulação em consultas subsequentes

	1	2	3	4	5	6	7	8
Corrente (mA)	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,5	1,5
Frequência (Hz)	20/30	20/30	20/30	20/30	20/30	20/30	20/30	20/30
Largura de Pulso (µs)	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500
Tempo ON (s)	30	30	30	30	30	30	30	30
Tempo OFF (s)	300	300	300	300	300	300	300	108
Corrente Magneto (mA)	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	1,75	1,75
Tempo ON Magneto (s)	60	60	60	60	60	60	60	60

Adaptado de Cyberonics, Inc.

Na Tabela 3 pode-se observar a porcentagem de tempo que o sistema permanece ativo durante o dia de acordo com os diferentes ajustes de tempos “on” e “off”. Apesar de alguns autores demonstrarem uma maior resposta à terapia nos pacientes com menor tempo “off” conforme discutido previamente, é necessário considerar que ciclos muito rápidos de estimulação podem consumir a bateria de forma excessiva. Assim, em concordância com área sombreada da tabela, não é recomendado pelo fabricante ciclos em que o sistema permaneça ativo por mais de 50% do tempo em um dia.

Tabela 3: Ciclo de funcionamento para vários parâmetros

Ciclo de Funcionamento (% tempo ON)					
Tempo OFF (s)	Tempo ON (s)				
	7	14	21	30	60
12	58	69	76	81	89
18	44	56	64	71	82
30	30	41	49	57	71
48	20	29	36	44	59
66	15	23	29	35	51
108	10	15	19	25	38
180	6	9	12	16	27
300	4	6	8	10	18
600	2	3	4	5	10

Não
recomendado

Adaptado de Cyberonics, INC.

2.5 ASPECTOS HISTÓRICOS

Os pacientes com epilepsia refratária compreendem aproximadamente 35% de todos pacientes com epilepsia (Mohanraj *et al.*, 2006) e as opções terapêuticas disponíveis para seu tratamento ainda são limitadas. Dentre as possibilidades, pode-se destacar as drogas anticonvulsivantes, a cirurgia ressectiva e os procedimentos paliativos. No quesito medicação, é sabido que, após falha no controle das crises com duas drogas em doses efetivas, a probabilidade de melhora significativa com a adição de outras medicações é exígua (Ramey *et al.*, 2013). Ademais, apesar do desenvolvimento de novas drogas, ainda não houve aumento significativo da eficácia ou tolerabilidade no tratamento medicamentoso desta enfermidade (Loscher *et al.*, 2011). Nestes casos, a cirurgia ressectiva ainda é a opção que apresenta melhores resultados e deve ser indicada quando for possível identificar o foco epileptogênico e não houver comprometimento de áreas eloquentes. Quando a investigação for inconclusiva, as cirurgias paliativas como as cirurgias de desconexão ou neuroestimulação deverão ser consideradas. O sistema de estimulação elétrica do nervo vago, por sua vez, é um dos pilares da neuroestimulação e, em aproximadamente metade dos pacientes, promove em média 50% de redução na frequência das crises (Morris *et al.*, 2013).

Desde meados de 1880, a estimulação elétrica do nervo vago tem sido utilizada na tentativa de abortar ou reduzir a duração e a frequência de crises convulsivas. O neurologista James Corning foi um dos precursores deste procedimento, e sua técnica consistiu na estimulação transcutânea do nervo vago em conjunto com a compressão da artéria carótida. Este método para a interrupção de uma crise foi proposto por Parry em 1792 *apud* (Ruffoli *et al.*, 2011), com o intuito de se reduzir o débito cardíaco e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo cerebral (Lanska, 2002). Apesar dos efeitos colaterais descritos como palidez facial, midríase, ptose, confusão e até síncope, Corning se mostrou motivado com os resultados. Seus contemporâneos, porém, não compartilharam do seu entusiasmo pelo método e o mesmo foi progressivamente abandonado. Na década de 50, no entanto, o interesse pela estimulação elétrica vagal foi retomado dando início aos estudos em animais, inclusive com enfoque na sua influência no eletroencefalograma (Stoica *et al.*, 1967; 1968). Chase *et al.* (1966), (1967) (Chase *et al.*, 1966; Chase *et al.*, 1967) demonstraram que a estimulação do coto central após secção do nervo vago é capaz de gerar tanto sincronização como dessincronização de áreas corticais e subcorticais em gatos. Zanchetti *et al.*, entre outros, demonstraram a redução de ondas corticais e espículas induzidas por estrequinina em cérebros

isolados de gatos após a estimulação vagal central (Zanchetti *et al.*, 1952), e Zabara demonstrou efeitos similares na epilepsia em cães (Zabara, 1992). A terapia também foi testada em macacos com epilepsia focal induzida por gel de hidróxido de alumínio (Lockard *et al.*, 1986; Lockard *et al.*, 1990) e em ratos com epilepsia induzida por 3-mercaptopropionato ou pentilenetetrazol (Woodbury *et al.*, 1990), com redução da atividade epileptiforme em ambos os modelos. De acordo com estes autores, o efeito antiepiléptico foi possivelmente secundário à modulação da atividade cortical por neurotransmissores inibitórios da formação reticular modulada por fibras de pequeno diâmetro não mielinizadas (tipo C) do nervo vago. Portanto, após indícios de resultados promissores em animais, a técnica ficou novamente em evidência e um sistema para uso em humanos foi desenvolvido (Terry *et al.*, 1990). Isto permitiu que, no final da década de 80, o primeiro paciente fosse implantado (Loddenkemper *et al.*, 2008). Desta série inicial de quatro participantes, dois ficaram livres de crise, um apresentou 40% de melhora e um não apresentou resposta (Penry *et al.*, 1990). Outra série preliminar de 5 pacientes foi publicada no mesmo ano com resultados animadores (Uthman *et al.*, 1990). Além da redução da atividade epileptiforme durante a estimulação também foi demonstrado que, em alguns pacientes, ou a resposta não era imediata ou poderia se prolongar por até um mês após o término da estimulação, sugerindo efeitos de latência ou de acúmulo respectivamente (Wilder *et al.*, 1991). Apesar das primeiras publicações de acompanhamento de longo prazo (1 ano) não confirmarem as expectativas iniciais e demonstrarem apenas eficácia modesta, a técnica continuou a ser investigada. Nestes estudos, trinta a 50% dos pacientes apresentaram 50% ou mais de redução das crises com a estimulação (Penry *et al.*, 1991; Uthman *et al.*, 1993). Dessa forma, a partir de relatos de casos, estudos duplo-cegos controlados por placebo foram iniciados no intuito de se avaliar o real papel do método.

Alguns destes estudos foram de extrema relevância para estabelecer a estimulação elétrica vagal como opção de tratamento para a epilepsia parcial refratária e serviram, inclusive, de evidência para que a terapia fosse aprovada por instituições reguladoras na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA). A estimulação do nervo vago foi aprovada como terapia no manejo da epilepsia refratária pela Comunidade Européia em 1994 e em 1997 nos EUA (Vonck *et al.*, 2014). Atualmente há mais de 70.000 pacientes implantados com VNS para epilepsia e/ou depressão (Orosz *et al.*, 2014) e é sabido que, do ponto de vista de eficácia, esta terapia apresenta evidência nível I no tratamento de pacientes com epilepsia parcial e nível II no controle de outros tipos de crise em adultos (Ben-Menachem, 2002).

Deve-se lembrar que nível I de evidência inclui revisões sistemáticas, estudos randomizados ou prospectivos de alta qualidade (cegos, com pequenos intervalos de confiança e seguimento adequado), enquanto nível II inclui estudos randomizados ou prospectivos de baixa qualidade (não cegos, seguimento inadequado) e estudos retrospectivos (Ocebm, 2011) (Tabela 4).

Tabela 4: Classe de evidência de acordo com o desenho do estudo (U.S. Preventive Services Task Force)

Classe de Evidência	Desenho do Estudo
I	Mínimo de um estudo clínico controlado e randomizado
II -1	Estudos clínicos controlados mas não randomizados
II-2	Coortes ou estudos de caso, preferencialmente multicêntricos
II-3	Séries não controladas, com resultados significativos
III	Experiências clínicas, observações ou painéis de especialistas

Adaptado de U.S. Preventive Services Task Force review (Harris et al., 2001).

O primeiro estudo controlado e multicêntrico (EO3) analisou 67 pacientes maiores que 12 anos com crises parciais de difícil controle, submetidos a implante de estimulador de nervo vago, que foram randomizados para estimulação de alta frequência (20 – 50 Hz) versus baixa frequência (1 – 2 Hz) (Ben-Menachem *et al.*, 1994). Nos pacientes submetidos à estimulação de alta frequência, os valores dos parâmetros típicos utilizados foram: corrente de 1,5 mA (0,25 – 3,0), frequência de 30 Hz (20 – 50), largura de pulso de 500 μ s, por 30 s a cada 5 min. Já nos pacientes submetidos à estimulação de baixa frequência, os valores dos parâmetros típicos utilizados foram: corrente de 1,25 mA (0,25 – 3,0), frequência de 1 Hz (1 – 2), largura de pulso de 130 μ s, por 30 s a cada 90 min. Após 14 semanas, houve redução média de 30,9% das crises nos pacientes submetidos à alta frequência contra apenas 11,3% de redução nos pacientes submetidos à baixa frequência ($p = 0,029$), sendo que apenas nos primeiros a redução da crise comparada ao pré-operatório atingiu significância estatística. Naqueles submetidos à estimulação de alta frequência, a taxa de pacientes responsivos (com redução de 50% ou mais das crises) permaneceu na média de 38%. No ano seguinte, foi publicado o estudo que compilou 114 pacientes implantados maiores que 12 anos, incluindo os 67 pacientes do estudo citado (segundo o mesmo desenho previamente descrito), com resultados similares após 14 semanas (1995). Houve redução de 24,5% das crises nos pacientes submetidos à estimulação de alta frequência contra apenas 6,1% nos pacientes submetidos à baixa frequência ($p = 0,01$), sendo que a taxa de pacientes responsivos à estimulação de alta frequência permaneceu em 31%. Dos 114 participantes, cem continuaram

o acompanhamento por um ano em um estudo não cego com estimulação elétrica vagal de alta frequência (Salinsky *et al.*, 1996). Para a análise dos resultados deste estudo sempre foram utilizados os dados relativos à última consulta no caso de pacientes que não completaram os 12 meses de acompanhamento ou nos casos em que as informações não estavam disponíveis, com o objetivo de reduzir qualquer viés por abandono, decorrente muitas vezes de um resultado insatisfatório da estimulação vagal. Houve redução de 20% das crises nos primeiros 3 meses e de 32% nos últimos 3 (meses 10 a 12), sendo a taxa de pacientes responsivos de 28% e 31%, respectivamente.

Em um outro estudo multicêntrico e duplo-cego (EO5) (Handforth *et al.*, 1998), cento e noventa e seis pacientes maiores de 12 anos com epilepsia parcial refratária submetidos a implante de estimulador de nervo vago foram randomizados para estimulação de alta ou baixa frequência seguindo os mesmos parâmetros do estudo EO3. Após 3 meses de seguimento, os grupos foram avaliados quanto à redução das crises. Nos pacientes submetidos à alta frequência, houve redução em 27,9%, comparado com 15,2% no grupo de baixa frequência ($p = 0,04$). Não houve diferença estatística quando considerada a taxa de pacientes responsivos (50% ou mais de melhora), porém foi observada uma maior tendência de se atingir 75% de melhora no grupo da alta frequência (10,6% versus 2%, $p = 0,015$), assim como melhores escores em avaliações globais de bem-estar ($p < 0,001$). Após o período duplo-cego de 3 meses, os pacientes foram convidados a continuar o acompanhamento para a avaliação da eficácia da terapia a longo prazo (estudo XE5) (Degiorgio *et al.*, 2000). Cento e noventa e cinco pacientes foram submetidos à estimulação vagal de alta frequência com os parâmetros previamente citados e avaliados nos 3 e 12 meses após o final da fase cega. Houve redução de 34% e 45% na frequência das crises respectivamente ao se comparar com o período prévio ao implante ($p < 0,0001$). O número de pacientes que atingiu mais de 75% de redução das crises também aumentou de forma significativa se comparado com a fase duplo-cega, tanto após 3 meses (16% dos pacientes) quanto após 12 meses (20% dos pacientes) de seguimento. Esse estudo possibilitou demonstrar que os pacientes que inicialmente foram submetidos à estimulação de baixa frequência apresentaram maior controle das crises ao serem transferidos para o grupo de estimulação com alta frequência (21% versus 40%). De forma equivalente, os pacientes já estimulados inicialmente com alta frequência também demonstraram um número de crise progressivamente menor durante o acompanhamento (23% na fase cega e 46% no longo prazo). Estes fatos sugerem que, além da estimulação de alta frequência se mostrar superior à estimulação de baixa frequência no controle das crises, o

efeito aparenta ser persistente e cumulativo, apesar de não ser possível excluir que a ausência de um grupo controle (efeito placebo) e alteração dos parâmetros de estimulação (como corrente e ciclo de funcionamento) possam ter influenciado no resultado. Dessa forma, apesar de haver evidências de que a resposta à terapia aumenta com o tempo de seguimento, não é possível afirmar que o resultado seja decorrente apenas da estimulação elétrica vagal, mas também de ajuste de parâmetros e de medicações (Elliott *et al.*, 2011).

2.6 EFICÁCIA DA TÉCNICA

Em 1999 foi publicada a compilação de cinco estudos clínicos para análise da eficácia no longo prazo da estimulação elétrica vagal (Morris *et al.*, 1999). Quatrocentos e quarenta pacientes, com crises parciais (415 pacientes) ou generalizadas (25 pacientes) foram acompanhados por até 3 anos (396 por 1 ano, 188 por 2 anos e 93 por 3 anos). Na tentativa de evitar qualquer viés na avaliação dos dados, foram utilizadas as informações da última consulta naqueles pacientes que abandonaram o estudo. A taxa de pacientes responsivos foi de 36,8% em 1 ano, 43,2% em 2 anos e 42,7% em 3 anos, sendo que houve redução média de 35% das crises em 1 ano, de 44,3% em 2 anos e 44,1% em 3 anos. Novamente foi possível notar que a eficácia era persistente e que uma grande parcela dos pacientes (72,1%) continuava com a terapia mesmo após 3 anos, valores bastante semelhantes a uma revisão da base de dados mantida pelo fabricante de 1104 pacientes implantados seguidos por 2 anos (Englot *et al.*, 2011). Em um outro estudo que avaliou a eficácia da terapia no longo prazo em 13 pacientes foi observado que, após 4 anos de acompanhamento, a taxa de pacientes responsivos foi aumentando progressivamente de 15% no primeiro ano para 69% no quarto ano (Kawai *et al.*, 2002), taxa bastante semelhante ao quinto ano de implante (Kuba *et al.*, 2009). Em uma análise retrospectiva de 100 casos em que 9 pacientes foram acompanhados por 10 anos, houve redução média de 76% no número de crises ($p < 0,05$), dado que deve ser avaliado cuidadosamente, porém, uma vez que poderia ser consequência de um bias de seleção devido ao acompanhamento mais duradouro daqueles que apresentaram melhor resposta à terapia (Ching *et al.*, 2013). Apesar de ser um número menos expressivo, também foi possível evidenciar que uma parcela dos pacientes permaneceu livre de crises por mais de um ano, fato de expressiva importância ao se considerar pacientes refratários a múltiplos tratamentos. Segundo Vonck *et al.*, de 15 pacientes acompanhados por

aproximadamente 2 anos, quatro (27%) ficaram totalmente livre de crises por 12 meses ou mais, com média de 57% de redução das crises parciais (Vonck *et al.*, 1999).

Apesar de estudada inicialmente em pacientes com epilepsias de origem focal, a estimulação elétrica vagal se mostrou eficaz, inclusive, no manejo de outros tipos de crise como demonstrado de forma preliminar por dois estudos pilotos sem controle. Segundo Tecoma *et al.*, de 5 pacientes com epilepsia generalizada implantados com VNS, dois ficaram livres de crise após 6 meses de acompanhamento e outros 2 apresentaram mais de 50% de resposta (Tecoma *et al.*, 1996). Da mesma forma, Labar *et al.*, demonstraram redução de 41% das crises em 5 pacientes com epilepsia generalizada após 9 meses de acompanhamento, porém um optou por suspensão de tratamento devido a efeitos colaterais (tosse) (Labar *et al.*, 1998). Igualmente, a terapia se mostrou eficaz em pacientes com síndrome de Lennox-Gastau (Aldenkamp *et al.*, 2002). Em um estudo multicêntrico retrospectivo que avaliou 50 pacientes, houve redução de aproximadamente 58% na frequência das crises após 6 meses do implante (Frost *et al.*, 2001). Do mesmo modo, estes resultados se mantiveram a longo prazo: uma taxa de aproximadamente 40% de pacientes responsivos foi observada naqueles com crises parciais; crises generalizadas (incluindo crises de ausência, tônico-clônicas e mioclônicas, mas principalmente nas duas primeiras); e na síndrome de Lennox-Gastau (Ben-Menachem *et al.*, 1999). Igualmente, outros confirmaram as respostas satisfatórias nas crises de ausência, como demonstrado por Arya *et al.* Após um acompanhamento médio de quase 3 anos, nove pacientes submetidos ao tratamento apresentaram 53,5% de redução média das crises, com 55,6% de pacientes responsivos (Arya *et al.*, 2013).

De forma semelhante, a estimulação elétrica vagal desempenha um papel relevante no manejo da epilepsia refratária em crianças, como proposto por Orosz *et al.* em um dos maiores estudos multicêntricos retrospectivos realizados (Orosz *et al.*, 2014). Na análise de 347 pacientes menores de 18 anos, a taxa de pacientes responsivos foi de 32,5% após 6 meses, de 37,6% após 12 meses e de 43,8% após 24 meses, o que mais uma vez corrobora a tendência de melhora no longo prazo. Deve-se observar, no entanto, que houve um aumento progressivo da estimulação fornecida diariamente durante o acompanhamento principalmente no último ano, fato que poderia estar correlacionado ao aumento progressivo da taxa de resposta. Apesar de não se ter demonstrado diferença estatística na eficácia ou em complicações ao se comparar crianças acima ou abaixo de 12 anos acompanhadas por aproximadamente 5 anos em uma análise de 141 pacientes em que 61% da amostra apresentava menos de 12 anos (Elliott *et al.*, 2011), outros não atingiram resultados similares.

Em um estudo randomizado de 41 crianças avaliadas por 51 semanas incluindo uma fase de base para coleta de dados, uma fase de controle ativo comparando a estimulação de alta corrente (1,75 mA) com baixa corrente (0,25 mA) e uma fase aberta de estimulação de alta corrente, a taxa de responsivos foi apenas de 26% (Klinkenberg *et al.*, 2012).

Ao se avaliar possíveis preditores de resposta à estimulação, a idade de implante foi um dos critérios associados a melhores resultados. Em uma coorte de 70 pacientes com crises focais ou generalizadas, houve aumento na taxa de pacientes responsivos de 54% para 77% naqueles implantados com menos de 5 anos (Lagae *et al.*, 2015). Além da idade, descargas unilaterais no eletroencefalograma também foram correlacionadas a uma maior chance de atingir controle completo das crises (Ghaemi *et al.*, 2010). Em uma série de 400 pacientes adultos e crianças, com epilepsias focais ou generalizadas, o único fator definido como preditivo foi a presença de alterações focais no eletroencefalograma ($p = 0,004$). Ademais, apesar de não atingir significância estatística, os pacientes com epilepsia exclusivamente focal apresentaram uma tendência de redução mais acentuada na frequência de crises ($p = 0,09$). Outros, porém não demonstraram relação com severidade da epilepsia, idade no implante (crianças versus adultos) ou cirurgia prévia (Elliott *et al.*, 2011).

Apesar dos resultados satisfatórios, segundo alguns, a estimulação elétrica vagal associada à medicação não aparenta trazer benefícios para pacientes adultos com epilepsia refratária após 1 ano (Sherman *et al.*, 2008) ou 2 anos de acompanhamento (Hoppe *et al.*, 2013), quando comparada ao melhor tratamento medicamentoso. Conforme os autores, além da melhora dos pacientes submetidos apenas a tratamento clínico ser subestimada no longo prazo, os pacientes submetidos à estimulação elétrica vagal devem lidar com efeitos colaterais da terapia, o que prejudica a qualidade de vida. Todavia, deve-se considerar que os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico podem apresentar resultados menos satisfatórios pois são, muitas vezes, aqueles com maior frequência de epilepsias catastróficas, maior comprometimento funcional e pior prognóstico com deterioração progressiva. Assim, dois fatos devem ser apontados ao se avaliar a eficácia da estimulação elétrica vagal nestes casos: o primeiro é que a terapia não apresenta resultados imediatos e o controle das crises melhora gradativamente, inclusive após vários meses (Uthman *et al.*, 2004); e o segundo é que a ausência de progressão da doença com consequente alteração de seu curso natural pode ser decorrente da terapia, o que corrobora seu efeito benéfico (Sherman *et al.*, 2008). Uma compilação da evidência da eficácia da estimulação elétrica vagal pode ser apreciada na Tabela 5.

Tabela 5: Sumário da evidência da estimulação vagal elétrica de alta frequência no tratamento da epilepsia refratária

Autores e Ano	Classe de Evidência	No. de Pacientes	Seguimento	> 50% Redução	% Redução Média/Mediana
Ben-Menachem et al., 1994	I	67	3,5m	38,7%	30,9%
George et al., 1994	II	24	16 - 18 m	ND	52%
Salinski et al., 1996	II	100	12 m	18,4%	32%
Handforth et al., 1998	I	94	3 m	ND	28%
Ben-Menachem et al., 1999	II	64	20 m (3 - 64)	ND	45%
Amar et al., 1999	I	164	15 m	39%	37% and 45%*
Labar et al., 1999	II	24	3 m	45,8%	46%
Vonck et al., 1999	II	15	29 m (12 - 48)	66,6%	57,1%
Parker et al., 1999	III	15	12 m	26,6%	17%
Murphy et al., 1999	III	51	18 m	ND	42%
DeGiorgio et al., 2000	II	195	12 m	35%	45%
Sirven et al., 2000	II	31	12 m	67%	ND
Helmers et al., 2001	III	24	6 m	58%	58%
Sherrmann et al., 2001	II	85	15 m	45%	30%
Kawai et al., 2002	III	13	56 m (48 - 91)	69%	63%
Chavel et al., 2003	III	23	24 m	61%	54%
Murphy et al., 2003	III	96	32 m (12 - 108)	45%	ND
Uthman et al., 2004	III	25	6 - 144 m	60%	52%**
Huf et al., 2005	III	38	24 m	28%	26%
Benifla et al., 2006	III	40	31 m	42,5%	ND
Saneto et al., 2006	III	43	18 m (7 - 40)	51%	51%
Ardesch et al., 2007	II	7	72 m	25%	50%
De Herdt et al., 2007	III	138	44 m (12-120)	59%	51%
Shahwan et al., 2009	III	26	36 m (18-102)	54%	ND
Namgung et al., 2010	III	31	32 m (12 - 84)	43%	ND
Ghaemi et al., 2010	III	144	36 m (24 - 71)	62%	ND
Englot et al., 2011	III	1104	24 m	56%	62.
Elliot et al., 2011	III	65	124 m	ND	76,3% e 80%*
Elliot et al., 2011	III	400	59 m (3 - 136)	64%	55,8% e 59,2%*
Klinkenberg et al., 2012	I	21	5 m	16%	3%
Ching et al., 2013	III	100	6 - 144 m	51%	49%
Choi et al., 2013	III	20	48 m	60%	65,8%
Ryzí et al., 2013	III	13	60 m	60%	58,3%
Yu et al., 2014	III	69	12 m	41%	40%
Orosz et al., 2014	II	347	12 m	38%	ND

m = meses

ND = não descrito

** média e mediana*

*** avaliação em 144 meses*

2.7 QUALIDADE DE VIDA

Outro dado de extrema importância ao se considerar a eficácia da terapia além da redução das crises é a análise da qualidade de vida destes pacientes, uma vez que condições associadas, como fatores psicossociais, igualmente contribuem para a melhora dos escores (Mclachlan *et al.*, 2003). Através do uso de um questionário para avaliação de qualidade de vida em pacientes com epilepsia (QOLIE-10, validado por Cramer (Cramer *et al.*, 1996)), Ergene *et al.* avaliaram 17 pacientes quanto a memória, bem estar físico e emocional, depressão e limitações sociais, antes do implante do VNS e em 5 momentos no pós-operatório por até 1 ano. Quando comparadas com as avaliações de base, todas as avaliações apresentaram melhora significativa ($p < 0,01$) com considerável redução de pontos na escala, sendo os resultados independentes da redução da frequência de crises (Ergene *et al.*, 2001). Este fato também foi demonstrado por Cramer em uma coorte de 136 pacientes submetidos à estimulação elétrica vagal (Cramer, 2001), na qual tanto pacientes responsivos quanto não responsivos à terapia apresentaram melhora expressiva nos escores após 3 meses de seguimento ($p < 0,0015$ e $p < 0,005$ respectivamente), sem diferença estatística quando comparados entre si. Na avaliação de 19 crianças com síndrome de Lennox-Gastau por sua vez, não houve deteriorização das habilidades mentais ou da qualidade de vida após 2 anos de acompanhamento, porém não houve diferenças estatisticamente significantes nos escores cognitivos, comportamentais ou de qualidade de vida. Houve contudo, um efeito comportamental positivo independente do controle das crises, na avaliação de 6 meses após o implante, mas que se perdeu de forma parcial no final do seguimento. Todavia, os pacientes responsivos apresentavam maior idade mental basal, o que poderia caracterizar déficit cognitivo como fator prognóstico negativo. Ademais, deve ser considerado que estes pacientes constituem um grupo específico com comprometimento basal severo e incapacidades impactantes, o que pode limitar resultados mais promissores (Aldenkamp *et al.*, 2002).

2.8 EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES

Apesar de a estimulação elétrica vagal ser considerada uma terapia relativamente segura, como todo procedimento cirúrgico apresenta efeitos colaterais e complicações, que podem estar relacionados à estimulação, ao equipamento ou à cirurgia.

Dentre os principais efeitos colaterais relacionados à estimulação, pode-se destacar disфонia e tosse (por estimulação do nervo laríngeo recorrente), desconforto ou dor na região orofaríngea (por estimulação do nervo laríngeo superior) e dispnéia. Estes sintomas, apesar de comuns (até 60% dos pacientes podem ser acometidos), são geralmente transitórios, ocorrem principalmente no início da terapia ou durante o ajuste da estimulação ao se aumentar parâmetros, e são bem menos frequentes no longo prazo (Uthman *et al.*, 2004). Além disso, é sabido que a alteração de parâmetros (como a redução da largura de pulso) pode controlar muitos destes efeitos colaterais sem comprometimento do controle de crises. Segundo Liporace *et al.*, em 48 pacientes implantados, quatorze pacientes apresentaram efeitos colaterais como tosse ou dor durante a estimulação com correntes entre 1mA e 3 mA. Nestes pacientes, a redução da largura de pulso de 500 μ s para 250 μ s em 10 pacientes ou até 130 μ s em 4 pacientes permitiu a manutenção ou até o aumento da corrente sem o aparecimento de efeitos colaterais e sem aumento na frequência de crises. Em dois pacientes, inclusive, a possibilidade de aumento da corrente permitiu um maior controle da epilepsia (Liporace *et al.*, 2001).

Ainda que a incidência de disфонia em pacientes implantados se situe em torno de 33% no primeiro ano após o procedimento cirúrgico, a incidência de paresia de corda vocal é aparentemente menor que 1% (Elliott *et al.*, 2011). No entanto, em uma coorte de 14 pacientes submetidos ao implante de VNS, e à avaliação do padrão laríngeo com endoscopia por fibra óptica com a estimulação inativa e ativa, o resultado foi significativamente discrepante. Enquanto a estimulação estava inativa, setenta e oito por cento dos pacientes apresentaram paresia da corda vocal esquerda. Deve-se ressaltar, no entanto, que apenas 64% destes demonstravam disфонia no momento da avaliação e apenas 1 se mantinha sintomático após 1 ano de estimulação. Durante a estimulação vagal, quatro dos 11 pacientes que exibiram paresia mantiveram o quadro, porém sete deles exibiram adução mantida da corda vocal esquerda. De forma similar, daqueles pacientes com padrão simétrico durante a ausência de estimulação (3/14), todos apresentaram adução mantida durante a estimulação. Ademais, não

houve diferença estatística ao se comparar pacientes que com mais ou menos de 1 ano do implante do VNS. Dessa forma, foram identificados 3 grupos de pacientes: o primeiro com pacientes com paresia nos dois momentos da estimulação e provável lesão do nervo laríngeo recorrente; o segundo, com pacientes com paresia na ausência de estimulação mas com adução mantida durante a estimulação e provável capacidade de contração dos músculos laríngeos por um estímulo suprafisiológico da estimulação elétrica vagal apesar da aparente lesão do nervo laríngeo recorrente; e o terceiro, com pacientes sem paresia na ausência de estimulação mas com adução assimétrica durante a estimulação elétrica vagal suprafisiológica (Felisati *et al.*, 2014). Portanto, pode-se inferir que, apesar de usualmente assintomática, a grande maioria dos pacientes implantados manifestam alteração da função da musculatura laríngea durante a estimulação elétrica vagal.

Apesar de menos frequente, episódios de bradicardia sintomática podem ocorrer sobretudo no momento do implante ou raramente de forma tardia (Amark *et al.*, 2007), principalmente à estimulação do vago direito (Spuck *et al.*, 2008). Este efeito é usualmente reversível com a alteração dos parâmetros ou suspensão da estimulação na grande maioria dos casos, mas nos pacientes não responsivos se deve atentar ao fato de que lesão ou tração do nervo podem igualmente provocar alteração do ritmo cardíaco (Clark *et al.*, 2012). Alterações assintomáticas da frequência cardíaca e do volume respiratório já foram demonstrados de forma recorrente em pacientes implantados tanto durante o repouso como durante o exercício (Mulders *et al.*, 2015).

Dentre as complicações cirúrgicas, a infecção do sítio operatório é provavelmente a mais comum, e sua incidência se mostra bastante variável entre centros mas se situa em torno de 3 a 7% na grande maioria (Morris *et al.*, 2013). Em uma série retrospectiva de 143 pacientes implantados, a taxa de infecção foi de 7% porém em apenas metade dos casos houve acometimento profundo com necessidade de remoção do sistema além do uso de antibióticos. Quando considerados os dois locais de implante: a região cervical para implante do eletrodo e a região infraclavicular para implante do gerador, demonstrou-se que a segunda foi atingida em aproximadamente 83% dos casos. Ademais, a incidência de infecção foi aparentemente maior nos casos de reoperação ou troca de gerador, o que reforça a necessidade de otimização da vida útil da bateria para redução do número de procedimentos cirúrgicos (Kahlow *et al.*, 2013).

Por sua vez, as complicações relacionadas a um mau funcionamento do sistema frequentemente variam de 1 a 5% na dependência do centro analisado (Morris *et al.*, 2013). No entanto, de acordo com a série discutida previamente, complicações técnicas foram observadas em aproximadamente 17% dos pacientes e decorreram, em sua maioria, de fratura do eletrodo, conforme constatado em 11,9% dos pacientes. Apesar de mais comum nos modelos antigos de eletrodo, não foi possível mostrar diferença estatística ao se relacionar a vida útil do mesmo com o risco de fratura. (Kahlow *et al.*, 2013). Nestes casos, faz-se necessária revisão do sistema com troca do eletrodo danificado por um eletrodo novo, procedimento bastante complexo e delicado devido à necessidade de dissecação e separação do equipamento e do nervo vago, que muitas vezes se encontram aderidos ou deslocados por fibrose e aderências.

Dessa forma, após avaliação das principais adversidades da estimulação elétrica vagal, pode-se afirmar que a terapia apresenta boa tolerabilidade, com efeitos colaterais relacionados principalmente à estimulação e geralmente reversíveis (Ben-Menachem, 2002). Outrossim, já foi demonstrado que a incidência de complicações é bastante semelhante ao se comparar pacientes com menos ou mais de 12 anos (Elliott *et al.*, 2011).

2.9 RISCO DE MORTE

Outro dado que deve ser considerado em pacientes com epilepsia refratária submetidos a tratamento, tanto medicamentoso quanto cirúrgico, é o risco de morte súbita não esperada (SUDEP). É sabido que o risco de morte prematura em pacientes com epilepsia é vinte vezes maior que a da população geral (2015) e pode atingir valores de 9,3/1000 por pessoa-ano (pa) nos pacientes com epilepsia refratária, principalmente naqueles com déficits neurológico ou cognitivo associados. Em uma coorte de 1.819 pacientes acompanhados por 3.176,3 pa após o implante, Annegers *et al.* obtiveram taxa de 4,1/1.000 pa, maior que a taxa em estudos clínicos de anticonvulsivantes (2,8 a 3,9/1.000) mas menor que a taxa em pacientes candidatos à cirurgia (9,3) (Annegers *et al.*, 2000). Em contrapartida, como discutido previamente, deve-se considerar este fato com cautela, uma vez que os pacientes submetidos ao implante de VNS muitas vezes apresentam epilepsias catastróficas com comprometimento neurológico severo, o que aumenta o risco de SUDEP de forma independente. Aliás, foi observado que se a taxa for estratificada em anos, o valor é

significativamente maior nos primeiros 2 anos após o implante (5,5/1.000 pa) e cai de forma considerável nos anos seguintes (1,7/1.000 pa). Novamente, o dado deve ser cuidadosamente interpretado devido à composição heterogênea dos pacientes do estudo (tempos diversos de acompanhamento, características variadas das síndromes epiléticas, tipos diferentes de crise, entre outros). Esta redução ao longo dos anos, no entanto, não foi confirmada por Granbichler *et al.*, cuja avaliação de 466 pacientes com 2.993,83 pa de seguimento (média de 5,9 anos) demonstrou taxa de 3,7/1.000 sem variações relevantes durante o acompanhamento (apesar de queda da taxa padrão de mortalidade após 2 anos) (Granbichler *et al.*, 2015).

2.10 CUSTO-BENEFÍCIO

Apesar de os estudos iniciais apontarem o VNS como uma terapia de alto custo, no longo prazo os gastos com atendimentos de emergência e internamentos em UTI ultrapassaram os gastos durante e após o implante devido, principalmente, ao aumento progressivo da taxa de pacientes responsivos além do aumento da sobrevida da bateria do gerador decorrente de ajustes dos parâmetros de estimulação (Forbes, 2008). Este fato pode ser exemplificado através de uma análise retrospectiva de 536 adultos submetidos a estimulação elétrica vagal, na qual foi observada redução de 17% das consultas ou internamentos de emergência relacionados à epilepsia no primeiro ano de terapia ($p = 0,03$) e de 42% no segundo ano ($p = 0,01$), com resultados bastante semelhantes em crianças (Kalanithi *et al.*, 2014). Ainda, ao ser comparada com a dieta cetogênica e o tratamento clínico, a estimulação elétrica vagal se mostrou mais efetiva (8% versus 30% versus 42% respectivamente) e apenas discretamente mais custosa em crianças após 5 anos do implante (De Kinderen *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

Este projeto foi desenvolvido na cidade de Curitiba, estado do Paraná, e teve duração prevista de quinze meses, conforme descrito a seguir. Consistiu em uma análise prospectiva duplo-cega de pacientes com epilepsia refratária previamente submetidos ao implante do sistema de estimulação elétrica vagal. Os pacientes foram acompanhados quanto à frequência e duração das crises epiléticas durante a alteração da frequência de estimulação (de 30 para 20 Hz) conforme cronograma do estudo. Deve-se ressaltar que a pessoa responsável por realizar as alterações dos parâmetros de estimulação não foi a mesma que avaliou os resultados obtidos.

Para integrar o estudo foram convidados indivíduos de ambos os sexos com epilepsia refratária, de origem focal ou generalizada, já submetidos ao implante do sistema de estimulação elétrica vagal no Hospital Pequeno Príncipe pelo mesmo cirurgião (T.O.), entre a faixa etária de dois a dezoito anos, e que demonstraram interesse em participar voluntariamente. Como critérios de exclusão, por sua vez, foram considerados faixa etária fora do intervalo citado previamente ou falta de interesse em participar da pesquisa. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Pequeno Príncipe (Apêndice A) e não gerou gastos para os participantes, uma vez que todas as revisões ou ajustes de parâmetros foram realizados em consultas médicas que já consistiam na rotina de tratamento.

Os participantes e seus familiares foram extensivamente orientados quanto à natureza duplo-cega do projeto e da necessidade de randomização com o intuito de redução do efeito placebo. Ademais, todos os eventuais riscos da pesquisa foram amplamente discutidos, principalmente a possível ocorrência de crises epiléticas ao se alterar os parâmetros de estimulação, apesar de a maior parte destes pacientes já apresentar múltiplas crises diárias. Da mesma forma, foi esclarecido que muitos provavelmente se beneficiariam do aumento da sobrevida da bateria do gerador pela redução do número de procedimentos cirúrgicos necessários para a troca do mesmo. Todas as alterações dos parâmetros de estimulação foram realizadas em ambiente hospitalar ou de consultório médico e o paciente permaneceu no local por tempo suficiente para que pelo menos dois ciclos de estimulação ocorressem no intuito de se diagnosticar precocemente qualquer efeito colateral imediato.

Todos os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento informado apresentado no Apêndice B. Após o acompanhamento por um período de 3 meses sem alteração dos parâmetros de base (frequência de 30 Hz e largura de pulso de 500 μ s), os participantes receberam um questionário 1 denominado Diário de Crise antes da Avaliação (Apêndice C) via correio eletrônico para ser preenchido e igualmente enviado aos autores. Os pacientes foram, então, submetidos a uma avaliação clínica para a randomização e ajuste da frequência, para posteriormente preencher os questionários 2 e 3 (Diários de Crise após 1 mês (Apêndice D) e após 6 meses da avaliação (Apêndice E)). Todos os questionários incluíram perguntas sobre crises epiléticas e efeitos colaterais. Para uma análise estatística mais detalhada, as crises epiléticas foram estratificadas em crises parciais, de queda e tônico-clônicas, sendo as duas últimas de origem generalizada. Do ponto de vista de efeitos colaterais, foram avaliados episódios de difonia, disfagia e dispnéia.

No entanto, devido à baixa adesão dos pacientes, foi optado por se alterar parcialmente a metodologia do projeto. Para que não houvesse comprometimento do número de participantes e para que a influência do efeito placebo fosse reduzida, a alteração da frequência de 30 Hz para 20 Hz foi realizada em todos os pacientes, porém ainda de forma duplo-cega (os participantes e o autor responsável por avaliar os resultados obtidos não estavam cientes de que todos os pacientes foram submetidos ao ajuste do parâmetro). Para a avaliação dos resultados o grupo controle utilizado foi composto pelos próprios pacientes com estimulação a 30 Hz (antes da alteração da frequência).

Como houve grande dificuldade no preenchimento dos diários por parte dos participantes e seus familiares, foi optado por realização de contato telefônico e preenchimento dos mesmos pelo autor cego às alterações dos parâmetros.

Para facilitar o entendimento do andamento do estudo a metodologia foi separada em fases de trabalho (Tabela 6).

3.1 FASE 1 – LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Durante os primeiros meses de pesquisa foi realizado o levantamento bibliográfico nos principais bancos de dados e de periódicos nacionais e internacionais.

Foram buscados artigos, revistas científicas, livros e jornais que tenham trabalhos publicados nas áreas de epilepsia refratária, neuromodulação, VNS, parâmetros de estimulação.

3.2 FASE 2 – TEMPO 0 (T0) DA COLETA DE DADOS

Em um primeiro momento, os dados como dados epidemiológicos gerais, dados relacionados à doença de base (diagnóstico, causa, tratamentos realizados), dados específicos das crises epiléticas (número diário de crises, tipos, duração) e dados sobre a estimulação propriamente dita (amplitude, tempo ligado e tempo desligado) foram coletados a respeito de cada participante do projeto. Nesta fase, todos os pacientes foram mantidos com a frequência de 30 Hz e largura de pulso de 500 μ s conforme os parâmetros previamente definidos na literatura (Ben-Menachem *et al.*, 1994; Handforth *et al.*, 1998). Não foram uniformizados os valores de amplitude corrente entre os participantes uma vez que o tratamento de cada um já estava em andamento e a resposta clínica foi variável para diferentes valores. Da mesma forma, é necessário ressaltar que não houve uniformidade no tempo total de estimulação elétrica vagal uma vez que os paciente foram implantados em diferentes momentos. Estes pacientes foram seguidos por três meses e avaliados quanto à frequência e à duração das crises e de efeitos colaterais.

3.3 FASE 3 – TEMPO 1 (T1) DA COLETA DE DADOS

Nesta fase, que ocorreu 3 meses após T0, foram obtidos os dados sobre as características das crises epiléticas e de efeitos colaterais durante a estimulação elétrica vagal de base (30 Hz e 500 μ s) por três meses de acordo com o Apêndice C (resultados tabelados no Apêndice E). Inicialmente os pacientes seriam randomizados de forma duplo-cega para a frequência de 20 ou 30 Hz e acompanhados por mais seis meses, sendo a resposta clínica avaliada após um e seis meses. Porém, devido à baixa adesão, todos os participantes foram submetidos à alteração da frequência para 20 Hz.

3.4 FASE 4 – TEMPO 2 (T2) DA COLETA DE DADOS

Nesta fase, que ocorreu 1 mês após T1, (quatro meses após T0) foram obtidos os dados sobre as características das crises epiléticas após a estimulação elétrica vagal por um mês com a largura de pulso em 500 μ s e a frequência de 20 Hz de acordo com o Apêndice D (resultados tabelados no Apêndice F).

Os resultados obtidos quanto aos ajustes da frequência, além das características das crises durante as diferentes fases de estimulação foram tratados estatisticamente para que se pudesse concluir se é ou não possível reduzir os parâmetros de estimulação sem comprometer a eficácia do tratamento de forma segura.

Tabela 6: Cronograma das fases apresentadas

Atividades	Mês 1	Mês 3	Mês 4	Mês 7	Mês 8	Mês 12
Levantamento Bibliográfico	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados T0 (estimulação a 30 Hz e 500 μ s)			X			
Coleta de dados T1 (alteração da frequência)				X		
Coleta de dados T2 (avaliação da resposta clínica)					X	
Redação da dissertação	X	X	X	X	X	X
Entrega da Dissertação						X

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Além de uma análise estatística comparativa realizada no programa Excel, os dados foram tratados através da análise de t-pareado no programa Minitab para se comparar os dois grupos de estimulação (20 e 30 Hz). Este teste é uma ferramenta estatística utilizada para a comparação de amostras dependentes, como por exemplo quando a mesma amostra é submetida a dois tratamentos em momentos distintos. Neste estudo, os mesmos pacientes foram estimulados inicialmente a 30 Hz e, posteriormente, a 20 Hz, justificando o uso do teste

descrito. Durante a análise, foram avaliados os dados relacionados ao número de crises epiléticas, tanto em sua totalidade como de forma fracionada de acordo com os diferentes tipos de crise. Devido à baixa incidência de crises do tipo tônico-clônicas e de efeitos colaterais, estas variáveis não foram tratadas estatisticamente.

Para testar a normalidade da distribuição das amostras de 30 Hz e 20 Hz de acordo com as múltiplas variáveis foram utilizados os testes de Anderson-Darling e Ryan-Joiner. A hipótese H_0 , rejeitada caso $p < 0,05$ para intervalos de confiança de 95%, considerou que a distribuição da amostra seguiu uma distribuição normal.

Subsequente à comparação visual das médias das distribuições das amostras através de histogramas, os dados foram analisados através do teste de t-pareado com intervalos de confiança de 95% e 90%. Os resultados obtidos foram descritos na próxima seção.

4 RESULTADOS

Dos 14 pacientes selecionados para a pesquisa, apenas seis demonstraram interesse em participar e assinaram o termo de compromisso. A idade média da amostra analisada foi de 10 anos (8 – 18), sendo metade dos participantes do sexo feminino.

Nos 3 meses que antecederam a avaliação, dois pacientes já haviam apresentado remissão completa das crises. Uma média de 109 crises por semana por paciente foi observada, sendo que 90,7% das crises eram parciais, aproximadamente 9% eram do tipo queda e 0,3% eram tônico-clônicas. Todos os pacientes que ainda apresentavam crise obtiveram redução da duração dos episódios e 75% foram considerados responsivos pois obtiveram mais que 50% de redução da incidência de crises. Da mesma forma, três dos quatro pacientes referiram eventos de menor intensidade, enquanto um não apresentou variação.

Neste mesmo período, metade dos pacientes também já haviam manifestado algum tipo de melhora do ponto de vista cognitivo ou comportamental de acordo com os familiares. Redução da agressividade, maior facilidade na realização de tarefas diárias e melhor desempenho intelectual foram os relatos mais freqüentes, cada um destes observado em pacientes diversos de forma independente.

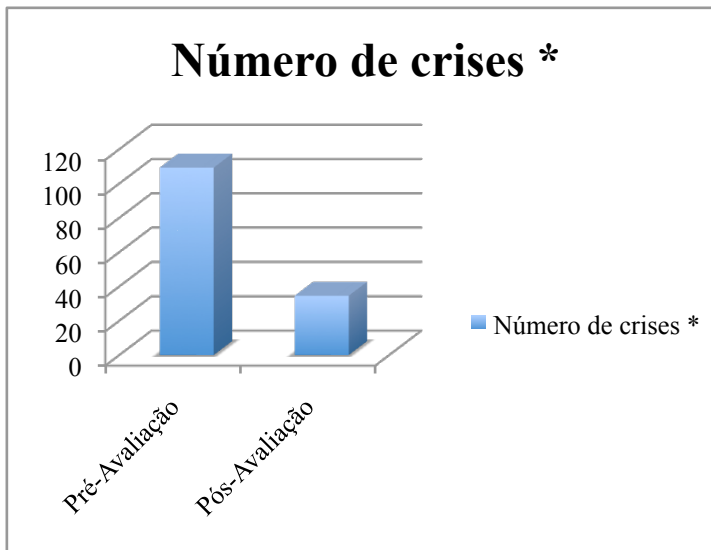
Ao se considerar os possíveis efeitos colaterais decorrentes da estimulação, apenas dois pacientes relataram alterações: um apresentou apenas disфонia transitória enquanto o segundo evoluiu com disfagia e disфонia permanentes.

Já no mês subsequente à alteração dos parâmetros, ao contrário do esperado, houve redução de 68% das crises convulsivas ($p = 0,054$) Estes dados podem ser apreciados nos Gráficos 1 e 2. Em 75% dos pacientes ainda com crise, redução tanto da intensidade como da duração dos episódios. É necessário ressaltar que, nos dois pacientes que já não apresentavam crises, não houve piora clínica após a redução da frequência para 20 Hz.

Todavia, é necessário interpretar estes dados com cautela uma vez que a maior parte dos participantes foi aquela que obteve resposta satisfatória à terapia. A redução da frequência das crises também poderia decorrer do tempo de estimulação, visto que a ação da estimulação elétrica vagal não é imediata e sua eficácia aumenta progressivamente ao longo do tempo como discutido previamente. Outros fatores que poderiam contribuir para o controle das crises incluem o tempo de estimulação elétrica vagal antes do início do projeto, assim

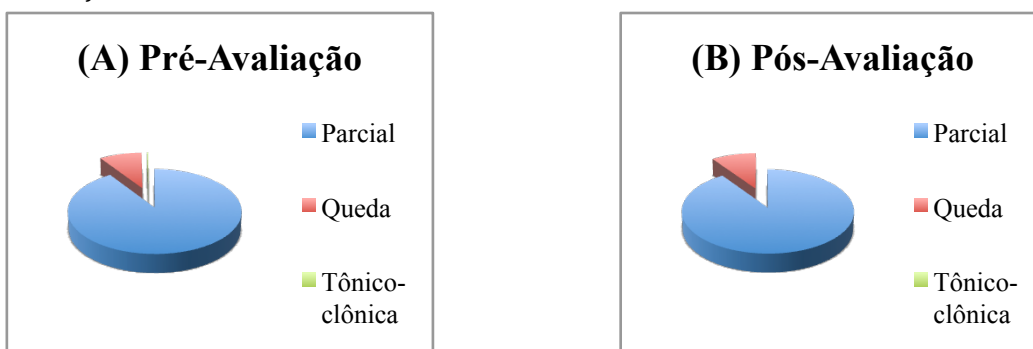
como o aumento das drogas anticonvulsivantes para ajuste da dose de acordo com o peso (presente em dois pacientes). No entanto, o ajuste medicamentoso seria uma explicação pouco plausível nesta casuística, uma vez que os pacientes submetidos à esta modificação eram aqueles que já não apresentavam crises mesmo nos meses anteriores à avaliação.

Gráfico 1: Incidência de crises convulsivas nos dois períodos em que os questionários foram aplicados



*Média de crises por semana por semana

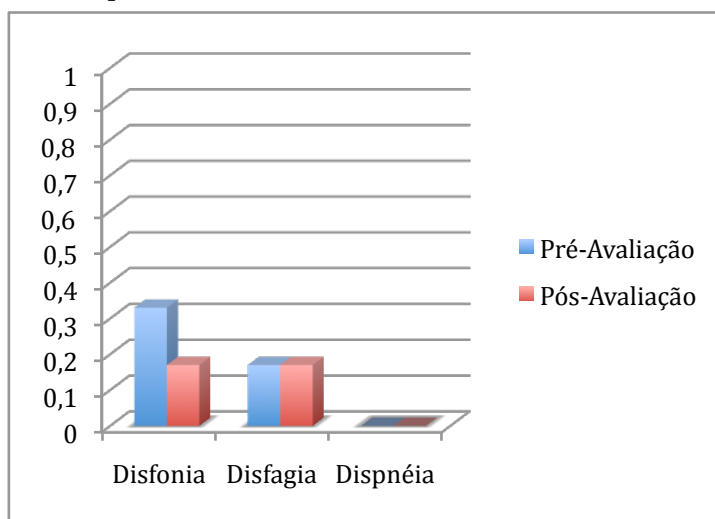
Gráfico 2: Distribuição dos diferentes tipos de crise nos períodos pré (A) e pós (B) avaliação



Durante a estimulação com 20Hz nenhum participante apresentou crises tônico-clônicas, responsáveis muitas vezes por injúrias físicas devido ao trauma durante a queda. No entanto, as crises de queda, que também podem cursar com lesões corporais, apresentaram discreto aumento na sua proporcionalidade (8,9% versus 9,5%). A proporção de crises parciais, por sua vez, manteve-se inalterada.

Conforme o Gráfico 3, além da redução do número de crises observada nos participantes durante o período subsequente à redução da frequência de estimulação, no paciente com disfonia transitória foi constatada resolução completa do quadro, permanecendo sintomático apenas o paciente que apresentava disfagia e disfonia associadas. Não houve relato de ocorrência de crises antes não vivenciadas pelos participantes ou outros efeitos colaterais não citados nos questionários. Ademais, melhora comportamental progressiva foi identificada em mais um paciente.

Gráfico 3: Incidência de efeitos colaterais nos dois períodos em que os questionários foram aplicados

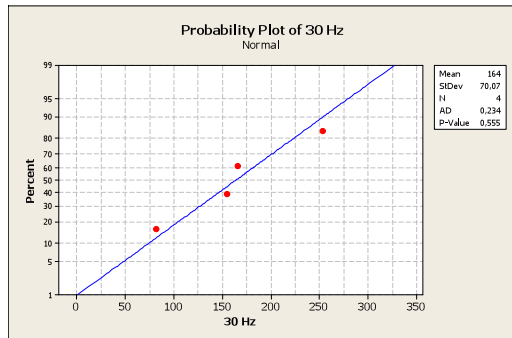


Os dois efeitos colaterais descritos durante a estimulação com 30 Hz (pré-avaliação) e 20Hz (pós-avaliação) foram disfonia e disfagia. Nenhum caso de dispnéia foi observado.

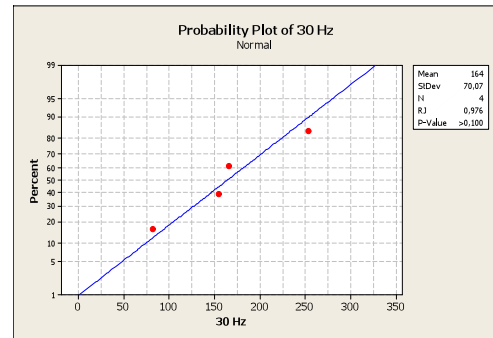
Para a realização da análise estatística da incidência de crises convulsivas com estimulação a 30 Hz ou 20 Hz foi utilizado o teste de t-pareado. Com a inclusão de todos os pacientes, no entanto, não foi possível excluir a possibilidade de os dados não seguirem uma distribuição normal. Isto provavelmente ocorreu pela presença de dois *outliers*, ou seja, pacientes que já não apresentavam mais crises convulsivas desde o início do projeto e se mantiveram assim após a redução da frequência para 20 Hz. Para se aproximar da normalidade, foi optado pela exclusão destes dois participantes e realização de todas as análises apenas com os dados dos quatro pacientes restantes (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4: Testes de normalidade do número total de crises para a estimulação a 30 Hz

(A)



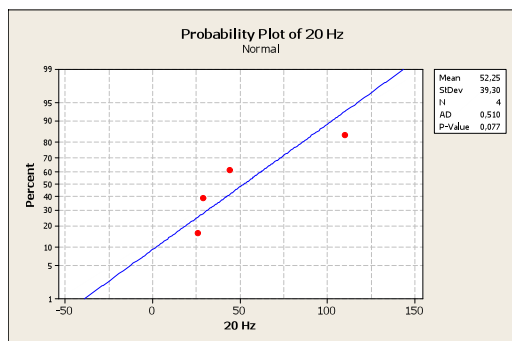
(B)



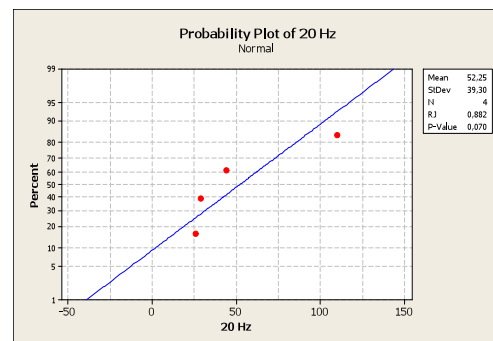
Não há evidência de que os dados não sigam uma distribuição normal nos testes de Anderson Darling (A) ou Ryan-Joiner (B), uma vez que $p > 0,555$ e $p > 0,100$ respectivamente.

Gráfico 5: Testes de normalidade do número total de crises para a estimulação a 20 Hz

(A)



(B)

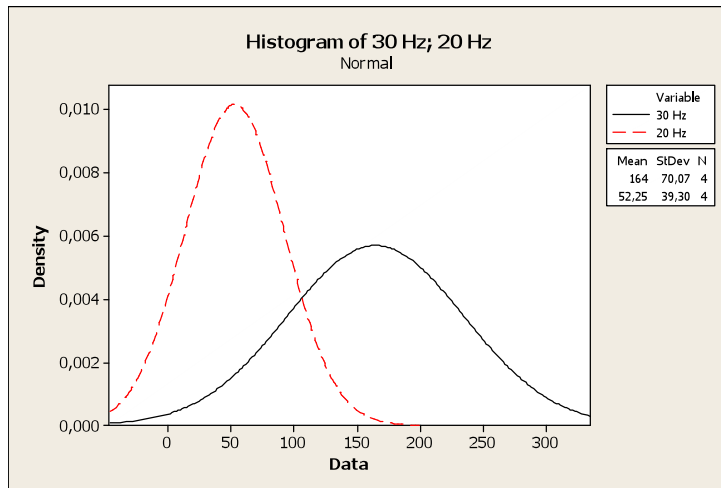


Não há evidência de que os dados não sigam uma distribuição normal nos testes de Anderson Darling (A) ou Ryan-Joiner (B), uma vez que $p > 0,077$ e $p > 0,070$ respectivamente.

Após comparação da média do número total de crises durante a estimulação a 30 Hz e a 20 Hz, não foi demonstrada diferença estatística significante ($p = 0,054$), apesar de se observar uma tendência à redução do número de crises com a frequência a 20 Hz. Este fato pode ser observado no histograma das duas distribuições uma vez que, apesar das médias do número total de crises com estimulações a 30 Hz e a 20 Hz serem distintas, há superposição dos dados (Gráfico 6). De acordo com a Tabela 7, ao se aplicar o teste t-pareado, não foi possível afirmar com 95% de confiança que as médias do número total de crises com estimulações a 30 Hz ou 20 Hz foram diferentes uma vez que o intervalo de confiança incluiu o 0 (- 4,0; 227,5). Porém, ao se alterar este intervalo (26,1; 197,4), evidenciou-se que as

médias diferiram com 90% de certeza. Novamente deve ser considerada a possibilidade desta redução de crises estar associada não apenas à alteração da frequência, mas também ao tempo de tratamento com a estimulação elétrica vagal.

Gráfico 6: Histograma das distribuições do número total de crises com estimulações a 30 Hz e a 20 Hz



Nota-se que, apesar das médias do número total de crises com estimulações a 30 Hz e a 20 Hz serem distintas, há superposição das duas distribuições.

Tabela 7: Teste t-pareado do número total de crises com estimulações a 30 Hz e 20 Hz

Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz				
	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	164	70,1	35
20 Hz	4	52,3	39,3	19,6
Diferença	4	111,8	72,7	36,4
Intervalo de Confiança de 95% para a diferença da Média: (- 4,0; 227,5)				
Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 3,07 Valor p = 0,054				
Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz				
	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	164	70,1	35
20 Hz	4	52,3	39,3	19,6
Diferença	4	111,8	72,7	36,4
Intervalo de Confiança de 90% para a diferença da Média: (26,1; 197,4)				
Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 3,07 Valor p = 0,054				

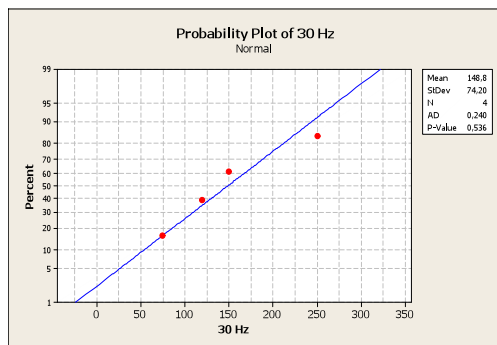
O primeiro teste foi realizado com Intervalo de Confiança de 95% e, o segundo, de 90%.

Da mesma forma, foi realizada a análise estatística para dois tipos diferentes de crise, como as crises parciais e as crises de queda. Estas foram consideradas separadamente nos questionários (crises de queda e crises de queda da cabeça) para facilitar o entendimento das perguntas por parte dos participantes, mas foram avaliadas de forma conjunta na análise para aumentar o número de eventos. Para as crises tônico-clônicas não foi realizada nenhuma análise estatística devido a sua baixa incidência (dois episódios em apenas um paciente durante a estimulação a 30 Hz).

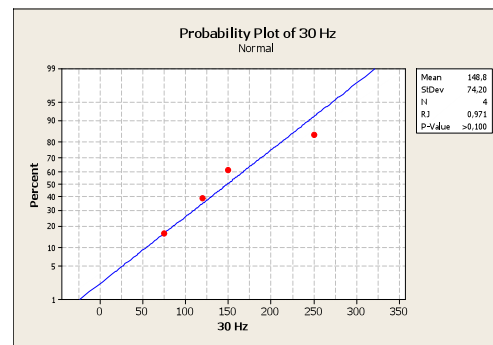
Para o teste t-pareado do número total de crises parciais, a normalidade das distribuições do número total de crises parciais para as estimulações a 30 Hz e a 20 Hz foi novamente demonstrada através dos testes de Anderson-Darling e Ryan-Joiner conforme os Gráficos 7 e 8.

Gráfico 7: Testes de normalidade do número total de crises parciais para a estimulação a 30 Hz

(A)



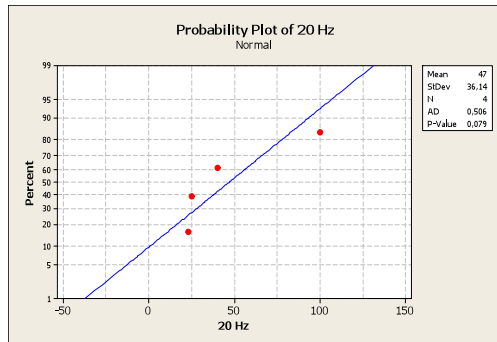
(B)



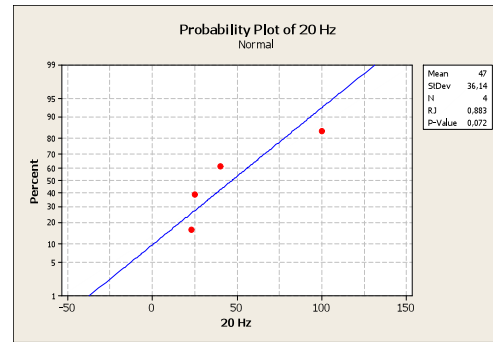
Não há evidência de que os dados não sigam uma distribuição normal nos testes de Anderson Darling (A) ou Ryan-Joiner (B), uma vez que $p > 0,536$ e $p > 0,100$ respectivamente.

Gráfico 8: Testes de normalidade do número total de crises parciais para a estimulação a 20 Hz

(A)



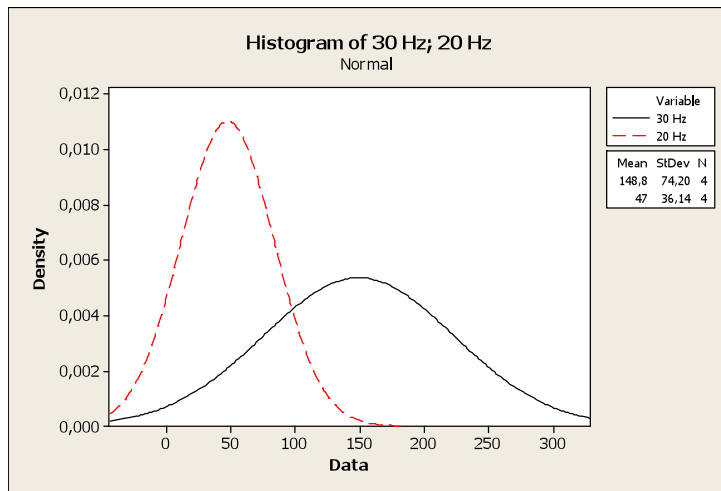
(B)



Não há evidência de que os dados não sigam uma distribuição normal nos testes de Anderson Darling (A) ou Ryan-Joiner (B), uma vez que $p > 0,079$ e $p > 0,072$ respectivamente.

Da mesma forma que a análise do número total de crises, a análise do número total das crises parciais evidenciou apenas uma tendência à redução após a alteração da frequência de estimulação de 30 Hz para 20 Hz ($p = 0,073$). Este fato pode ser observado no histograma das duas distribuições uma vez que, apesar das médias do número total de crises parciais com estimulações a 30 Hz e a 20 Hz serem distintas, há superposição dos dados (Gráfico 9). De acordo com a Tabela 8, ao se aplicar o teste t-pareado, não foi possível afirmar com 95% de confiança que as médias do número total de crises parciais com estimulações a 30 Hz ou 20 Hz foram diferentes uma vez que o intervalo de confiança incluiu o 0 (- 17,7; 221,2). Porém, ao se alterar este intervalo (13,4; 190,1), evidenciou-se que as médias diferiram com 90% de certeza. Novamente deve ser considerada a possibilidade desta redução de crises estar associada não apenas à alteração da frequência, mas também ao tempo de tratamento com a estimulação vagal.

Gráfico 9: Histograma das distribuições do número total de crises parciais com estimulações a 30 Hz e a 20 Hz



Da mesma forma que à avaliação do número total de crises, à avaliação das médias do número total de crises parciais se nota superposição das distribuições, apesar das duas médias serem distintas.

Tabela 8: Teste t-pareado do número total de crises parciais com estimulações a 30 Hz e 20 Hz

Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz				
	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	148,8	74,2	37,1
20 Hz	4	47	36,1	18,1
Diferença	4	101,8	75,1	37,5

Intervalo de Confiança de 95% para a diferença da Média: (- 17,1; 221,2)
 Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 2,71 Valor p = 0,073

Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz				
	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	148,8	74,2	37,1
20 Hz	4	47	36,1	18,1
Diferença	4	101,8	75,1	37,5

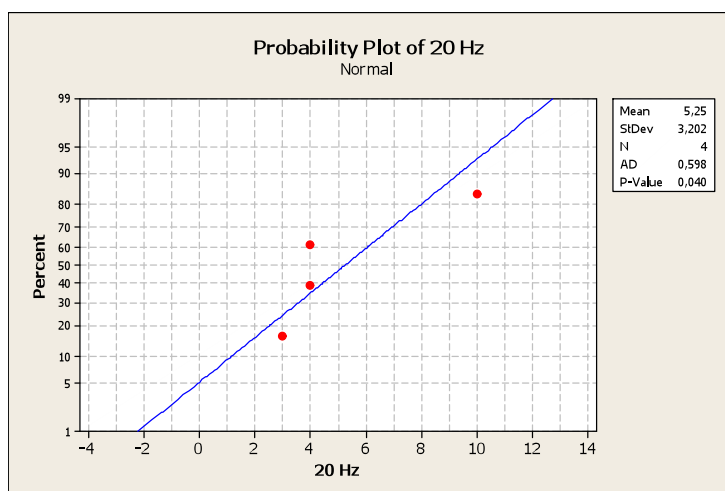
Intervalo de Confiança de 90% para a diferença da Média: (13,4; 190,1)
 Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 2,71 Valor p = 0,073

O primeiro teste foi realizado com Intervalo de Confiança de 95% e, o segundo, de 90%.

No entanto, para a análise estatística do número total de crises de queda com estimulação a 30 Hz e a 20 Hz, evidenciou-se uma distribuição anormal com a estimulação a 20 Hz (Gráfico 10), prejudicando a realização do teste t-pareado. Logo, não se pode afirmar

com 95% ou 90% de confiança que as médias do número total de crises de queda com estimulações a 30 Hz ou 20 Hz foram diferentes uma vez que o intervalo de confiança incluiu o 0 nas duas situações e o $p = 0,285$ (Tabela 9).

Gráfico 10: Teste de normalidade de Anderson Darling do número total de crises de queda com estimulação a 20 Hz



Houve evidência de que os dados não seguiam uma distribuição normal no teste de Anderson Darling com estimulação a 20 Hz, uma vez que $p > 0,040$.

Tabela 9: Teste t-pareado do número total de crises de queda com estimulações a 30 Hz e 20 Hz

Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz

	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	14,75	14,66	7,33
20 Hz	4	5,25	3,2	1,6
Diferença	4	9,5	14,62	7,31

Intervalo de Confiança de 95% para a diferença da Média: (- 13,76; 32,76)

Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 1,30 Valor p = 0,285

Teste T-Pareado e Intervalo de Confiança: 30 Hz; 20 Hz

	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
30 Hz	4	14,75	14,66	7,33
20 Hz	4	5,25	3,2	1,6
Diferença	4	9,5	14,62	7,31

Intervalo de Confiança de 95% para a diferença da Média: (- 7,70; 26,70)

Teste T da diferença da Média = 0 (vs não = 0) : Valor T = 1,30 Valor p = 0,285

O primeiro teste foi realizado com Intervalo de Confiança de 95% e, o segundo, de 90%.

5 DISCUSSÃO

A evidência na literatura para a utilização de 30 Hz de frequência como parâmetro durante a estimulação elétrica vagal ainda é limitada. Baseada inicialmente em estudos animais (Lockard *et al.*, 1990; Woodbury *et al.*, 1990; Zabara, 1992), a investigação da frequência de estimulação não foi extensivamente realizada em pacientes com epilepsia, e os estudos preliminares que definiram a eficácia da estimulação vagal elétrica no tratamento de crises epiléticas (EOS 1 – 5) comparam apenas valores de 30 Hz a valores considerados subótimos (1 Hz), concordantes com resultados obtidos apenas através de pesquisas conduzidas em participantes não humanos (Ben-Menachem *et al.*, 1994). Apesar da análise da Tabela 5 reforçar a importância do VNS como adjuvante no tratamento dos pacientes com epilepsias catastróficas, com resultados promissores no longo prazo, fica claro que não há evidências de tentativas em otimizar os parâmetros de estimulação para reduzir o consumo da bateria. Este é o primeiro estudo que se tem relato que avalia o resultado clínico da comparação de diferentes valores de frequência dentro do espectro considerado terapêutico, através da incidência de crises epiléticas e efeitos colaterais, com o objeto de utilizar o menor valor capaz de manter a eficácia clínica.

De acordo com modelos computacionais, a redução de alguns parâmetros de estimulação para aumentar a sobrevida da bateria do sistema sem comprometimento da ativação das fibras nervosas é possível. Neste estudo, a redução da largura de pulso de 500 μ s para 250 μ s ou ainda 130 μ s fez necessário o aumento da amplitude de corrente para que houvesse uma adequada estimulação do nervo. O gasto final de energia e consequente consumo de bateria, no entanto, foram menores do que os gerados com os parâmetros iniciais, mesmo com o aumento da amplitude de corrente (Helmers *et al.*, 2012). Deve-se atentar, todavia, que não houve corroboração de que uma redução do número de fibras ativadas necessariamente impactaria de forma negativa a eficácia clínica. Além disso, este fato foi demonstrado apenas em modelos teóricos e ainda deverá ser comprovado em estudos clínicos randomizados para que possa ser utilizado de forma segura na prática médica. Este projeto se utilizou do mesmo princípio para pressupor que seria possível extrapolar os resultados para a redução de outro parâmetro de estimulação, como a frequência.

Por outro lado, não é plausível comparar estes achados de tendência de 68% de redução da incidência de crises epiléticas e 75% de pacientes responsivos com os resultados

apresentados pela literatura uma vez que não identificamos outro estudo que comparasse a redução da frequência de estimulação de 30 Hz para 20 Hz. Da mesma forma, se fosse considerado que a melhora que os pacientes apresentaram decorresse apenas da resposta à estimulação elétrica vagal independente da variação da frequência, análise que poderia ser sugerida devido ao efeito cumulativo da terapia (Orosz *et al.*, 2014), a comparação ainda seria inadequada. Para que estes dados fossem analisados adequadamente, seria necessário determinar por quanto tempo cada paciente foi submetido à estimulação elétrica vagal antes do estudo ser iniciado. Outro ponto que se deve ressaltar é o fato de que os participantes do estudo foram aqueles que apresentaram melhor resposta à terapia, o que pode ser caracterizado como bias de seleção. A resposta à terapia evidenciada nesta pesquisa está acima da média descrita após 1 ano de tratamento e se situa próxima dos valores retratados após 4 anos ou mais de estimulação (Kawai *et al.*, 2002; De Herdt *et al.*, 2007; Elliott *et al.*, 2011). A taxa de pacientes livres de crises epiléticas também permaneceu acima do referido na literatura, que se situa em torno de 7 – 9 % (Ghaemi *et al.*, 2010; Elliott *et al.*, 2011).

Os mais frequentes efeitos colaterais relacionados à estimulação relatados na literatura incluem disfonia, dispnéia, tosse, dor ou parestesia e cefaléia (20 – 60%) (Ben-Menachem, 2002; Uthman *et al.*, 2004; Ching *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2013; Serdaroglu *et al.*, 2016). Apesar desta amostra apresentar resultados similares no tocante à disfonia, casos de disfagia não parecem ser recorrentes na experiência mundial. A redução destes efeitos colaterais após a redução dos parâmetros de estimulação, como também observado nos pacientes aqui retratados, já foi relatado por outros autores (Liporace *et al.*, 2001). Conforme apontado pela mais longa série de complicações da estimulação elétrica vagal, a incidência global de complicações cirúrgicas foi de 12,4% sendo as mais comuns a ocorrência de hematomas, infecção e paralisia de corda vocal. Ao se comparar a população adulta com a população infantil, é possível inferir que as taxas de complicações são bastante semelhantes, com exceção da incidência de infecção, duas vezes mais comum no segundo grupo. Esta diferença eventualmente pode estar associada a uma maior dificuldade no cuidado do sítio operatório, uma vez que os pacientes mais novos apresentam, em sua grande maioria, déficit cognitivo acentuado (Revesz *et al.*, 2016). Nesta casuística, complicações relacionadas ao equipamento ou ao procedimento cirúrgico não foram evidenciadas. Apesar da maior incidência tardia de algumas complicações (como falha do sistema e fratura do eletrodo), o que poderia ter sido mascarado pelo acompanhamento de curto prazo, a incidência de hematomas e infecções é maior no período pós-operatório precoce (Kahlow *et al.*, 2013).

Dessa forma, o próximo passo da investigação da estimulação elétrica vagal a 20 Hz de frequência seria o desenvolvimento de um estudo randomizado, com um grupo de estimulação a 20 Hz e um grupo controle de estimulação a 30 Hz e com “cross-over” após um período de acompanhamento.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para que o uso da estimulação elétrica vagal no tratamento da epilepsia refratária possa ser amplamente difundido é necessário que seu custo-benefício seja mais efetivo, o que poderia ser obtido através do aumento da durabilidade da bateria do sistema e conseqüente redução do número de procedimentos cirúrgicos a que os pacientes teriam que ser submetidos para a troca da mesma. Com este fato em mente, dois seriam os principais alvos passíveis de modificação: os diferentes parâmetros de estimulação e a bateria propriamente dita. A respeito do primeiro ponto, é possível que a adoção de valores menores de alguns parâmetros possa levar a um aumento da durabilidade da bateria do sistema, segundo consta no manual do fabricante (Cyberonics, 2015). Como discutido previamente, uma grande parcela dos pacientes responde inicialmente a amplitudes de corrente mais baixas (<1 mA) apesar de, muitas vezes, de forma tardia. Ademais, deve-se ressaltar que os efeitos da estimulação muitas vezes não são imediatos e podem ser percebidos apenas meses após alterações da estimulação. Também já foi descrito que a redução da frequência de 30 Hz para 20 Hz e da largura de pulso de 500 μ s para 250 μ s não reduz o número de fibras ativadas e, conseqüentemente, o efeito clínico. Neste projeto foi optado por se avaliar apenas os efeitos da alteração dos valores da frequência uma vez que, se mais de um parâmetro fosse ajustado simultaneamente, não seria possível determinar suas contribuições individuais. No entanto, como este projeto retratou os resultados de um curto tempo de seguimento, há um outro projeto em andamento para analisar os mesmos 6 pacientes deste estudo após 6 meses de estimulação a 20 Hz, uma vez que a resposta à terapia pode se manifestar tardiamente devido ao seu efeito cumulativo.

Uma outra alternativa que contribuiria para o aumento da durabilidade do sistema seria o uso de uma bateria recarregável, o que já é empregado em alguns sistemas de estimulação elétrica cerebral para tratamento da doença de Parkinson e da distonia (Waln *et al.*, 2013). Nestes pacientes, os benefícios mais relevantes sejam talvez o aumento da sobrevida para até 9 anos (comparada com a média de 3 anos nas baterias não recarregáveis) (Ondo *et al.*, 2007) e a redução significativa de custos (Rizzi *et al.*, 2015) relacionados inclusive a complicações (sobretudo infecções decorrentes de revisões cirúrgicas para troca). Todavia, o sistema recarregável pode apresentar algumas desvantagens relacionadas à necessidade de se recarregar a bateria rotineiramente uma vez que, mesmo sendo realizada de

forma transcutânea, exige disponibilidade por parte do paciente. Ademais, alguns sistemas podem ser danificados de forma permanente caso a bateria não seja recarregada em tempo hábil. Para o tratamento da epilepsia com a estimulação elétrica vagal, foi publicado um estudo que avaliou o sistema ADNS-300 em 3 pacientes (El Tahry *et al.*, 2010). O ANDS-300 utiliza um eletrodo em forma de braçadeira (em contraste com eletrodo atual formado por 3 espirais), uma bateria recarregável (com sobrevida média de 12 anos) e, ao mesmo tempo que estimula o nervo vago, permite o monitoramento da atividade do nervo em resposta à estimulação, o que poderia ser de grande valia para se adaptar os parâmetros de estimulação de acordo com a resposta nervosa e não de forma empírica como a realizada atualmente. Dois dos 3 pacientes apresentaram redução média de 40% das crises.

O desenvolvimento de novos modelos de eletrodo também pode contribuir para a melhoria da terapia. Um novo sistema utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca emprega eletrodos em forma de braçadeira e sinais em ondas trapezoides e não quadradas para fornecer uma estimulação unidirecional (lembrando que as fibras do vago podem ser aferentes ou eferentes) e reduzir a incidência de efeitos colaterais através da diminuição da perda de corrente para o meio externo. Resultados preliminares em pacientes com epilepsia demonstraram eficácia bastante semelhante ao sistema atual, porém sem efeitos colaterais até estimulação com 2 mA (Ben-Menachem *et al.*, 2013).

Um outro tópico que merece menção ao se discutir novas perspectivas é a estimulação em malha fechada, no qual o sistema seria automaticamente ativado no início de uma crise (Jaseja, 2004). Este sistema já é utilizado em alguns equipamentos para a estimulação cerebral no tratamento da epilepsia (Bergey *et al.*, 2015) e apenas recentemente foi aplicado à estimulação elétrica vagal. Estudos preliminares realizados em pacientes acoplados à monitorização não invasiva foram incapazes de demonstrar resultados satisfatórios (Shoeb *et al.*, 2009). Pela dificuldade da monitorização contínua com eletroencefalograma, outro método de detecção de crises foi pesquisado e, em fevereiro de 2014 foi aprovado na Europa um novo modelo de gerador capaz de detectar aumento da frequência cardíaca no início das crises e automaticamente desencadear a estimulação elétrica vagal (estimulação responsiva) (Schneider *et al.*, 2015). Em um paciente implantado, o sistema se mostrou bastante sensível mas pouco específico (92% e 13,5% respectivamente) e, após 3 meses de estimulação combinada (cíclica e responsiva), houve redução tanto da duração quanto da frequência das crises (Hampel *et al.*, 2015). No entanto, deve-se interpretar

este resultado com cautela, uma vez que não é possível determinar se este resultado está de fato diretamente ligado apenas à estimulação responsiva.

A estimulação transcutânea do nervo vago é outra alternativa segura e bem tolerada desenvolvida para redução dos riscos cirúrgicos dos pacientes submetidos à estimulação elétrica vagal (Stefan *et al.*, 2012). Em um estudo randomizado comparando a estimulação transcutânea com a estimulação placebo houve redução estatisticamente significativa das crises e melhora da qualidade de vida com a nova técnica após 1 ano de seguimento (Aihua *et al.*, 2014).

7 CONCLUSÃO

Ao se considerar a significativa redução na frequência das crises epiléticas e a melhora na qualidade de vida dos pacientes implantados, associadas à ocorrência de efeitos colaterais geralmente transitórios ou reversíveis, pode-se afirmar que a estimulação elétrica vagal é uma terapia segura no tratamento de pacientes pediátricos e adultos com epilepsia refratária que não são candidatos à cirurgia ressectiva. Atualmente, há evidência nível I para seu uso na epilepsia de origem focal e nível II para outros tipos de crise. No entanto, para a otimização da terapia, uma investigação mais aprofundada dos parâmetros ainda se faz necessária. Por conseguinte, este foi um projeto piloto de reduzida amostra, cujos resultados demonstraram que, a curto prazo, é possível reduzir a frequência de estimulação para 20 Hz sem comprometimento da eficácia da terapia, com aumento da sobrevida da bateria e conseqüente redução de trocas cirúrgicas do gerador.

REFERÊNCIAS

A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* [S.I.], v. 45, n. 2, p. 224-30, Feb 1995.

SUDEP research without walls. *Lancet Neurol* [S.I.], v. 14, n. 2, p. 125, Feb 2015.

Agnew, W. F.; McCreery, D. B. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S27-32, 1990.

Aihua, L.; Lu, S.; Liping, L.; Xiuru, W.; Hua, L.; Yuping, W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 39, p. 105-10, Oct 2014.

Aldenkamp, A. P.; Majoie, H. J.; Berfelo, M. W.; Evers, S. M.; Kessels, A. G.; Renier, W. O.; Wilmink, J. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 3, n. 5, p. 475-479, Oct 2002.

Amark, P.; Stodberg, T.; Wallstedt, L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* [S.I.], v. 48, n. 5, p. 1023-4, May 2007.

Annegers, J. F.; Coan, S. P.; Hauser, W. A.; Leestma, J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* [S.I.], v. 41, n. 5, p. 549-53, May 2000.

Arya, R.; Greiner, H. M.; Lewis, A.; Mangano, F. T.; Gonsalves, C.; Holland, K. D.; Glauser, T. A. Vagus nerve stimulation for medically refractory absence epilepsy. *Seizure* [S.I.], v. 22, n. 4, p. 267-70, May 2013.

Behr, C.; Goltzene, M. A.; Kosmalski, G.; Hirsch, E.; Ryvlin, P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* [S.I.], v. 172, n. 1, p. 27-36, Jan 2016.

Ben-Menachem, E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* [S.I.], v. 1, n. 8, p. 477-82, Dec 2002.

Ben-Menachem, E.; Hellstrom, K.; Waldton, C.; Augustinsson, L. E. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* [S.I.], v. 52, n. 6, p. 1265-7, Apr 12 1999.

Ben-Menachem, E.; Manon-Espaillet, R.; Ristanovic, R.; Wilder, B. J.; Stefan, H.; Mirza, W.; Tarver, W. B.; Wernicke, J. F. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* [S.I.], v. 35, n. 3, p. 616-26, May-Jun 1994.

Ben-Menachem, E.; Rydenhag, B.; Silander, H. Preliminary experience with a new system for vagus nerve stimulation for the treatment of refractory focal onset seizures. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 29, n. 2, p. 416-9, Nov 2013.

Berg, A. T.; Scheffer, I. E. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* [S.I.], v. 52, n. 6, p. 1058-62, Jun 2011.

Bergey, G. K.; Morrell, M. J.; Mizrahi, E. M.; Goldman, A.; King-Stephens, D.; Nair, D.; Srinivasan, S.; Jobst, B.; Gross, R. E.; Shields, D. C.; Barkley, G.; Salanova, V.; Olejniczak, P.; Cole, A.; Cash, S. S.; Noe, K.; Wharen, R.; Worrell, G.; Murro, A. M.; Edwards, J.; Duchowny, M.; Spencer, D.; Smith, M.; Geller, E.; Gwinn, R.; Skidmore, C.; Eisenschenk, S.; Berg, M.; Heck, C.; Van Ness, P.; Fountain, N.; Rutecki, P.; Massey, A.; O'donovan, C.; Labar, D.; Duckrow, R. B.; Hirsch, L. J.; Courtney, T.; Sun, F. T.; Seale, C. G. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* [S.I.], v. 84, n. 8, p. 810-7, Feb 24 2015.

Bluemel, K. M.; Wurster, R. D.; Randall, W. C.; Duff, M. J.; O'toole, M. F. Parasympathetic postganglionic pathways to the sinoatrial node. *Am J Physiol* [S.I.], v. 259, n. 5 Pt 2, p. H1504-10, Nov 1990.

Boon, P.; Vonck, K.; Van Walleghem, P.; D'have, M.; Caemaert, J.; De Reuck, J. Vagus nerve stimulation for epilepsy, clinical efficacy of programmed and magnet stimulation. *Acta Neurochir Suppl* [S.I.], v. 79, p. 93-8, 2002.

Boon, P.; Vonck, K.; Van Walleghem, P.; D'have, M.; Goossens, L.; Vandekerckhove, T.; Caemaert, J.; De Reuck, J. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* [S.I.], v. 18, n. 5, p. 402-7, Sep 2001.

Bunch, S.; Degiorgio, C. M.; Krahl, S.; Britton, J.; Green, P.; Lancman, M.; Murphy, J.; Olejniczak, P.; Shih, J.; Heck, C. N. Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* [S.I.], v. 116, n. 4, p. 217-20, Oct 2007.

Chase, M. H.; Nakamura, Y.; Clemente, C. D.; Serman, M. B. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* [S.I.], v. 5, n. 2, p. 236-49, Jun 1967.

Chase, M. H.; Serman, M. B.; Clemente, C. D. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* [S.I.], v. 16, n. 1, p. 36-49, Sep 1966.

Ching, J.; Khan, S.; White, P.; Reed, J.; Ramnarine, D.; Sieradzan, K.; Sandeman, D. Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. *Br J Neurosurg* [S.I.], v. 27, n. 2, p. 228-34, Apr 2013.

Choi, S. J.; Hong, S. C.; Seo, D. W.; Joo, E. Y.; Cho, J. R.; Hwang, K. J.; Kim, J. Y.; Hong, S. B. Long-Term Outcome of Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy: A Longitudinal 4 year Follow-up Study in Korea. *J Epilepsy Res* [S.I.], v. 3, n. 1, p. 16-20, Jun 2013.

Clark, A. J.; Kuperman, R. A.; Auguste, K. I.; Sun, P. P. Intractable episodic bradycardia resulting from progressive lead traction in an epileptic child with a vagus nerve stimulator: a delayed complication. *J Neurosurg Pediatr* [S.I.], v. 9, n. 4, p. 389-93, Apr 2012.

Conway, C. R.; Chibnall, J. T.; Gebara, M. A.; Price, J. L.; Snyder, A. Z.; Mintun, M. A.; Craig, A. D.; Cornell, M. E.; Perantie, D. C.; Giuffra, L. A.; Bucholz, R. D.; Sheline, Y. I. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* [S.I.], v. 6, n. 5, p. 788-97, Sep 2013.

Cramer, J. A. Exploration of Changes in Health-Related Quality of Life after 3 Months of Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 2, n. 5, p. 460-465, Oct 2001.

Cramer, J. A.; Perrine, K.; Devinsky, O.; Meador, K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* [S.I.], v. 37, n. 6, p. 577-82, Jun 1996.

Cyberonics. VNS Therapy System Physician's Manual. v. 2015. n. 09/07/2015. Houston: Cyberonics, 2015.

De Herdt, V.; Boon, P.; Ceulemans, B.; Hauman, H.; Lagae, L.; Legros, B.; Sadzot, B.; Van Bogaert, P.; Van Rijckevorsel, K.; Verhelst, H.; Vonck, K. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* [S.I.], v. 11, n. 5, p. 261-9, Sep 2007.

De Kinderen, R. J.; Postulart, D.; Aldenkamp, A. P.; Evers, S. M.; Lambrechts, D. A.; Louw, A. J.; Majoie, M. H.; Grutters, J. P. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* [S.I.], v. 110, p. 119-31, Feb 2015.

Degiorgio, C. M.; Schachter, S. C.; Handforth, A.; Salinsky, M.; Thompson, J.; Uthman, B.; Reed, R.; Collins, S.; Tecoma, E.; Morris, G. L.; Vaughn, B.; Naritoku, D. K.; Henry, T.; Labar, D.; Gilmartin, R.; Labiner, D.; Osorio, I.; Ristanovic, R.; Jones, J.; Murphy, J.; Ney, G.; Wheless, J.; Lewis, P.; Heck, C. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* [S.I.], v. 41, n. 9, p. 1195-200, Sep 2000.

Degiorgio, C. M.; Thompson, J.; Lewis, P.; Arrambide, S.; Naritoku, D.; Handforth, A.; Labar, D.; Mullin, P.; Heck, C. Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia* [S.I.], v. 42, n. 8, p. 1017-20, Aug 2001.

El Tahry, R.; Raedt, R.; Mollet, L.; De Herdt, V.; Wyckhuys, T.; Van Dycke, A.; Meurs, A.; Dewaele, F.; Van Roost, D.; Doguet, P.; Delbeke, J.; Wadman, W.; Vonck, K.; Boon, P. A novel implantable vagus nerve stimulation system (ADNS-300) for combined stimulation and recording of the vagus nerve: pilot trial at Ghent University Hospital. *Epilepsy Res* [S.I.], v. 92, n. 2-3, p. 231-9, Dec 2010.

Elliott, R. E.; Morsi, A.; Kalhorn, S. P.; Marcus, J.; Sellin, J.; Kang, M.; Silverberg, A.; Rivera, E.; Geller, E.; Carlson, C.; Devinsky, O.; Doyle, W. K. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 20, n. 1, p. 57-63, Jan 2011.

Elliott, R. E.; Morsi, A.; Tanweer, O.; Grobelny, B.; Geller, E.; Carlson, C.; Devinsky, O.; Doyle, W. K. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 20, n. 3, p. 478-83, Mar 2011.

Elliott, R. E.; Rodgers, S. D.; Bassani, L.; Morsi, A.; Geller, E. B.; Carlson, C.; Devinsky, O.; Doyle, W. K. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* [S.I.], v. 7, n. 5, p. 491-500, May 2011.

Engel, J.; Pedley, T. A. Introduction: What is epilepsy? In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Ed.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Cap.1.

Englot, D. J.; Chang, E. F.; Auguste, K. I. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am* [S.I.], v. 22, n. 4, p. 443-8, v, Oct 2011.

Ergene, E.; Behr, P. K.; Shih, J. J. Quality-of-Life Assessment in Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 2, n. 3, p. 284-287, Jun 2001.

Espinosa, J.; Aiello, M. T.; Naritoku, D. K. Revision and removal of stimulating electrodes following long-term therapy with the vagus nerve stimulator. *Surg Neurol* [S.I.], v. 51, n. 6, p. 659-64, Jun 1999.

Felisati, G.; Gardella, E.; Schiavo, P.; Saibene, A. M.; Pipolo, C.; Bertazzoli, M.; Chiesa, V.; Maccari, A.; Franzini, A.; Canevini, M. P. Endoscopic laryngeal patterns in vagus nerve stimulation therapy for drug-resistant epilepsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [S.I.], v. 271, n. 1, p. 117-23, Jan 2014.

Fisher, R. S.; Acevedo, C.; Arzimanoglou, A.; Bogacz, A.; Cross, J. H.; Elger, C. E.; Engel, J., Jr.; Forsgren, L.; French, J. A.; Glynn, M.; Hesdorffer, D. C.; Lee, B. I.; Mathern, G. W.; Moshe, S. L.; Puccia, E.; Scheffer, I. E.; Tomson, T.; Watanabe, M.; Wiebe, S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [S.I.], v. 55, n. 4, p. 475-82, Apr 2014.

Forbes, R. Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy--an update. *Seizure* [S.I.], v. 17, n. 4, p. 387-88, Jun 2008.

Frost, M.; Gates, J.; Helmers, S. L.; Wheless, J. W.; Levisohn, P.; Tardo, C.; Conry, J. A. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* [S.I.], v. 42, n. 9, p. 1148-52, Sep 2001.

Ghaemi, K.; Elsharkawy, A. E.; Schulz, R.; Hoppe, M.; Polster, T.; Pannek, H.; Ebner, A. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* [S.I.], v. 19, n. 5, p. 264-8, Jun 2010.

Granbichler, C. A.; Nashef, L.; Selway, R.; Polkey, C. E. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* [S.I.], v. 56, n. 2, p. 291-6, Feb 2015.

Groves, D. A.; Brown, V. J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* [S.I.], v. 29, n. 3, p. 493-500, May 2005.

Hampel, K. G.; Vatter, H.; Elger, C. E.; Surges, R. Cardiac-based vagus nerve stimulation reduced seizure duration in a patient with refractory epilepsy. *Seizure* [S.I.], v. 26, p. 81-5, Mar 2015.

Handforth, A.; Degiorgio, C. M.; Schachter, S. C.; Uthman, B. M.; Naritoku, D. K.; Tecoma, E. S.; Henry, T. R.; Collins, S. D.; Vaughn, B. V.; Gilmartin, R. C.; Labar, D. R.; Morris, G. L., 3rd; Salinsky, M. C.; Osorio, I.; Ristanovic, R. K.; Labiner, D. M.; Jones, J. C.; Murphy, J. V.; Ney, G. C.; Wheless, J. W. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* [S.I.], v. 51, n. 1, p. 48-55, Jul 1998.

Helmers, S. L.; Begnaud, J.; Cowley, A.; Corwin, H. M.; Edwards, J. C.; Holder, D. L.; Kostov, H.; Larsson, P. G.; Levisohn, P. M.; De Menezes, M. S.; Stefan, H.; Labiner, D. M. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand* [S.I.], v. 126, n. 5, p. 336-43, Nov 2012.

Helmers, S. L.; Paradis, P. E.; Manjunath, R.; Duh, M. S.; Lafeuille, M. H.; Latremouille-Viau, D.; Lefebvre, P.; Labiner, D. M. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* [S.I.], v. 18, n. 4, p. 437-44, Aug 2010.

Henry, T. R. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* [S.I.], v. 59, n. 6 Suppl 4, p. S3-14, Sep 24 2002.

Henry, T. R.; Bakay, R. A.; Pennell, P. B.; Epstein, C. M.; Votaw, J. R. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* [S.I.], v. 45, n. 9, p. 1064-70, Sep 2004.

Hoppe, C.; Wagner, L.; Hoffmann, J. M.; Von Lehe, M.; Elger, C. E. Comprehensive long-term outcome of best drug treatment with or without add-on vagus nerve stimulation for epilepsy: a retrospective matched pairs case-control study. *Seizure* [S.I.], v. 22, n. 2, p. 109-15, Mar 2013.

Ivanova, J. I.; Birnbaum, H. G.; Kidolezi, Y.; Qiu, Y.; Mallett, D.; Caleo, S. Direct and indirect costs associated with epileptic partial onset seizures among the privately insured in the United States. *Epilepsia* [S.I.], v. 51, n. 5, p. 838-44, May 2010.

Jaseja, H. Vagal nerve stimulation technique: enhancing its efficacy and acceptability by augmentation with auto activation and deactivation mode of operation. *Med Hypotheses* [S.I.], v. 63, n. 1, p. 76-9, 2004.

Jeha, L. E.; Najm, I.; Bingaman, W.; Dinner, D.; Widdess-Walsh, P.; Luders, H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* [S.I.], v. 130, n. Pt 2, p. 574-84, Feb 2007.

Jiao, J.; Harreby, K. R.; Sevcencu, C.; Jensen, W. Optimal Vagus Nerve Stimulation Frequency for Suppression of Spike-and-Wave Seizures in Rats. *Artif Organs* [S.I.], Dec 29 2015.

Kahlow, H.; Olivecrona, M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure* [S.I.], v. 22, n. 10, p. 827-33, Dec 2013.

Kalanithi, P. S.; Arrigo, R. T.; Tran, P.; Gephart, M. H.; Shuer, L.; Fisher, R.; Boakye, M. Rehospitalization and emergency department use rates before and after vagus nerve stimulation for epilepsy: use of state databases to provide longitudinal data across multiple clinical settings. *Neuromodulation* [S.I.], v. 17, n. 1, p. 60-4; discussion 64-5, Jan 2014.

Kawai, K.; Shimizu, H.; Maehara, T.; Murakami, H. Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [S.I.], v. 42, n. 11, p. 481-9; discussion 490, Nov 2002.

Klinkenberg, S.; Aalbers, M. W.; Vles, J. S.; Cornips, E. M.; Rijkers, K.; Leenen, L.; Kessels, F. G.; Aldenkamp, A. P.; Majoie, M. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* [S.I.], v. 54, n. 9, p. 855-61, Sep 2012.

Koo, B.; Ham, S. D.; Sood, S.; Tarver, B. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* [S.I.], v. 18, n. 5, p. 429-33, Sep 2001.

Krahl, S. E.; Clark, K. B. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg Neurol Int* [S.I.], v. 3, n. Suppl 4, p. S255-9, 2012.

Krahl, S. E.; Senanayake, S. S.; Handforth, A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* [S.I.], v. 42, n. 5, p. 586-9, May 2001.

Kuba, R.; Brazdil, M.; Kalina, M.; Prochazka, T.; Hovorka, J.; Nezadal, T.; Hadac, J.; Brozova, K.; Sebronova, V.; Komarek, V.; Marusic, P.; Oslejskova, H.; Zarubova, J.; Rektor, I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* [S.I.], v. 18, n. 4, p. 269-74, May 2009.

Labar, D.; Nikolov, B.; Tarver, B.; Fraser, R. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* [S.I.], v. 39, n. 2, p. 201-5, Feb 1998.

Lagae, L.; Verstrepen, A.; Nada, A.; Van Loon, J.; Theys, T.; Ceulemans, B.; Jansen, K. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord* [S.I.], Aug 14 2015.

Lanska, D. J. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* [S.I.], v. 58, n. 3, p. 452-9, Feb 12 2002.

Liporace, J.; Hucko, D.; Morrow, R.; Barolat, G.; Nei, M.; Schnur, J.; Sperling, M. Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology* [S.I.], v. 57, n. 5, p. 885-6, Sep 11 2001.

Lockard, J. S.; Congdon, W. C. Effects of vagal stimulation on seizure rate in monkey model. *Epilepsia* [S.I.], v. 27, 1986.

Lockard, J. S.; Congdon, W. C.; Ducharme, L. L. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S20-6, 1990.

Loddenkemper, T.; Alexopoulos, A. V. Vagus nerve stimulation: human studies. In: LÜDERS, H. O. (Ed.). *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa, 2008. Cap.127. p. 1188 - 1200.

Loscher, W.; Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* [S.I.], v. 52, n. 4, p. 657-78, Apr 2011.

Manjunath, R.; Paradis, P. E.; Parise, H.; Lafeuille, M. H.; Bowers, B.; Duh, M. S.; Lefebvre, P.; Faught, E. Burden of uncontrolled epilepsy in patients requiring an emergency room visit or hospitalization. *Neurology* [S.I.], v. 79, n. 18, p. 1908-16, Oct 30 2012.

Martle, V.; Raedt, R.; Waelbers, T.; Smolders, I.; Vonck, K.; Boon, P.; Van Ham, L.; Duchateau, L.; Bhatti, S. The effect of vagus nerve stimulation on CSF monoamines and the PTZ seizure threshold in dogs. *Brain Stimul* [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-6, Jan-Feb 2015.

Mclachlan, R. S. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* [S.I.], v. 34, n. 5, p. 918-23, Sep-Oct 1993.

Mclachlan, R. S.; Sadler, M.; Pillay, N.; Guberman, A.; Jones, M.; Wiebe, S.; Schneiderman, J. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* [S.I.], v. 50, n. 1, p. 16-9, 2003.

Mohanraj, R.; Brodie, M. J. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* [S.I.], v. 13, n. 3, p. 277-82, Mar 2006.

Morris, G. L., 3rd; Gloss, D.; Buchhalter, J.; Mack, K. J.; Nickels, K.; Harden, C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [S.I.], v. 81, n. 16, p. 1453-9, Oct 15 2013.

Morris, G. L., 3rd; Mueller, W. M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* [S.I.], v. 53, n. 8, p. 1731-5, Nov 10 1999.

Mulders, D. M.; De Vos, C. C.; Vosman, I.; Van Putten, M. J. The effect of vagus nerve stimulation on cardiorespiratory parameters during rest and exercise. *Seizure* [S.I.], v. 33, p. 24-8, Dec 2015.

Ocebm, L. O. E. W. G. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011.

Ondo, W. G.; Meilak, C.; Vuong, K. D. Predictors of battery life for the Activa Solettra 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism Relat Disord* [S.I.], v. 13, n. 4, p. 240-2, May 2007.

Orosz, I.; McCormick, D.; Zamponi, N.; Varadkar, S.; Feucht, M.; Parain, D.; Griens, R.; Vallee, L.; Boon, P.; Rittey, C.; Jayewardene, A. K.; Bunker, M.; Arzimanoglou, A.; Lagae, L. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* [S.I.], v. 55, n. 10, p. 1576-84, Oct 2014.

Penry, J. K.; Dean, J. C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S40-3, 1990.

Penry, J. K.; Dean, J. C.; Bell, W.; Graves, S. Vagus nerve stimulation for seizure control: long-term observation. *Epilepsia* [S.I.], v. 32, n. suppl 3, p. 59-60, 1991.

Ramey, W. L.; Martirosyan, N. L.; Lieu, C. M.; Hasham, H. A.; Lemole, G. M., Jr.; Weinand, M. E. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* [S.I.], v. 115, n. 12, p. 2411-8, Dec 2013.

Reid, S. A. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S38-9, 1990.

Revesz, D.; Rydenhag, B.; Ben-Menachem, E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr* [S.I.], p. 1-8, Mar 25 2016.

Rizzi, M.; Messina, G.; Penner, F.; D'ammendo, A.; Muratorio, F.; Franzini, A. Internal Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Rechargeable or Not? *World Neurosurg* [S.I.], May 30 2015.

Rosati, A.; De Masi, S.; Guerrini, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs* [S.I.], v. 29, n. 10, p. 847-63, Oct 2015.

Ruffoli, R.; Giorgi, F. S.; Pizzanelli, C.; Murri, L.; Paparelli, A.; Fornai, F. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat* [S.I.], v. 42, n. 4, p. 288-96, Dec 2011.

Rutecki, P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S1-6, 1990.

Salinsky, M. C.; Uthman, B. M.; Ristanovic, R. K.; Wernicke, J. F.; Tarver, W. B. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol* [S.I.], v. 53, n. 11, p. 1176-80, Nov 1996.

Schneider, U. C.; Bohlmann, K.; Vajkoczy, P.; Straub, H. B. Implantation of a new Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy(R) generator, AspireSR(R): considerations and recommendations during implantation and replacement surgery--comparison to a traditional system. *Acta Neurochir (Wien)* [S.I.], v. 157, n. 4, p. 721-8, Apr 2015.

Schuele, S. U.; Luders, H. O. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* [S.I.], v. 7, n. 6, p. 514-24, Jun 2008.

Serdaroglu, A.; Arhan, E.; Kurt, G.; Erdem, A.; Hirfanoglu, T.; Aydin, K.; Bilir, E. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst* [S.I.], v. 32, n. 4, p. 641-6, Apr 2016.

Sherman, E. M.; Connolly, M. B.; Slick, D. J.; Eyrl, K. L.; Steinbok, P.; Farrell, K. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* [S.I.], v. 23, n. 9, p. 991-8, Sep 2008.

Shoeb, A.; Pang, T.; Guttag, J.; Schachter, S. Non-invasive computerized system for automatically initiating vagus nerve stimulation following patient-specific detection of seizures or epileptiform discharges. *Int J Neural Syst* [S.I.], v. 19, n. 3, p. 157-72, Jun 2009.

Spencer, S.; Huh, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* [S.I.], v. 7, n. 6, p. 525-37, Jun 2008.

Spuck, S.; Nowak, G.; Renneberg, A.; Tronnier, V.; Sperner, J. Right-sided vagus nerve stimulation in humans: an effective therapy? *Epilepsy Res* [S.I.], v. 82, n. 2-3, p. 232-4, Dec 2008.

Stefan, H.; Kreiselmeyer, G.; Kerling, F.; Kurzbuch, K.; Rauch, C.; Heers, M.; Kasper, B. S.; Hammen, T.; Rzonza, M.; Pauli, E.; Ellrich, J.; Graf, W.; Hopfengartner, R. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* [S.I.], v. 53, n. 7, p. e115-8, Jul 2012.

Stoica, I.; Tudor, I. Effects of vagus afferents on strychninic focus of coronal gyrus. *Rev Roum Neurol* [S.I.], v. 4, p. 287 - 95 1967.

Stoica, I.; Tudor, I. Vagal trunk stimulation influences on epileptic spiking focus activity. *Rev Roum Neurol* [S.I.], v. 5, p. 203-10, 1968.

Tecoma, E. S.; Iragui, V. J.; Wetzel, K. C.; Labar, D. R. Vagus nerve stimulation (VNS) in refractory primary generalized epilepsy (PGE): Clinical and electrographic findings. *Epilepsia* [S.I.], v. 37, n. suppl 5, p. 83, 1996.

Tellez-Zenteno, J. F.; Dhar, R.; Wiebe, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* [S.I.], v. 128, n. Pt 5, p. 1188-98, May 2005.

Terra, V. C.; Amorim, R.; Silvado, C.; Oliveira, A. J.; Jorge, C. L.; Faveret, E.; Ragazzo, P.; De Paola, L. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr* [S.I.], v. 71, n. 11, p. 902-6, Nov 2013.

Terry, R.; Tarver, W. B.; Zabara, J. An implantable neurocybernetic prosthesis system. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S33-7, 1990.

Thompson, E. M.; Wozniak, S. E.; Roberts, C. M.; Kao, A.; Anderson, V. C.; Selden, N. R. Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence. *J Neurosurg Pediatr* [S.I.], v. 10, n. 3, p. 200-5, Sep 2012.

Uthman, B. M.; Reichl, A. M.; Dean, J. C.; Eisenschenk, S.; Gilmore, R.; Reid, S.; Roper, S. N.; Wilder, B. J. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* [S.I.], v. 63, n. 6, p. 1124-6, Sep 28 2004.

Uthman, B. M.; Wilder, B. J.; Hammond, E. J.; Reid, S. A. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S44-50, 1990.

Uthman, B. M.; Wilder, B. J.; Penry, J. K.; Dean, C.; Ramsay, R. E.; Reid, S. A.; Hammond, E. J.; Tarver, W. B.; Wernicke, J. F. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* [S.I.], v. 43, n. 7, p. 1338-45, Jul 1993.

Vonck, K.; Boon, P.; D'have, M.; Vandekerckhove, T.; O'connor, S.; De Reuck, J. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* [S.I.], v. 8, n. 6, p. 328-34, Sep 1999.

Vonck, K.; Boon, P.; Goossens, L.; Dedeurwaerdere, S.; Claeys, P.; Gossiaux, F.; Van Hese, P.; De Smedt, T.; Raedt, R.; Achten, E.; Deblaere, K.; Thielemans, A.; Vandemaele, P.; Thiery, E.; Vingerhoets, G.; Miatton, M.; Caemaert, J.; Van Roost, D.; Baert, E.; Michielsens, G.; Dewaele, F.; Van Laere, K.; Thadani, V.; Robertson, D.; Williamson, P. Neurostimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* [S.I.], v. 103, n. 4, p. 213-7, Dec 2003.

Vonck, K.; De Herdt, V.; Bosman, T.; Dedeurwaerdere, S.; Van Laere, K.; Boon, P. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* [S.I.], v. 17, n. 8, p. 699-706, Dec 2008.

Vonck, K.; Raedt, R.; Naulaerts, J.; De Vogelaere, F.; Thiery, E.; Van Roost, D.; Aldenkamp, B.; Miatton, M.; Boon, P. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* [S.I.], v. 45, p. 63-71, Sep 2014.

Waln, O.; Jimenez-Shahed, J. Rechargeable deep brain stimulation implantable pulse generators in movement disorders: patient satisfaction and conversion parameters. *Neuromodulation* [S.I.], v. 17, n. 5, p. 425-30; discussion 430, Jul 2013.

Wilder, B. J.; Uthman, B. M.; Hammond, E. J. Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* [S.I.], v. 14, n. 1, p. 108-15, Jan 1991.

Wolf, P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord* [S.I.], v. 16, n. 3, p. 261-9, Sep 2014.

Woodbury, D. M.; Woodbury, J. W. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* [S.I.], v. 31 Suppl 2, p. S7-19, 1990.

Woodbury, J. W.; Woodbury, D. M. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. *Pacing Clin Electrophysiol* [S.I.], v. 14, n. 1, p. 94-107, Jan 1991.

Zabara, J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* [S.I.], v. 33, n. 6, p. 1005-12, Nov-Dec 1992.

Zanchetti, A.; Wang, S. C.; Moruzzi, G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [S.I.], v. 4, n. 3, p. 357-61, Aug 1952.

Zupanc, M. L.; Rubio, E. J.; Werner, R. R.; Schwabe, M. J.; Mueller, W. M.; Lew, S. M.; Marcuccilli, C. J.; O'connor, S. E.; Chico, M. S.; Eggener, K. A.; Hecox, K. E. Epilepsy surgery outcomes: quality of life and seizure control. *Pediatr Neurol* [S.I.], v. 42, n. 1, p. 12-20, Jan 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	91
APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO	94
APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO 1 – DIÁRIO DE CRISE ANTES DA AVALIAÇÃO	96
APÊNDICE D: QUESTIONÁRIO 2 – DIÁRIO DE CRISE APÓS UM MÊS DA AVALIAÇÃO	99
APÊNDICE E: TABELA DE RESULTADOS DA FASE 3 (T1)	102
APÊNDICE F: TABELA DE RESULTADOS DA FASE 4 (T2)	103

Apêndice A: Parecer do Comitê de Ética

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da Resposta Clínica à Redução dos Parâmetros para Aumento da Sobrevidade do Sistema de Estimulação Vagal no Tratamento da Epilepsia Refratária

Pesquisador: Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 4

CAAE: 43843915.3.0000.0097

Instituição Proponente: ASSOCIACAO HOSPITALAR DE PROT INFANCIA DR RAUL CARNEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.404.487

Apresentação do Projeto:

O trabalho reapresentado contempla todas as recomendações referidas pela CONEP

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho reapresentado contempla todas as recomendações referidas pela CONEP

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 1.404.487

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que conforme as normas da CONEP/MS o pesquisador deverá enviar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador em caso de relevância. Salientamos ainda a necessidade do envio do relatório final do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_481792.pdf	05/02/2016 10:24:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoVNS_resposta_pendencia.pdf	05/02/2016 10:24:08	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	05/02/2016 10:23:16	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_VNS.pdf	05/02/2016 10:20:46	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculoLattes_tatianavon.pdf	05/02/2016 10:19:25	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaousodematerial.pdf	05/02/2016 10:16:53	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoDeTornarPublico.pdf	05/02/2016 10:16:02	Tatiana von Hertwig Fernandes de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 1.404.487

CURITIBA, 05 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
NILTON KIESEL FILHO
(Coordenador)

Apêndice B: Termo de Consentimento**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Para menores de 18 anos**

- a) Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo intitulado Análise da resposta clínica à redução dos parâmetros para aumento da sobrevida do sistema de estimulação vagal no tratamento da epilepsia refratária. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar se seu filho(a) apresentará alteração do número das crises convulsivas e/ou melhora do comportamento e da qualidade de vida após ajustes do estimulador. Este ajuste visa aumentar a vida da bateria do sistema e reduzir o número de cirurgias para a troca.
- c) Caso você permita que seu filho(a) participe da pesquisa, será necessário fazer consultas médicas, ajustes no sistema de estimulação e exames de eletroencefalograma.
- d) Como em qualquer tratamento seu filho(a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao eletroencefalograma, às crises epiléticas e à estimulação como rouquidão, falta de ar, engasgo, formigamento na garganta.
- e) Os riscos que envolvem o tratamento estão relacionados à ocorrência de crises epiléticas como as que seu filho(a) apresenta. Da mesma forma que há a possibilidade de aumento do número de crises quando uma medicação é ajustada, o mesmo pode ocorrer ao se alterar a estimulação. Para evitar ou reduzir quaisquer danos ao participante da pesquisa, todos os ajustes da estimulação serão realizados apenas pela pesquisadora, em ambiente propício e com a assistência médica.
- f) Para tanto você deverá trazer seu filho(a) às consultas médicas de acompanhamento a cada 3 meses e aos exames de eletroencefalograma por aproximadamente quatro vezes em um ano. Durante as consultas, o participante da pesquisa será submetido à anamnese e exame físico neurológico e o diário de crise será avaliado para determinar a frequência, intensidade e característica das crises ocorridas no período do estudo. Também será realizada a leitura do aparelho através de um computador e alteração dos ajustes da estimulação se necessário (este ajuste é realizado pelo computador e não causa desconforto ao participante). Deve-se enfatizar que estas consultas fazem parte do acompanhamento de todos os pacientes submetidos a implante de estimulador do nervo vago, participantes ou não desta pesquisa.
- g) Contudo o benefício esperado consiste no aumento da sobrevida do gerador e possível redução do número de procedimentos cirúrgicos para a troca do mesmo.
- h) A médica Tatiana Von Hertwig Fernandes de Oliviera, que poderá ser contatada pelo telefone 33224322 ou através do comitê de ética do Hospital Pequeno Príncipe (Rua Desembargador Motta, 1070 – 2º andar – sala 239 – Hospital Pequeno Príncipe, telefone 33101416), de segunda à sexta-feira das 8 h às 16 h, é a responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento através de consultas médicas conforme consta no padrão ético vigente no Brasil.
- i) Você também, se desejar, poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto. Este tratamento alternativo consiste na estimulação de acordo com os parâmetros convencionais.
- j) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- l) Neste estudo será utilizado um grupo controle, o que significa que você terá a chance de realizar a estimulação com os parâmetros convencionais (grupo controle) ou com os parâmetros modificados, na dependência de um sorteio. O profissional que fará a avaliação de seu filho(a) e os participantes não saberão a qual grupo pertencem.
- m) A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo ou, se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do atendimento a seu filho(a), que está assegurado.
- n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Assim, todos dados e documentos serão anonimizados antes de compartilhados de qualquer outra forma, para garantia de sigilo e confidencialidade (quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome ou de seu filho(a), e sim um código).
- o) Como todas as fases da pesquisa serão realizadas em consultas ou exames dos quais os participantes da pesquisa já necessitariam participar (uma vez que todos já possuem o

sistema de estimulação implantado) não haverá custo adicional para a família ou participante. Todas as consultas e exames realizados fazem parte do acompanhamento de qualquer paciente submetido a implante de estimulador de nervo vago, independente da pesquisa. Ademais, você terá a garantia de que qualquer problema, imediato ou tardio, decorrente direta ou indiretamente do estudo, será tratado gratuitamente no Hospital Pequeno Príncipe caso necessário.

p) Pela participação no estudo, você não terá custos ou receberá qualquer valor em dinheiro.

q) Este trabalho foi aprovado pelo CEP (Comitê de ética do Hospital Pequeno Príncipe – Rua Desembargador Motta, 1070 – 2º andar – sala 239 – Hospital Pequeno Príncipe, telefone 33101416). Este é um comitê de ética em pesquisa que visa proteger e defender os interesses dos participantes do estudo em sua integridade e dignidade, através da garantia e preservação de seu bem estar e de seus direitos dentro dos padrões éticos.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a consentir a participação de meu filho(a). A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper a participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento com o médico de meu filho(a). Eu entendi o que meu filho(a) não pode fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em que meu filho(a) participe deste estudo.

Duas vias deste termo deverão ser assinadas e todas as páginas deverão ser rubricadas pelas duas partes. Uma das vias ficará retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa/ representante legal.

Curitiba, _____

Nome dos pais

Assinatura dos pais

Tatiana Von Hertwig Fernandes de Oliveira

Nome da pesquisadora

Tatiana Von Hertwig Fernandes de Oliveira

Assinatura da pesquisadora

Apêndice C: Questionário 1 – Diário de Crise Antes da Avaliação

Diário de Crise Antes da Avaliação

1. **O participante da pesquisa apresentou engasgo relacionado à estimulação nos últimos três meses?**

Mark only one oval.

- Sim
 Não

2. **O participante da pesquisa apresentou alguma alteração do comportamento nos últimos três meses?**

Caso a resposta seja sim favor descrever a alteração.

.....

3. **Houve alteração na intensidade das crises nos últimos três meses?**

Mark only one oval.

- Não houve alteração
 Aumento da intensidade
 Redução da intensidade

4. **O participante da pesquisa apresentou rouquidão relacionada à estimulação nos últimos três meses?**

Mark only one oval.

- Sim
 Não

5. **Quantas crises tônico-clônicas o participante da pesquisa apresentou por semana nos últimos três meses?**

.....

6. **O participante da pesquisa apresentou falta de ar relacionada à estimulação nos últimos três meses?**

Mark only one oval.

- Sim
 Não

7. Houve alteração na duração das crises?

Mark only one oval.

- Não houve alterações
- Aumento da duração
- Redução da duração

8. Quantas crises o participante da pesquisa apresentou por semana nos últimos três meses?

Somatória de todos os tipos de crise.

.....

9. Qual a data de hoje?

dd/mm/aaaa

.....

10. Houve alterações em alguma medicação nos últimos três meses?

Caso a resposta seja sim favor descrever a alteração.

.....

11. Quantas crises de queda o participante da pesquisa apresentou por semana nos últimos três meses?

.....

12. Houve aparecimento de alguma crise antes não vivenciada pelo participante da pesquisa nos últimos três meses?

Caso a resposta seja sim favor descrever a crise.

.....

13. Qual o número fornecido para o paciente?

.....

14. O participante da pesquisa apresentou algum outro efeito colateral relacionado à estimulação?

Caso a resposta seja sim favor descrever o efeito colateral.

.....

15. Quantas crises parciais o participante da pesquisa apresentou por semana nos últimos três meses?

.....

16. Caso o participante da pesquisa tenha apresentado algum efeito colateral, este foi:

Mark only one oval.

- Transitório (melhora completa após alguns dias)
- Permanente (ainda presente)

17. Quantas crises de queda da cabeça o participante da pesquisa apresentou por semana nos últimos três meses?

.....

Apêndice D: Questionário 2 – Diário de Crise Após um Mês da Avaliação

Diário de Crise Após um Mês da Avaliação

1. **Quantas crises de queda da cabeça o participante da pesquisa apresentou por semana no último mês?**

.....

2. **Quantas crises tônico-clônicas o participante da pesquisa apresentou por semana no último mês?**

.....

3. **Houve alteração da duração das crises?**

Mark only one oval.

- Não houve alteração
 Aumento da duração
 Redução da duração

4. **Qual a data de hoje?**

dd/mm/aaaa

.....

5. **O participante da pesquisa apresentou engasgo relacionado à estimulação no último mês?**

Mark only one oval.

- Não
 Sim

6. **Houve alterações em alguma medicação no último mês?**

Caso a resposta seja sim favor descrever a alteração.

.....

7. **Quantas crises o participante da pesquisa apresentou por semana no último mês?**

Somatória de todos os tipos de crise.

.....

8. **O participante da pesquisa apresentou rouquidão relacionada à estimulação no último mês?**

Mark only one oval.

Não

Sim

9. **Houve aparecimento de alguma crise antes não vivenciada pelo participante da pesquisa após o início do estudo?**

Caso a resposta seja sim favor descrever a crise.

.....

10. **O participante da pesquisa apresentou alteração do comportamento?**

Caso a resposta seja sim favor descrever a alteração.

.....

11. **Qual a data em que o participante da pesquisa foi avaliado pelo pesquisador?**

dd/mm/aaaa

.....

12. **Qual o número fornecido para o participante da cirurgia?**

.....

13. **O participante da pesquisa apresentou falta de ar relacionada à estimulação no último mês?**

Mark only one oval.

Não

Sim

14. **Caso o participante da pesquisa tenha apresentado algum efeito colateral, este foi:**

Mark only one oval.

Transitório (melhora completa após alguns dias)

Permanente (ainda presente)

15. **Quantas crises parciais o participante da pesquisa apresentou por semana no último mês?**

.....

16. **Houve alteração da intensidade das crises?**

Mark only one oval.

- Não houve alteração
- Aumento da intensidade
- Redução da intensidade

17. **O participante da pesquisa apresentou algum outro efeito colateral relacionado à estimulação?**

Caso a resposta seja sim favor descrever o efeito colateral.

.....

18. **Quantas crises de queda o participante da pesquisa apresentou por semana no último mês?**

.....

Apêndice E: Tabela de Resultados da Fase 3 (T1)

Perguntas	Paciente I	Paciente II	Paciente III	Paciente IV	Paciente V	Paciente VI
1-	2	1	2	2	2	2
2-	1	2	1	2	2	1
3-	3	1	1	3	1	3
4-	2	1	2	1	2	2
5-	0	0	0	2	0	0
6-	2	2	2	2	2	2
7-	3	1	3	3	1	3
8-	155	0	253	82	0	166
9-	20/11/15	20/11/15	20/11/15	20/11/15	20/11/15	20/11/15
10-	2	2	2	2	2	2
11-	30	0	0	2	0	10
12-	2	2	2	2	2	2
13-	1	2	3	4	5	6
14-	2	2	2	2	2	2
15-	120	0	250	75	0	150
16-	1	2	1	1	1	1
17-	5	0	3	3	0	6

Apêndice F: Tabela de Resultados da Fase 4 (T2)

Perguntas	Paciente I	Paciente II	Paciente III	Paciente IV	Paciente V	Paciente VI
1-	2	0	2	1	0	5
2-	0	0	0	0	0	0
3-	3	1	1	3	1	3
4-	30/12/15	30/12/15	30/12/15	30/12/15	30/12/15	30/12/15
5-	2	1	2	2	2	2
6-	2	1	2	2	1	2
7-	29	0	44	26	0	110
8-	2	1	2	2	2	2
9-	2	2	2	2	2	2
10-	1	2	2	2	2	2
11-	25/11/15	23/11/15	26/11/15	25/11/15	24/11/15	28/11/15
12-	1	2	3	4	5	6
13-	2	2	2	2	2	2
14-	1	2	1	1	1	1
15-	25	0	40	23	0	100
16-	3	1	3	3	1	1
17-	2	2	2	2	2	2
18-	2	0	2	2	0	5

ANEXO

ANEXO A: TABELA DE LONGEVIDADE DA BATERIA DO GERADOR DE ACORDO COM OS PARÂMETROS UTILIZADOS PUBLICADA NO MANUAL DO FABRICANTE	107
---	-----

Anexo A: Tabela de Longevidade da Bateria do Gerador de Acordo com os Parâmetros Utilizados Publicada no Manual do Fabricante

Parameters at 3kOhms (M103/104)			Time from BOL* to IFI			Time from IFI to N EOS			Time from N EOS to EOS		
			10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle
mA	Hz	µS	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years
0.5	10	130	>10	>10	>10	2.8	2.5	2.4	2.2	2.0	1.9
0.5	15	130	>10	>10	>10	2.7	2.2	1.9	2.1	1.7	1.5
0.5	20	130	>10	>10	>10	2.5	1.9	1.7	2.0	1.5	1.3
0.5	25	130	>10	>10	>10	2.4	1.7	1.4	1.9	1.4	1.2
0.5	30	130	>10	>10	9.5	2.3	1.6	1.3	1.8	1.3	1.0
0.5	10	250	>10	>10	>10	2.7	2.3	2.0	2.1	1.8	1.6
0.5	15	250	>10	>10	>10	2.5	1.9	1.6	2.0	1.5	1.3
0.5	20	250	>10	>10	>10	2.4	1.7	1.4	1.9	1.3	1.1
0.5	25	250	>10	>10	8.7	2.3	1.5	1.2	1.8	1.2	0.9
0.5	30	250	>10	9.8	7.6	2.1	1.3	1.0	1.7	1.0	0.8
0.5	10	500	>10	>10	>10	2.5	1.9	1.6	1.9	1.5	1.2
0.5	15	500	>10	>10	8.9	2.3	1.5	1.2	1.8	1.2	0.9
0.5	20	500	>10	9.3	7.2	2.1	1.2	1.0	1.6	1.0	0.8
0.5	25	500	>10	8.1	6.1	1.9	1.1	0.8	1.5	0.9	0.6
0.5	30	500	>10	7.1	5.2	1.8	0.9	0.7	1.4	0.8	0.6
0.5	10	750	>10	>10	9.4	2.3	1.6	1.3	1.8	1.2	1.0
0.5	15	750	>10	9.1	7.0	2.1	1.2	0.9	1.6	1.0	0.7
0.5	20	750	>10	7.5	5.6	1.9	1.0	0.7	1.5	0.8	0.6
0.5	25	750	>10	6.4	4.7	1.7	0.9	0.6	1.3	0.7	0.5
0.5	30	750	>10	5.5	4.0	1.5	0.7	0.5	1.2	0.6	0.4
0.5	10	1000	>10	>10	7.9	2.2	1.4	1.1	1.7	1.1	0.8
0.5	15	1000	>10	7.7	5.8	1.9	1.0	0.8	1.5	0.8	0.6
0.5	20	1000	>10	6.3	4.6	1.7	0.8	0.6	1.3	0.7	0.5

Parameters at 3kOhms (M103/104)			Time from BOL* to IFI			Time from IFI to N EOS			Time from N EOS to EOS		
			10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle
mA	Hz	µS	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years
0.5	25	1000	>10	5.3	3.8	1.5	0.7	0.5	1.2	0.6	0.4
0.5	30	1000	>10	4.6	3.2	1.4	0.6	0.4	1.1	0.5	0.3
1	10	130	>10	>10	>10	2.6	2.1	1.9	2.0	1.5	1.3
1	15	130	>10	>10	>10	2.5	1.9	1.6	1.9	1.4	1.1
1	20	130	>10	>10	>10	2.4	1.6	1.3	1.8	1.2	0.9
1	25	130	>10	>10	9.3	2.2	1.5	1.2	1.7	1.1	0.8
1	30	130	>10	>10	8.2	2.1	1.3	1.0	1.6	1.0	0.8
1	10	250	>10	>10	>10	2.4	1.7	1.4	1.8	1.3	1.0
1	15	250	>10	>10	8.9	2.2	1.4	1.1	1.7	1.1	0.9
1	20	250	>10	9.4	7.2	2.1	1.2	0.9	1.6	0.9	0.7
1	25	250	>10	8.1	6.1	1.9	1.1	0.8	1.5	0.8	0.6
1	30	250	>10	7.1	5.3	1.8	0.9	0.7	1.4	0.7	0.5
1	10	500	>10	>10	7.9	2.1	1.2	1.0	1.5	0.9	0.7
1	15	500	>10	7.8	5.8	1.8	1.0	0.7	1.4	0.7	0.5
1	20	500	>10	6.3	4.6	1.6	0.8	0.6	1.2	0.6	0.4
1	25	500	>10	5.3	3.8	1.5	0.7	0.5	1.1	0.5	0.4
1	30	500	>10	4.6	3.2	1.3	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
1	10	750	>10	8.0	6.0	1.8	1.0	0.7	1.3	0.7	0.5
1	15	750	>10	6.0	4.3	1.5	0.7	0.5	1.1	0.5	0.4
1	20	750	>10	4.7	3.4	1.3	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
1	25	750	9.3	3.9	2.8	1.2	0.5	0.3	0.9	0.4	0.3
1	30	750	8.3	3.4	2.3	1.1	0.4	0.3	0.8	0.3	0.2
1	10	1000	>10	6.6	4.9	1.6	0.8	0.6	1.2	0.5	0.4
1	15	1000	>10	4.8	3.4	1.3	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
1	20	1000	9.0	3.8	2.7	1.1	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
1	25	1000	7.8	3.1	2.2	1.0	0.4	0.3	0.7	0.3	0.2
1	30	1000	6.9	2.7	1.8	0.9	0.3	0.2	0.6	0.2	0.2
1.5	10	130	>10	>10	8.8	2.2	1.4	1.1	1.6	1.0	0.8

Parameters at 3kOhms (M103/104)			Time from BOL* to IFI			Time from IFI to N EOS			Time from N EOS to EOS		
			10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle
mA	Hz	μS	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years
1.5	15	130	>10	>10	7.9	2.1	1.3	1.0	1.6	0.9	0.7
1.5	20	130	>10	9.3	7.1	2.0	1.1	0.9	1.5	0.8	0.6
1.5	25	130	>10	8.3	6.3	1.9	1.0	0.8	1.4	0.7	0.5
1.5	30	130	>10	7.6	5.7	1.8	0.9	0.7	1.3	0.6	0.5
1.5	10	250	>10	>10	8.8	2.1	1.3	1.0	1.5	0.8	0.6
1.5	15	250	>10	8.9	6.8	1.9	1.0	0.8	1.3	0.7	0.5
1.5	20	250	>10	7.5	5.6	1.7	0.9	0.6	1.2	0.6	0.4
1.5	25	250	>10	6.4	4.7	1.6	0.8	0.5	1.1	0.5	0.4
1.5	30	250	>10	5.6	4.0	1.4	0.7	0.5	1.0	0.5	0.3
1.5	10	500	>10	7.3	5.4	1.7	0.8	0.6	1.2	0.6	0.4
1.5	15	500	>10	5.7	4.1	1.4	0.7	0.5	1.0	0.4	0.3
1.5	20	500	>10	4.7	3.3	1.2	0.5	0.4	0.9	0.4	0.2
1.5	25	500	9.2	3.9	2.7	1.1	0.4	0.3	0.8	0.3	0.2
1.5	30	500	8.2	3.3	2.3	1.0	0.4	0.3	0.7	0.3	0.2
1.5	10	750	>10	5.3	3.8	1.4	0.6	0.4	0.9	0.4	0.3
1.5	15	750	9.5	4.1	2.9	1.1	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
1.5	20	750	8.1	3.3	2.3	1.0	0.4	0.3	0.6	0.2	0.2
1.5	25	750	7.0	2.7	1.9	0.8	0.3	0.2	0.6	0.2	0.1
1.5	30	750	6.2	2.3	1.6	0.7	0.3	0.2	0.5	0.2	0.1
1.5	10	1000	9.7	4.2	3.0	1.1	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
1.5	15	1000	7.8	3.1	2.2	0.9	0.4	0.2	0.6	0.2	0.2
1.5	20	1000	6.5	2.5	1.7	0.8	0.3	0.2	0.5	0.2	0.1
1.5	25	1000	5.6	2.1	1.4	0.7	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1
1.5	30	1000	4.9	1.8	1.2	0.6	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1
2	10	130	>10	8.7	6.6	1.9	1.1	0.8	1.4	0.7	0.5
2	15	130	>10	7.2	5.3	1.7	0.9	0.6	1.2	0.6	0.4
2	20	130	>10	6.2	4.5	1.6	0.8	0.5	1.1	0.5	0.4
2	25	130	>10	5.5	4.0	1.4	0.7	0.5	1.0	0.5	0.3

Parameters at 3kOhms (M103/104)			Time from BOL* to IFI			Time from IFI to N EOS			Time from N EOS to EOS		
			10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle	10% Duty Cycle	33% Duty Cycle	50% Duty Cycle
mA	Hz	μS	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years	Years
2	30	130	>10	5.0	3.5	1.3	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
2	10	250	>10	6.4	4.7	1.6	0.8	0.6	1.2	0.5	0.4
2	15	250	>10	5.2	3.8	1.4	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
2	20	250	>10	4.4	3.1	1.2	0.5	0.4	0.9	0.4	0.3
2	25	250	9.1	3.8	2.7	1.1	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
2	30	250	8.3	3.4	2.3	1.0	0.4	0.3	0.7	0.3	0.2
2	10	500	9.5	4.1	2.9	1.2	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
2	15	500	7.8	3.1	2.2	1.0	0.4	0.3	0.7	0.3	0.2
2	20	500	6.7	2.6	1.8	0.8	0.3	0.2	0.6	0.2	0.1
2	25	500	5.9	2.2	1.5	0.7	0.3	0.2	0.5	0.2	0.1
2	30	500	5.2	1.9	1.3	0.6	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1
2	10	750	7.5	2.9	2.0	0.9	0.3	0.2	0.6	0.2	0.2
2	15	750	5.9	2.2	1.5	0.7	0.3	0.2	0.5	0.2	0.1
2	20	750	5.0	1.8	1.2	0.6	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1
2	25	750	4.3	1.5	1.0	0.5	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1
2	30	750	3.7	1.3	0.9	0.4	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1
2	10	1000	6.1	2.3	1.6	0.7	0.3	0.2	0.5	0.2	0.1
2	15	1000	4.7	1.7	1.1	0.6	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1
2	20	1000	3.9	1.3	0.9	0.5	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1
2	25	1000	3.3	1.1	0.8	0.4	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1
2	30	1000	2.9	1.0	0.6	0.3	0.1	0.1	0.2	0.1	0.0
2.5	10	130	>10	7.2	5.3	1.7	0.9	0.6	1.3	0.6	0.5
2.5	15	130	>10	6.0	4.4	1.5	0.7	0.5	1.1	0.5	0.4
2.5	20	130	>10	5.1	3.7	1.4	0.6	0.4	1.0	0.4	0.3
2.5	25	130	>10	4.5	3.2	1.2	0.5	0.4	0.9	0.4	0.3
2.5	30	130	9.3	4.0	2.8	1.1	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2
2.5	10	250	>10	5.4	3.9	1.4	0.6	0.5	1.0	0.4	0.3
2.5	15	250	9.6	4.1	2.9	1.2	0.5	0.3	0.8	0.3	0.2