

Impacto da estimulação não invasiva do nervo vago no sistema nervoso: uma revisão de literatura

Autores: Gabriela de Andrade Bachur¹, Daniel Penteado Martins Dias²

Colaboradores: Lylyssany Alvares de Oliveira³, Martha Laura Simão Silva⁴

1, 2, 3, 4 Centro Universitário Barão de Mauá

¹gabibachur@hotmail.com (Medicina), ²daniel.penteado@baraodemaua.br

Resumo

A estimulação elétrica do nervo vago tem sido utilizada há décadas no tratamento de diversas comorbidades. O presente estudo compilou artigos voltados para comorbidades que envolvem o sistema nervoso (central e periférico) e as repercussões da estimulação vagal não invasiva. Tais achados são relevantes por terem aplicabilidade na prática clínica e terapêutica de diversas doenças.

Palavras-chave: disfunções do sistema nervoso; estimulação vagal não invasiva; métodos alternativos de tratamento.

Introdução

Sabe-se que o nervo vago é o mais longo dos nervos cranianos, se estendendo do tronco encefálico ao cólon, e que está envolvido no controle de diversos sistemas, tais como: respiratório, imune, endócrino, cardiovascular, gastrointestinal, entre outros. Entende-se, portanto, que quando estimulado gera uma gama de respostas, o que quais amplia muito o seu uso terapêutico e clínico (YUAN; SILBERSTEIN, 2016a).

Atualmente, no que tange à estimulação elétrica do nervo vago, a criação de métodos não invasivos de estimulação tem sido estudada e seus resultados repercutem no tratamento de migrâneas primárias, doenças reativas de vias aéreas, epilepsia e prevenção e redução de sintomas ansiosos e depressivos (YUAN; SILBERSTEIN, 2016b).

Além disso, outros quadros clínicos que também são capazes de se beneficiar com a estimulação vagal não invasiva são a doença de Alzheimer, traumatismo craniano, isquemia cerebral e a inflamação causada por processos operatórios (YANG et al., 2018; HONG et al., 2019).

A relevância clínica da estimulação do nervo vago também abrange o sistema cardiovascular nos modelos experimentais. De acordo com Zhou e colaboradores (2018), a estimulação vagal crônica melhora a disfunção diastólica cardíaca e atenua inflamação e fibrose cardíacas de ratos submetidos à um modelo experimental de insuficiência cardíaca.

Objetivos

Demonstrar, por meio de revisão de literatura, a importância da estimulação elétrica não invasiva do nervo vago em modelos experimentais e suas repercussões no sistema nervoso. Além disso, buscou-se mostrar a necessidade de se explorar mais profundamente os efeitos dessa estimulação e sua aplicabilidade na prática clínica e terapêutica.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão de literatura a partir de artigos das bases de dados Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>) e Center of Biotechnology Information (PubMed) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), e foram encontrados 893 artigos. As palavras-chave utilizadas foram: “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “dogs”, “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “mice” e “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “rats”.

Após essa primeira busca, foram incluídos artigos desenvolvidos em modelos experimentais (dados originais) e que foram publicados a partir de 2010, resultando em 774 artigos.

Além disso, aplicou-se critérios de inclusão e exclusão, os quais resultaram em 28 artigos nas buscas. Os critérios de inclusão são: estimulação vagal não invasiva e estudos realizados em modelos experimentais (animais), e os de exclusão são: artigos produzidos antes do ano de 2010, estudos realizados em humanos e estimulação vagal invasiva.

Utilizou-se, também, outros 4 artigos, os quais foram buscados na base de dados PubMed com as seguintes palavras-chave: “vagus nerve stimulation” e “ischemic stroke”. A busca foi realizada no Google Scholar também, mas o algoritmo retornou aproximadamente 1700 artigos após utilizarmos “vagus nerve stimulation” AND “ischemic stroke”, pois essa base de dados busca os termos não somente nos próprios artigos, mas também nas citações, o que dificultaria a seleção. Desses 32 artigos, foram selecionados 11 após leitura criteriosa de todos, principalmente das seções de métodos e resultados. Com isso,

focamos na busca de artigos que: citassem a estimulação vagal não invasiva com efeitos marcantes sobre o sistema nervoso; indicassem as comorbidades neurológicas que se beneficiariam com a estimulação elétrica; e, deixassem clara a relevância prática dessa estimulação.

Resultados e Discussão

Em relação ao impacto da estimulação vagal no sistema nervoso, um dos tópicos mais importantes estudados envolve o acidente vascular encefálico isquêmico. Esse é uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo e cursa com oclusão de circulação sanguínea cerebral, levando a diversas repercussões sistêmicas (KHANDELWAL; YAVAGAL; SACCO, 2016; MAIDA et al., 2020). Segundo Ay e colaboradores (2016), a estimulação transcutânea do nervo vago em ratos resultou em uma redução de 33% do volume da isquemia cerebral e melhorou a força de preensão dos membros anteriores de ratos. Isto é, houve uma redução da extensão da lesão causada pela isquemia cerebral e do déficit motor do animal, sem causar repercussões cardíacas ou hemodinâmicas significativas com a estimulação, em comparação ao grupo controle, avaliadas por meio de registros da pressão arterial e determinação da frequência cardíaca.

Resultados obtidos por Yang e colaboradores (2018) corroboram esta informação, demonstrando que a estimulação vagal foi relevante na redução do tamanho da área cerebral infartada em 45,9% de ratos submetidos a uma oclusão da artéria cerebral média. Além disso, foi mostrado que houve uma limitação no rompimento da barreira hematoencefálica no local da lesão isquêmica, melhorando o prognóstico clínico do animal.

Procedimentos experimentais conduzidos em camundongos, testaram o efeito da estimulação vagal não invasiva um dia antes da oclusão da artéria cerebral média. Nesse caso, também foram observados efeitos benéficos desencadeados pela estimulação, como a redução da área afetada pela oclusão e melhora nos resultados neurológicos pós-isquemia. Isso foi possível devido a uma redução da expressão da interleucina 17A (IL-17A) que é uma citocina pró-inflamatória (ZHAO et al., 2019).

No entanto, a estimulação da porção cervical do nervo vago ainda não é utilizada em humanos com isquemia cerebral, porque para se obter um acesso direto ao nervo seria necessário um procedimento cirúrgico muito invasivo e arriscado. Tal fato dificulta a sua aplicabilidade em situações que exijam rapidez e precisão no tratamento (AY et al., 2016). Diante das dificuldades encontradas para a utilização da estimulação vagal invasiva em humanos, ressalta-se a importância de estudos

que desenvolvam novas abordagens, não invasivas, visando a observação dos efeitos clinicamente relevantes em eventos isquêmicos cerebrais.

Por outro lado, além da importância do acidente vascular encefálico isquêmico, vale ressaltar o uso da estimulação vagal não invasiva também na área de migrêneas episódicas. Um estudo realizado em ratos mostrou uma significativa queda da nocicepção trigeminal após uma hora do tratamento com a estimulação não invasiva. Esse efeito inibitório da dor se deu através da estimulação de receptores GABA_A (ácido gama-aminobutírico), 5-HT₃ e 5-HT₇, serotoninérgicos (CORNELISON; WOODMAN; DURHAM, 2020). Por fim, de acordo com Vazqués-Oliver e colaboradores (2020), a estimulação transcutânea auricular do vago provou-se capaz de melhorar significativamente a memória de reconhecimento de objeto testada através de labirintos em um camundongo. Com base nisso, comorbidades que envolvem distúrbios do neurodesenvolvimento poderiam se beneficiar desta estimulação não invasiva.

Com base nos 11 artigos selecionados para essa revisão de literatura, foi elaborada uma tabela com os principais objetivos e resultados de cada artigo (Tabela 1).

Tabela 1 – Artigos utilizados na revisão bibliográfica.

Título do artigo	Autores	Objetivos	Resultados
Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats	Ilknur Ay, Rena Nasser, Bruce Simon, Hakan Ay	Avaliar a viabilidade da estimulação vagal transcutânea na região cervical de ratos	A estimulação transcutânea chegou ao cérebro bloqueando a isquemia induzida pela inflamação e fornecendo proteção ao tecido isquêmico
Inhibition of Trigeminal Nociception by Non-invasive Vagus Nerve Stimulation: Investigating the Role of GABAergic and Serotonergic Pathways in a Model of Episodic Migraine	Lauren E. Cornelison, Sara E. Woodman, Paul L. Durham	Comparar a eficácia da estimulação elétrica não invasiva do nervo vago ao sumatriptano em migrêneas	A estimulação vagal não invasiva foi eficaz no tratamento para migrêneas
Non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation prevents postoperative ileus and endotoxemia in mice	Gun-Soo Hong, Anne Zillekens, Bianca Schneiker, Dimitrios Pantelis, Wouter de Jonge, Nico Schaefer, Joerg C. Kalf, Sven Wehner	Confirmar a eficácia da estimulação vagal não invasiva no processo inflamatório após cirurgia abdominal	A estimulação vagal não invasiva se demonstrou eficaz na redução da ocorrência de inflamação e eficaz na redução do íleo adinâmico
Acute Ischemic Stroke Intervention	Priyank Khandelwal, Dileep R. Yavagal, Ralph L. Sacco	Revisar a evolução do tratamento endovascular por cateter no tratamento do acidente vascular encefálico agudo	Há superioridade no tratamento do acidente vascular encefálico agudo quando combinado o tratamento medicamentoso (rt-PA) com o endovascular
Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches	Carlo Domenico Maida, Rosario Luca Norrito, Mario Daidone, Antonino Tuttolomondo, Antonio Pinto	Analisar os papéis benéficos e prejudiciais da inflamação durante o acidente vascular encefálico	A neuroinflamação desempenha papel crucial na patogênese do acidente vascular encefálico podendo determinar sua evolução
Auricular transcutaneous vagus nerve stimulation improves memory persistence in naïve mice and in an intellectual disability mouse model	Anna Vazquez-Oliver, Cecilia Brambilla-Pisoni, Mikel Domingo-Gainza, Rafael Maldonado, Antoni Ivorra, Andres Ozaita	Produzir e testar o efeito sobre a memória utilizando um estimulador auricular não invasivo para ratos	Os resultados obtidos confirmam o potencial da estimulação vagal não invasiva auricular na memória de ratos
Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke	Yirong Yang, Lisa Y. Yang, Lilla Orban, Darnell Cuylear, Jeffrey Thompson, Bruce Simon, Yi Yang	Investigar relação entre a lesão na barreira hematoencefálica durante um acidente vascular encefálico e redução da área isquêmica	Houve redução do sangramento na barreira hematoencefálica. Além disso, atenuação da área isquêmica, diminuindo o tamanho do derrame
Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I	Hsiangkuo Yuan, Stephen D. Silberstein	Revisar a anatomia e fisiologia do nervo vago	Como a rede neural vagal é muito ampla, pode-se haver um efeito neuromodulador quando esse é estimulado

Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II	Hsiangkuo Yuan, Stephen D. Silberstein	Discutir e apresentar a história do desenvolvimento da estimulação vagal invasiva e não invasiva	Tanto a estimulação vagal invasiva quanto a não invasiva possuem amplas possibilidades de estudos e espectro terapêutico
Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin-17A Inhibition	Xiao-Ping Zhao, Yuan Zhao, Xiao-Ya Qin, Li-Yuan Wan, Xiao-Xuan Fan	Investigar a capacidade da estimulação vagal não invasiva de reduzir a lesão causada por isquemia promovendo a polarização da micróglia através da inibição da interleucina IL-17A	A estimulação vagal não invasiva demonstrou proteger o sistema nervoso da isquemia
Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction	Liping Zhou, Adrian Filiberti, Mary Beth Humphrey, Christian D. Fleming, Benjamin J. Scherlag, Sunny S. Po, Stavros Stavrakis,	Investigar os efeitos da estimulação vagal não invasiva crônica e intermitente na disfunção diastólica, inflamação e fibrose cardíaca em camundongos	Estimulação crônica e intermitente do nervo vago pode melhorar disfunção diastólica cardíaca e atenuar a inflamação cardíaca e fibrose em um modelo de rato

Conclusão

Levando em consideração a importância das doenças neurológicas, torna-se relevante a criação de terapêuticas inovadoras e efetivas para tais. O presente estudo mostrou que há uma relevância clínica e prática da estimulação elétrica não invasiva do vago, demonstrada em modelos animais, provando sua possível aplicabilidade em humanos. Doenças como a migrânea episódica e os distúrbios do neurodesenvolvimento poderiam ser tratadas com a estimulação vagal não invasiva e beneficiadas pelo espectro de efeitos dessa terapêutica.

Da mesma forma, o acidente vascular encefálico isquêmico também poderia ser favorecido quanto a estimulação, posto que, contribuiu com a redução da área isquêmica afetada, da inflamação e dos déficits pós isquemia.

Portanto, o tratamento através da estimulação vagal deve ser mais amplamente estudado, para que se torne uma variável de tratamento não invasivo para essas doenças. Conclui-se que, ainda são necessários outros estudos que corroborem com os resultados encontrados e que aprofundem mais na variabilidade de efeitos da estimulação no sistema nervoso e suas consequências.

Referências

AY, I. et al. Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 166–173, abr. 2016.

CORNELISON, L. E.; WOODMAN, S. E.; DURHAM, P. L. Inhibition of Trigeminal Nociception by Non-invasive Vagus Nerve Stimulation: Investigating the Role of GABAergic and Serotonergic Pathways in a Model of Episodic Migraine. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. 146, p. 1-8, 2020.

HONG, G.-S. et al. Non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation prevents postoperative ileus and endotoxemia in mice. **Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society**, v. 31, n. 3, p. e13501, mar. 2019.

KHANDELWAL, P.; YAVAGAL, D. R.; SACCO, R. L. Acute Ischemic Stroke Intervention. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 22, p. 2631–2644, 7 jun. 2016.

MAIDA, C. D. et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, 4 set. 2020.

VÁZQUEZ-OLIVER, A. et al. Auricular transcutaneous vagus nerve stimulation improves memory persistence in naïve mice and in an intellectual disability mouse model. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 2, p. 494–498, abr. 2020.

YANG, Y. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 4, p. 689–698, ago. 2018.

YUAN, H.; SILBERSTEIN, S. D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. **Headache**, v. 56, n. 1, p. 71–78, jan. 2016a.

YUAN, H.; SILBERSTEIN, S. D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. **Headache**, v. 56, n. 2, p. 259–266, fev. 2016b.

ZHAO, X.-P. et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin-17A Inhibition. **Journal of molecular neuroscience: MN**, v. 67, n. 2, p. 217–226, fev. 2019.

ZHOU, L. et al. Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 1, p. 28–38, jan. 2019.