

Estimulação elétrica do nervo vago na
terapia adjuvante ao tratamento
farmacológico em crianças e adultos
com epilepsia focal ou generalizada
refratária a pelo menos dois esquemas
com medicamentos anticonvulsivantes
para epilepsia

Nº 355

Dezembro/2018



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	5
2.	A DOENÇA	8
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLOGICOS DA DOENÇA.....	8
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	9
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	12
4.1.	BUSCAS E SELEÇÃO DA LITERATURA	12
4.2.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS NO PARECER.....	14
4.3.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	15
4.4.	AVALIAÇÃO DA FORÇA DE RECOMENDAÇÃO PELO SISTEMA GRADE.....	17
4.5.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS	19
4.6.	PESQUISA DE PREÇOS INTERNACIONAIS.....	20
4.7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	21
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	26
7.	CONSULTA PÚBLICA	26
7.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	27
7.2.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	31
7.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	35
7.4.	INFORMAÇÕES ADICIONAIS - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE SOLICITADOS PELO PLENÁRIO DA CONITEC.....	35
8.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	37
9.	DECISÃO	38
10.	REFERÊNCIAS.....	39
11.	ANEXOS	41
11.1.	ANEXO A - APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE REVISÃO INCLUÍDOS (N=5)	47
11.2.	ANEXO B - AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS E DIRETRIZES CLÍNICAS INCLUÍDAS (N=2)	47
11.3.	ANEXO C - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	50



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Estimulação elétrica do nervo vago com dispositivo implantável

Indicação: Terapia de estimulação elétrica do nervo vago adjuvante ao tratamento farmacológico em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a medicamentos.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Contexto: A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente, caracterizada por sinais e sintomas característicos (crises convulsivas) associados a descargas elétricas cerebrais anormais. O tratamento da epilepsia geralmente inclui o uso contínuo em longo prazo de medicamentos com efeito anticonvulsivante. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são aqueles preconizados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de epilepsia.

Pergunta: A estimulação do nervo vago (ENV) com dispositivo implantável como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico, em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária, a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes é eficaz e seguro, quando comparado à terapia padrão (conforme preconizado no PCDT de epilepsia)?

Evidências científicas: A ENV é eficaz na redução de crises convulsivas em adultos e adolescentes com mais de 12 anos portadores de epilepsia parcial refratária, levando a redução de pelo menos 50% das crises em cerca de 30% dos casos. Ausência total de crises é obtida em menos de 10% dos casos. O benefício absoluto (diferença entre o grupo tratado com alta estimulação e o grupo com baixa estimulação) é de cerca de 15%, para redução de 50% de crises ou mais. Para os desfechos selecionados de eficácia e segurança, a qualidade geral da evidência é moderada em adultos e baixa em crianças.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Dependendo da taxa de difusão da tecnologia a estimativa de impacto orçamentário varia entre aproximadamente R\$ 65 milhões e R\$ 262 milhões no primeiro ano e entre R\$ 371 milhões e R\$ 1,5 bilhão ao longo dos próximos 5 anos.

Recomendação preliminar: De acordo com o exposto, a CONITEC em sua 60ª reunião, nos dias 04 e 05 de outubro de 2017, recomendou preliminarmente a não incorporação no SUS da estimulação do nervo vago com dispositivo implantável para tratamento de pacientes com



epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas de medicamentos anticonvulsivantes e não candidatos ao tratamento cirúrgico. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta Pública: Foram recebidas 12 contribuições técnico-científicas e 40 contribuições de experiência ou opinião, sendo 100% discordantes ou parcialmente discordantes da recomendação preliminar da CONITEC em ambos os formulários. Os argumentos foram convergentes e se basearam principalmente na necessidade de tratamento para pacientes refratários a dois ou mais medicamentos, ou inelegíveis à cirurgia ressectiva. A maioria das contribuições técnico-científicas foram realizadas por profissionais de saúde. As contribuições de experiência ou opinião foram realizadas principalmente por profissionais de saúde, familiares, amigos ou cuidadores e por pacientes que relataram experiência com a ENV e descreveram a redução na frequência das crises epiléticas como efeito positivo. As contribuições relataram também experiência com os FAEs utilizados para o tratamento da doença, cujos eventos adversos foram apontados como efeitos negativos, apesar também terem sido apontados alguns efeitos positivos dos mesmos. A CONITEC solicitou ao grupo elaborador do PCDT de epilepsia os critérios de elegibilidade para uso de tratamento por estimulação do nervo vago em pacientes com epilepsia refratária, que foram apresentados na 64ª reunião em 07/03/2018. O plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial e recomendou a incorporação da estimulação do nervo vago para o tratamento da epilepsia refratária aos medicamentos e com contraindicação à cirurgia, em centros habilitados em neurocirurgia, devendo o procedimento incluir-se na relação CNRAC. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 337/2018.

Recomendação final: A estimulação elétrica do nervo vago também esteve em avaliação devido à solicitação por incorporação pela empresa fabricante do dispositivo gerador de pulso, para terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. A deliberação final da solicitação feita pela empresa ocorreu na 66ª reunião ordinária em 10 de maio de 2018, onde os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a criação de um procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, em Centros e Unidades Habilitados conforme Protocolo de Uso.



Decisão: Incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 24 de 11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018. A portaria de incorporação contemplou as duas indicações solicitadas.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente, caracterizada por sinais e sintomas característicos (crises convulsivas) associados a descargas elétricas cerebrais anormais. O tratamento da epilepsia geralmente inclui o uso contínuo em longo prazo de medicamentos com efeito anticonvulsivante (1).

No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos (1).

Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada (2).

Há poucos estudos epidemiológicos sobre a epilepsia no Brasil. A prevalência na América Latina é alta, entretanto os resultados de estudos no Brasil são heterogêneos. Dado o tamanho da população brasileira e a diversidade sócio-econômica e cultural, a prevalência pode variar entre as diferentes regiões, e também entre comunidades urbanas dentro de uma mesma região. Borges e colaboradores (2004) observaram uma prevalência de 18,6 casos/1000 habitantes em São José do Rio Preto (SP), sendo a prevalência de epilepsia em atividade de 8,2 casos/1000 habitantes. No estudo de Gomes e colaboradores (2002), realizado no Rio de Janeiro, encontrou-se uma prevalência de epilepsia ativa de 5,1 casos/1000 habitantes (3, 4).

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos. Isso é obtido na maioria dos casos com o uso de medicamentos com ação anticonvulsivante. Entretanto, estima-se que cerca de um terço dos pacientes com epilepsia têm



doença refratária ao tratamento medicamentoso. A cirurgia, incluindo procedimentos de remoção de foco epileptogênico e calosotomia, é o tratamento de escolha nos casos de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, entretanto nem sempre é factível. Além disso, cerca de 20% dos pacientes tratados em centros cirúrgicos especializados não se tornam livres de convulsões após a cirurgia (5).

2.2. Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Epilepsia do Ministério da Saúde preconiza os seguintes fármacos, para monoterapia ou terapia adjunta de crises focais com ou sem generalização secundária: carbamazepina, clobazam, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina. Para tratamento de epilepsia generalizada estão recomendados ácido valpróico, fenobarbital, fenitoína, topiramato, carbamazepina e primidona. De acordo com o PCDT, a associação de mais de dois anticonvulsivantes tem sucesso em poucos casos (menos de 5%) e esta conduta não está recomendada. Cerca de 35% de todos os pacientes com epilepsia continuam apresentando convulsões mesmo utilizando fármacos adequados ao tipo de crise. Entre os pacientes com epilepsia focal, controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos casos apesar do tratamento medicamentoso otimizado, sendo estes pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico. A cirurgia é uma opção de tratamento para crises primariamente generalizadas, entretanto nessa situação o benefício está menos documentado (1, 6-8).



3. A TECNOLOGIA

A estimulação do nervo vago (ENV) se refere a qualquer técnica que estimule diretamente o nervo, incluindo estimulação manual ou elétrica, aplicada de forma invasiva ou não. A forma de ENV melhor avaliada cientificamente e com maior experiência clínica envolve a implantação de eletrodos helicoidais na região cervical esquerda, os quais disparam estímulos intermitentes oriundos de um gerador implantado na parede anterior do tórax (9).

O nervo vago é um dos principais componentes do sistema nervoso autônomo, tendo um importante papel na regulação da homeostase metabólica por meio de suas vias aferentes e eferentes. Os experimentos iniciais com ENV foram inspirados pelos escritos de um neurologista americano que em 1882 sugeriu que a estimulação vagal elétrica poderia prover o mesmo benefício observado com a massagem carotídea. Uma série de experimentos conduzidos por Zabara (1992) demonstraram que a estimulação do nervo vago poderia ser usada para cessar convulsões em cães. Posteriormente, os experimentos foram reproduzidos em estudos com pacientes com epilepsia refratária. Esses estudos levaram ao desenvolvimento de dispositivo neurocibernético implantável. Em 1994 a técnica foi aprovada pela Agência Europeia para uso clínico em pacientes com epilepsia, e em 1997 recebeu aprovação do FDA para a mesma indicação. Em 2017 o FDA aprovou a expansão para crianças a partir de 4 anos. A ENV é contraindicada em pacientes previamente submetidos a vagotomia cervical esquerda ou bilateral; outras contraindicações são apneia do sono e distúrbios do ritmo cardíaco (6, 10).

O mecanismo exato pelo qual a estimulação vagal produz efeito anticonvulsivante não é bem conhecido, mas acredita-se que seja pela ativação do sistema reticular. A estimulação do nervo vago ativa fibras que se projetam ao núcleo do trato solitário, núcleo sensitivo que se conecta ao córtex e a outras estruturas do tronco cerebral, possivelmente modulando estímulos excitatórios sobre o sistema nervoso simpático (8).

A ENV em sua porção cervical esquerda por meio de eletrodo implantável é uma terapia aprovada pelo FDA para epilepsia refratária de início focal. No Brasil a ENV foi aprovada pela ANVISA em 2000 para tratamento de pacientes com diagnóstico há mais de dois anos de epilepsia refratária, focal ou generalizada. A aprovação do dispositivo gerador de pulso (Cyberonics VNS) é válida até 2020 (processo 25351.237625/2004-16). (11)

O Comitê de Neuromodulação da Liga Brasileira de Epilepsia (capítulo brasileiro da liga Internacional contra a Epilepsia) e o Departamento Científico de Epilepsia da Academia



Brasileira de Neurologia (capítulo brasileiro da Federação mundial de Epilepsia) sugerem que a ENV seja considerada uma opção terapêutica para o tratamento de epilepsia em pacientes de qualquer idade, seguindo uma avaliação por neurologista, neuropediatra ou neurofisiologista com experiência em epilepsia; a sociedade estabelece que sejam preenchidos critérios de refratariedade ao tratamento clínico e contraindicação ou negativa do paciente à realização de tratamento cirúrgico (8). Cirurgias de remoção de foco epileptogênico e calosotomia são os principais tipos de procedimentos cirúrgicos, com taxas de sucesso que variam entre 40-70% dos casos, sendo maiores na epilepsia parcial do lobo temporal. Uma proporção significativa dos pacientes, entretanto (20-30%) não evoluem bem ou não são candidatos a cirurgia (9, 10).

O procedimento de implantação do dispositivo neurocibernético para ENV é realizado em centro cirúrgico, sob anestesia geral. É feita uma incisão ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastoideo, ao nível da cartilagem cricóide, a fim de expor a parte cervical no nervo vago. Um bolso subcutâneo é construído na região infraclavicular para colocação do gerador. Por meio de tunelização subcutânea, posiciona-se o fio conector entre o gerador e os eletrodos. Os ajustes nos parâmetros de estimulação são realizados por meio de telemetria, utilizando-se software específico. O porte cirúrgico é consideravelmente menor que aquele das cirurgias da epilepsia. Complicações cirúrgicas são pouco documentadas, entretanto incluem efeitos adversos graves como lesão vascular com hemorragia, lesão de laringe e morte (6).

A estimulação não-invasiva transcutânea do nervo vago encontra-se em fase experimental para o tratamento de epilepsia, depressão, enxaqueca, entre outras condições, de forma que estudos avaliando este método de estimulação vagal serão excluídos (12).



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Data da solicitação: 02/05/2017

A pergunta PICO do quadro 1 foi estruturada para direcionar a busca da literatura.

QUADRO 1: PERGUNTA ESTRUTURADA (PICO)

População	Crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes
Intervenção	ENV (dispositivo implantável) como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico
Comparador	Cirurgia (remoção de foco ou calosotomia nos casos em que é uma alternativa) ou <i>Sham</i> do método (estimulação subterapêutica) nos casos em que a cirurgia não é uma alternativa
Desfecho	Taxa de respondedores (indivíduos com redução de crises em relação ao basal > 50%), frequência de indivíduos livres de crises, a qualidade de vida e a frequência e a gravidade de efeitos adversos. Redução de 50% de crises e frequência/gravidade de efeitos adversos foram considerados desfechos críticos (9 pontos e 8 pontos na escala GRADE, respectivamente). Ausência total de crises e qualidade de vida foram considerados desfechos importantes (6 pontos)

4.1. Buscas e seleção da literatura

Com o objetivo de responder à pergunta estruturada por meio de metodologia PICO (Quadro 1), em 15/02/2017 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library. Inicialmente foi realizada busca por revisões sistemáticas e metanálises; busca complementar por ensaios clínicos randomizados (ECR), foi executada com vistas a identificar eventuais estudos não incluídos nas revisões (Quadro 3). Os quadros 2 e 3 apresentam as estratégias de buscas utilizadas, bem como o número de artigos localizados e selecionados.



Como comparadores foram avaliadas possíveis alternativas para cada tipo de situação clínica, definindo-se como comparador adequado o sham do método (estimulação subterapêutica), ou ainda cirurgias de remoção de foco ou calosotomia nos casos em que a cirurgia for considerada uma alternativa terapêutica. Foram considerados desfechos de interesse a taxa de respondedores (indivíduos com redução de crises em relação ao basal > 50%), a frequência de indivíduos livres de crises, a qualidade de vida e a frequência e a gravidade de efeitos adversos. Os critérios para definição de desfechos relevantes e duração de estudos clínicos foram definidos considerando as recomendações da European Medicine Agency para a realização de estudos clínicos com antiepiléticos, bem como reunião com especialista em Neurologia. Redução de 50% de crises e frequência/gravidade de efeitos adversos foram considerados desfechos críticos (9 pontos e 8 pontos na escala GRADE, respectivamente). Ausência total de crises e qualidade de vida foram considerados desfechos importantes (6 pontos). (13)

Foi também realizada busca por diretriz do National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido). Foi inserido o termo “epilepsy” na caixa de busca na página do NICE (<https://www.nice.org.uk>), sendo obtido um resultado (1). Para obtenção de dados sobre a tecnologia e aspectos de segurança foi acessada a página do fabricante (www.livanova.cyberonics.com) e do FDA (<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/NeurologicalDevices/default.htm>).

Para definição dos comparadores foi utilizado primariamente o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde, além do Consenso Brasileiro de Neuromodulação da Liga Brasileira de Epilepsia e do Departamento Científico de Epilepsia da Academia Brasileira De Neurologia (7, 8). Também foi consultada a publicação eletrônica UpToDate versão 25.2.



4.2. Critérios de exclusão dos estudos no parecer

Na seleção das revisões sistemáticas foram definidos como critérios de exclusão:

- Revisões que não avaliaram os desfechos de eficácia selecionados;
- Revisões que incluíram estudos primários que não respondiam à pergunta PICO.

Na seleção de estudos primários (ECR), foram definidos como critérios de exclusão:

- Delineamento não cego;
- Duração inferior a 12 semanas na avaliação de terapia de adição;
- Estudos com métodos ou equipamentos de aplicação da ENV não aprovados pela ANVISA.

Ao todo, foram selecionados para leitura na íntegra 19 estudos de revisão (quadro 2); destes, foram incluídos 7 (Anexo – A e B), tendo sido excluídos 12 (10 não eram revisões sistemáticas de ensaios clínicos, 2 estudos com populações diferentes). Na busca por ECR publicados após a data de busca da última revisão sistemática de boa qualidade incluída (Panebianco, 2015) não foram identificados ECR que preenchessem os critérios de inclusão. (Quadro 3)

QUADRO 2: Buscas nas bases de dados – Revisões sistemáticas e metanálises (15/02/17)

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados para leitura na íntegra
Medline (via PubMed)	("vagus nerve stimulation"[MeSH Terms] OR vagus nerve[Title/Abstract]) AND "epilepsy"[MeSH Terms] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]))	33	14 Motivos das exclusões: - não respondiam a pergunta PICO
Embase	'vagus nerve stimulation'/exp OR 'vagus nerve stimulation' OR 'nerve stimulation':ab,ti OR 'vagus nerve':ab,ti AND 'epilepsy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)	47	3 Motivos das exclusões: - 33 não respondiam a pergunta PICO - 11 eram duplicatas



Cochrane Library	'vagus nerve AND epilepsy in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1	0 Motivos das exclusões: - Duplicata (já selecionado via PubMed)
Centre for Reviews Dissemination – Universidade de York	((vagus nerve stimulation):TI OR (stimulation):TI AND (epilepsy):TI) AND ((Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, HTA	17	1 Motivos das exclusões: - 2 duplicatas - 1 revisão desatualizada - 13 não respondiam à pergunta PICO
NICE-UK (https://www.nice.org.uk),	"epilepsy"	1	1

QUADRO 3: Buscas nas bases de dados – ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	vagus nerve stimulation[Title/Abstract] AND epilepsy[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))	3	0 Motivos das exclusões: - Não respondiam a pergunta PICO
Embase	'vagus nerve stimulation':ab,ti AND epilepsy:ab,ti AND [randomized controlled trial]/lim AND [2015-2017]/py	5	0 Motivos das exclusões: - Não respondiam a pergunta PICO

4.3. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade das evidências, conforme a metodologia GRADE, está descrita no quadro 4.



Quadro 4. Avaliação da qualidade das evidências pelo método GRADE

DESFECHO	Reduzem a qualidade					Tamanho Efeito ^a
	<i>limitações metodológicas</i>	<i>inconsistência</i>	<i>evidência indireta</i>	<i>imprecisão</i>	<i>viés de publicação</i>	
Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas adultos 4 ECR n=382	Sim – não grave	Não	Não	Não	Sim	Metanálise de 3 ECR (n= 171 Ghani, 2015) RR 2,17 (IC 95% 1,27-3,69)
Redução de 100% ou mais na frequência de crises convulsivas (indivíduos livres de crises)– adultos 4 ECR n=382	Sim – não grave	Não	Não	Sim	Sim	Não há estimativa de RR para este desfecho; RR para redução de 75% ou mais de crises (3 ECR, n= 171, Ghani, 2015): 2,96 (IC 95% 1,12 – 7,87)
Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas crianças 1 ECR - Klinkenberg et al, 2012 (n =41)	Sim - grave	Sim ^b	Não	Sim	Sim	Resultado ECR: Não houve diferença entre alta e baixa estimulação
Redução de 100% na frequência de crises convulsivas - crianças	Sim - grave	Sim ^b	Não	Sim	Sim	Resultado ECR: desfecho não relatado;



1 ECR (n=41)						
Qualidade de vida	Não foram localizados ECR avaliando esse desfecho	Não foram localizados ECR avaliando esse desfecho	Não foram localizados ECR avaliando esse desfecho	Não foram localizados ECR avaliando esse desfecho	Não foram localizados ECR avaliando esse desfecho	-
Efeitos adversos 5 ECR n=423	Sim - não grave	Não grave	Não	Sim	Sim	Risco para retirada do estudo: RR 2,56 (0,51-12,71); Panebianco 2015)

ECR: ensaios clínicos randomizados.

^aMetanálise de Panebianco incluiu estudos com adultos e crianças, não sendo elicitado o RR apenas para adultos;

^b dados de apenas um ensaio clínico com poucos pacientes (n=41); resultado foi discrepante em relação a adultos (não mostrou diferença entre alta e baixa estimulação).

4.4. Avaliação da força de recomendação pelo sistema grade

- Importância do problema: Alto. A epilepsia tem elevada morbidade em todas as faixas etárias e significativo impacto na qualidade de vida. Os recursos terapêuticos principais são os fármacos anticonvulsivantes, entretanto uma parcela dos pacientes (cerca de 30%) apresenta refratariedade, permanecendo com crises mesmo após o uso de dois esquemas anticonvulsivantes. Para estes casos, pode-se considerar o tratamento cirúrgico, especialmente em portadores de epilepsias focais. Pacientes que não são candidatos ao tratamento cirúrgico são de difícil tratamento com os recursos atualmente disponíveis no SUS, e necessitam de opções terapêuticas efetivas.
- Qualidade geral da evidência: Moderada.
- Balanço entre benefícios e riscos: Positivo (mais benefícios que riscos)
- Valores e preferências: A redução de crises é um desfecho altamente valorizado pelos pacientes, estando relacionado com melhora na qualidade de vida.
- Utilização de recursos: Conforme dados de literatura internacional, o custo do procedimento é inferior ao da cirurgia de remoção de foco ou epilepsia. Entretanto, os custos



dos tipos de procedimentos não devem ser diretamente comparados, pois o ENV deve ser usado em pacientes sem indicação de tratamento cirúrgico. O custo estimado do procedimento no Brasil não pode ser obtido neste parecer; conforme a literatura, na América do Norte está em torno de 15mil a 40 mil dólares por pessoa. (6, 9). Há estudos mostrando redução de uso de serviços de saúde (hospitalizações e visitas a emergência) entre os pacientes que respondem a ENV. Apesar do custo elevado da tecnologia, não se espera alto impacto orçamentário uma vez que, dentre os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, apenas 15-20% seriam potencialmente tratáveis com ENV, por não serem candidatos a tratamento cirúrgico (6, 9, 14). Avaliação econômica completa está recomendada.

- **Equidade:** Não se espera que a disponibilização do recurso terapêutico em questão aumente a iniquidade. Entretanto, possíveis diferenças no acesso dependendo de fatores como a capacidade de diferentes centros e regiões ofertarem o procedimento devem ser consideradas.
- **Aceitabilidade:** O procedimento é considerado pouco invasivo, tendo possivelmente boa aceitação por parte de pacientes.
- **Viabilidade:** O país dispõe de centros de excelência no tratamento clínico e cirúrgico da epilepsia, entretanto esses centros se concentram em poucas regiões; a possibilidade de capacitação de centros distantes de grandes polos regionais deve ser considerada. Também a disponibilidade de recursos financeiros para implementação desses centros deve ser avaliada.



4.5. Avaliação crítica das evidências

Eficácia:

Conforme resultados de ensaios clínicos randomizados, sintetizados em revisões sistemáticas e em duas metanálises (Panebianco et al [15] e Ghani et al [16]), a ENV é superior a placebo (sham) como tratamento de adição de epilepsia refratária de início parcial (crises simples ou complexas com ou sem generalização secundária). A magnitude do efeito em adultos é pequena a moderada; há elevada incerteza sobre o benefício em crianças, uma vez que o único ECR localizado tem limitações metodológicas e não mostrou diferença entre baixa e alta estimulação. A maioria dos estudos incluiu exclusivamente pacientes adultos com epilepsia de início focal. Não foram encontrados estudos randomizados avaliando a eficácia do método exclusivamente em população com epilepsia primariamente generalizada.

Dentre as limitações dos estudos, está a duração relativamente curta de seguimento, de 12-16 semanas na maioria dos casos. Há evidências de baixa e muito baixa qualidade (extensão de seguimento após quebra de cegamento de estudos randomizados e estudos abertos não controlados) de que a eficácia se mantém ao longo do tempo (anos), entretanto há baixo nível de certeza em relação a esse efeito. Outra dificuldade é identificar o benefício em termos absolutos (número de eventos reduzidos por pacientes), pois os desfechos são expressos em termos relativos (redução de 50% de crises) na maioria dos estudos. Além disso, os esquemas anticonvulsivantes em uso prévio e em uso concomitante (co-intervenção) à terapia com ENV são pouco documentados. A presença de efeitos adversos (rouquidão, etc) pode reduzir o efeito do cegamento. A maioria dos ECR foi financiada pelo fabricante.

Os estudos localizados não permitem a avaliação da eficácia comparativa da ENV com o tratamento cirúrgico. Foram estudados predominantemente pacientes refratários ao tratamento clínico nos quais a cirurgia está contraindicada. Os critérios de refratariedade variaram nos estudos primários, sendo que a maioria incluiu pacientes sem resposta a, no mínimo, dois esquemas de anticonvulsivantes, em monoterapia ou associação.

Segurança:

Efeitos adversos mais comuns da EV são tosse e rouquidão, ocorrendo em cerca de 30-40% dos casos. Estes efeitos adversos podem surgir com os ajustes da terapia e são relacionados à intensidade de estimulação e à amplitude de onda; são geralmente transitórios e podem ser reduzidos ou abolidos pela redução de parâmetros de estimulação. Infecção do sítio cirúrgico



pode ocorrer em cerca de 2% dos casos; complicações transoperatórias como lesão vascular de carótida e lesão de laringe são consideradas raras. Também foram relatados apneia do sono e distúrbios do ritmo cardíaco. Há pouca experiência com a técnica em idosos.

4.6. Pesquisa de preços internacionais

Foram identificados seis dispositivos com registro válido na Anvisa para a estimulação do nervo vago, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Geradores de pulso com registro na ANVISA

Detalhes do Produto			
Nome da Empresa	POLITEC IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA		
CNPJ	43.894.609/0001-64	Autorização	1.01.780-1
Produto	GERADOR DE PULSOS PARA TERAPIA VNS		

Modelo Produto Médico	
Gerador AspireHC 105;	
Gerador AspireSR 106	
Gerador Demipulse 103;	
Gerador Demipulse Duo 104	
Gerador de Pulso 102;	
Gerador de pulso Duo 102R;	

Nome Técnico	Gerador de Pulso P/ Nervo Vago (Neurologia)		
Registro	10178010288		
Processo	25351.562937/2015-17		
Origem do Produto	• FABRICANTE: CYBERONICS, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA		
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO		
Vencimento do Registro	28/12/2020		

[Voltar](#)

Foi conduzida consulta na base ECRI® - pricing – supply & implant, pelos produtos do fabricante CYBERONICS, INC, especificando também os números de identificação dos dispositivos, a saber: “106”, “105”, “103”, “104”, “102” e “102R”, conforme consta no registro na ANVISA. O período selecionado foi de agosto de 2016 a setembro de 2017. Os registros encontrados estão apresentados na tabela 1. Os registros de compras com valor mais baixo



foram para os dispositivos 104 e 103, ambos com o valor de US\$ 17.289,75, o equivalente a R\$ 54.310,56ⁱ.

Tabela 1. Preços internacionais encontrados na base ECRI:

Número de identificação do dispositivo	Número de contribuições para esse registro	Valor mínimo (US\$/R\$)	Valor mediano (mediana) (US\$/R\$)	Valor máximo (US\$/R\$)
106	2,519	21.474,00/67.454,13	27.478,00/86.313,89	28.632,00/89.938,84
105	207	19.631,00/61.664,90	24.562,00/77.154,15	26.208,00/82.324,57
104	230	17.289,75/54.310,56	22.425,00/70.441,41	27.478,00/86.313,89
103	285	17.289,75/54.310,56	22.425,00/70.441,41	23.053,00/72.414,08
102	60	18.248,40/57.321,87	20.276,00/63.690,97	21.411,00/67.256,23
102R	47	18.248,40/57.321,87	20.276,00/63.690,98	7,441.00/23.161,60

4.7. Análise de Impacto Orçamentário

Um modelo de impacto orçamentário foi elaborado com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do dispositivo estimulador do nervo vago para epilepsia. O primeiro ano de incorporação do medicamento assumido foi 2018 e o cálculo foi feito para os próximos 5 anos.

A população indicada no pedido de incorporação do dispositivo foi descrita da seguinte forma: pacientes que são refratários ao tratamento medicamentoso e que possuem contraindicação, ou não se tornam livres de convulsões após a cirurgia.

O cálculo da população elegível para tratamento partiu dos dados disponíveis no DATASUS. Foi observada a quantidade de pacientes que buscou tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2013 e 2016, durante este período foi observado um crescimento de 18% e assumiu-se que este crescimento continuaria até o quinto ano após a incorporação. A figura 2 apresenta as quantidades observadas entre 2013 e 2016, além da estimativa feita para os próximos anos.

Partindo da população que recebeu tratamento medicamentoso pelo CEAF, recorreu-se a literatura para estimar os demais parâmetros que caracterizam a população indicada no

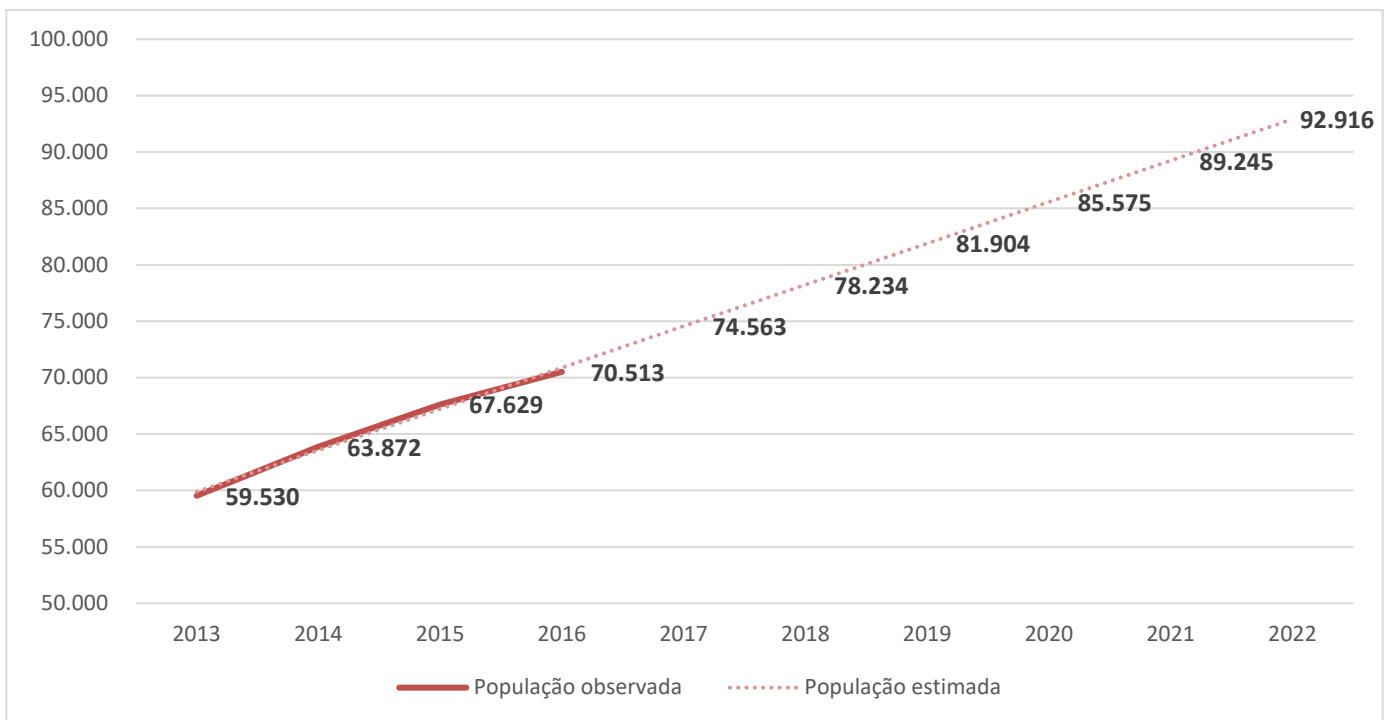
ⁱ Data cotação utilizada: 25/09/2017; Taxa:1 DOLAR DOS EUA/USD (220) = 3,1412 REAL BRASIL/BRL (790). Disponível em <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpeq.asp?id=txcotacao>. Acesso em setembro de 2017.



pedido de submissão, o estudo de Kwan et al. (5), avaliou as taxas de refratariedade em epilepsia, de onde foram retirados os seguintes dados:

- 35% dos pacientes seriam refratários ao tratamento medicamentoso.
- Dentre os pacientes refratários, 20% deles possuem contraindicação, ou não se tornam livres de convulsões após a cirurgia.

Figura 2. Estimativa da população tratada pelo CEAF.



Considerando que foram feitos aproximadamente 80 implantes da tecnologia pela rede pública até o momento, além dos parâmetros relatados acima, foram considerados três diferentes cenários de difusão da tecnologia: o cenário baixo considerando que 20% dos pacientes fariam o implante; o caso-base no qual considera que 50% dos pacientes fariam o implante e o cenário alto, onde 80% dos pacientes fariam o implante, conforme apresentado na tabela 2.



Tabela 2. Percentuais de difusão considerados no modelo

Cenário	Baixo	Caso-base	Alto
% de difusão	20%	50%	80%

A tabela 3 apresenta a quantidade de pacientes estimada recebendo tratamento pelo CEAF, a quantidade que estaria elegível para receber o implante e a estimativa de quantos pacientes seriam implantados conforme os percentuais de difusão relatados.

Tabela 3. População considerada na estimativa de impacto

Ano	População CEAF	População elegível	Baixo	Caso-Base	Alto
2018	78.234	5.476	1.095	2.738	4.381
2019	81.904	5.733	1.147	2.867	4.587
2020	85.575	5.990	1.198	2.995	4.792
2021	89.245	6.247	1.249	3.124	4.998
2022	92.916	6.504	1.301	3.252	5.203

Existe a necessidade de fazer a troca do gerador, em média, de 4 a 8 anos após o implante, portanto considerou-se que 20% dos pacientes que fizeram o implante no primeiro ano, fariam a troca do gerador no quinto ano após a incorporação. O custo do implante considerado foi de R\$ 60.000,00, enquanto o custo da troca de gerador foi de 54.000,00. Não foram considerados os custos relacionados ao procedimento e honorários médicos

A partir das informações expostas, calculou-se o impacto orçamentário da incorporação do estimulador de nervo vago para os próximos cinco anos. Dependendo da taxa de difusão da tecnologia a estimativa de impacto orçamentário varia entre aproximadamente R\$ 65 milhões



e R\$ 262 milhões no primeiro ano e entre R\$ 371 milhões e R\$ 1,5 bilhão ao longo dos próximos 5 anos. Os resultados estão apresentados nas tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4. Resultados do impacto orçamentário no cenário baixo

Ano	População a fazer implante	População a fazer troca do gerador	Impacto Orçamentário
2018	1.095	0	R\$ 65.700.000,00
2019	1.147	0	R\$ 68.820.000,00
2020	1.198	0	R\$ 71.880.000,00
2021	1.249	0	R\$ 74.940.000,00
2022	1.301	219	R\$ 89.886.000,00
Total			R\$ 371.226.000,00

Tabela 5. Resultados do impacto orçamentário no caso-base

Ano	População a fazer implante	População a fazer troca do gerador	Impacto Orçamentário
2018	2.738	0	R\$ 164.280.000,00
2019	2.867	0	R\$ 172.020.000,00
2020	2.995	0	R\$ 179.700.000,00
2021	3.124	0	R\$ 187.440.000,00
2022	3.252	548	R\$ 224.712.000,00
Total			R\$ 928.152.000,00



Tabela 6. Resultados do impacto orçamentário no cenário alto

Ano	População a fazer implante	População a fazer troca do gerador	Impacto Orçamentário
2018	4.381	0	R\$ 262.860.000,00
2019	4.587	0	R\$ 275.220.000,00
2020	4.792	0	R\$ 287.520.000,00
2021	4.998	0	R\$ 299.880.000,00
2022	5.203	876	R\$ 359.484.000,00
Total			R\$ 1.484.964.000,00

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ENV é eficaz na redução de crises convulsivas em adultos e adolescentes com mais de 12 anos portadores de epilepsia parcial refratária, levando a redução de pelo menos 50% das crises em cerca de 30% dos casos. Ausência total de crises é obtida em menos de 10% dos casos. O benefício absoluto (diferença entre o grupo tratado com alta estimulação e o grupo com baixa estimulação) é de cerca de 15%, para redução de 50% de crises ou mais. Para os desfechos selecionados de eficácia e segurança, a qualidade geral da evidência é moderada em adultos e baixa em crianças.

Há evidências de eficácia e segurança para embasar a recomendação a favor de incorporação de ENV como terapia de adição (adjunta) para tratamento de pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 12 anos que não responderam a, no mínimo, dois esquemas anticonvulsivantes considerados de escolha para a situação clínica conforme o respectivo PCDT e que não são candidatos a tratamento cirúrgico.



A indicação de ENV deve ser feita em todos os casos por especialista em Neurologia. O procedimento cirúrgico deverá ser realizado apenas por médicos, em centros especializados no tratamento de epilepsia, devidamente cadastrados pelo Ministério da Saúde para a realização do procedimento. Os centros devem disponibilizar indicadores de complicações cirúrgicas e não cirúrgicas.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A CONITEC em sua 60ª reunião ordinária realizada nos dias 04 e 05 de outubro de 2017, recomendou preliminarmente a não incorporação no SUS da estimulação do nervo vago com dispositivo implantável para tratamento de pacientes com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas de medicamentos anticonvulsivantes e não candidatos ao tratamento cirúrgico. O plenário considerou que as evidências de eficácia apresentadas não foram suficientes para recomendar a incorporação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação.

7. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 53/2017 foi realizada entre os dias 25/10/2017 e 13/11/2017. Foram recebidas 66 contribuições, sendo 14 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 52 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação preliminar da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.



O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos, produtos ou procedimentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

7.1. Contribuições técnico-científicas

Das 14 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 2 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Das 12 contribuições, 10 foram realizadas por profissionais de saúde, uma por sociedade médica e uma contribuição foi realizada pela empresa fabricante da tecnologia. Todas foram discordantes (9) ou parcialmente discordantes (3) da recomendação preliminar da CONITEC, e apresentaram motivos que se basearam principalmente no fato que o paciente portador de epilepsia refratária, resistente a medicamentos, pode não ser candidato à cirurgia de epilepsia; A estimulação do nervo vago (ENV) é uma opção de terapia adjuvante para esses pacientes que são resistentes à dois ou mais medicamentos e quando tratados com ENV alcançam a redução das crises.

Tabela 7 – Contribuições Técnico-científicas da Consulta Pública Nº 53/2017 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
-----------------------	----------------------------



Pessoa física	
Paciente	0 (0%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0%)
Profissional de saúde	10 (84%)
Interessado no tema	0 (0%)
Pessoa jurídica	
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (8%)
Sociedade médica	1 (8%)

Tabela 8 – Características Demográficas de todos os Participantes da Consulta Pública Nº 53/2017 por meio do Formulário Técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	5 (50%)
Masculino	5 (50%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (10%)
Branco	9 (90%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	0 (0%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	1 (10%)
40 a 59 anos	6 (60%)
60 anos ou mais	3 (30%)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0%)
Nordeste	1 (8%)
Sul	3 (25%)
Sudeste	8 (67%)
Centro-oeste	0 (0%)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 9 alusivas às evidências clínicas sobre a estimulação do nervo vago (ENV) no tratamento da epilepsia. Foram consideradas seis



contribuições que efetivamente apresentaram argumentação técnico-científica, realizadas por profissionais de saúde (5) e pela empresa fabricante (1). As contribuições se basearam no argumento previamente citado. Uma especialista na área anexou um estudo de sua autoria (17), comparando a ENV com FAEs, também citado em outras contribuições, e descreveu:

“ Em 2014 publicamos estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em que foram acompanhados pacientes implantados com estimulador do nervo vago, com idade de até 18 anos acompanhados no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2012. Pacientes implantados foram comparados com grupo controle pareado por idade. Neste grupo foi observada redução de pelos menos 50% da frequência de crises em 55,4 % dos pacientes, sendo que 11,1% dos pacientes estudados tiveram redução de 95% da frequência de crises. Neste estudo foi observado ainda uma significativa redução de traumas e hospitalizações decorrentes das crises epiléticas. ”

O artigo científico apresenta como conclusão que apesar das barreiras econômicas em países em desenvolvimento, a ENV é custo efetiva em comparação com a melhor terapia medicamentosa antiepiléptica para pacientes até 18 anos com epilepsia fármaco-resistente (17).

Um profissional de saúde que discorda parcialmente da recomendação preliminar descreve em sua contribuição que considera necessário que os pacientes com epilepsia refratária realizem um procedimento intitulado “Avaliação para Definição Diagnóstica e Planejamento do Tratamento de Epilepsia”, e descreve sua realização. Na referida avaliação é realizada revisão criteriosa do caso clínico, registro de atividade epileptiforme e eventos típicos com vídeo-EEG, ressonância magnética específica para epilepsia e exames laboratoriais específicos para o caso.

“... proponho que seja liberado o uso do estimulador do nervo vago em pacientes com epilepsia refratária, já submetidos ao procedimento Avaliação para Definição Diagnóstica e Planejamento do Tratamento de Epilepsia, e que não tenham opções de tratamento cirúrgico (nas condições acima especificadas) ou que recusem o procedimento cirúrgico. ”

Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário

Foram realizadas sete contribuições sobre a avaliação econômica. Os argumentos foram fundamentados no custo alto do procedimento, amenizado pela diminuição dos atendimentos hospitalares, dos medicamentos e efeitos adversos após a ENV, além de critérios bem definidos para sua indicação e a realização apenas em centros especializados. Porém, nenhuma das contribuições acrescentou dados ou argumentação técnico-científicos.



Quanto a análise de impacto orçamentário, foram realizadas 6 contribuições, sendo que apenas uma foi considerada por apresentar argumentação técnico-científica. Trata-se da contribuição da empresa fabricante que apresentou documento questionando pontos do impacto orçamentário apresentado pela CONITEC:

- Consideraram exagerado o percentual de crescimento da população estimado, e sugerem a adoção da taxa de incidência da doença ou da taxa de crescimento da população brasileira para simular a dinâmica da população-alvo na análise de impacto orçamentário.
- Discordaram do racional aplicado no cálculo da população-alvo. Partindo da lógica de que 35% dos pacientes com epilepsia são refratários e destes, 20% seriam contraindicados ou não responsivos à cirurgia (5), considerou-se que a CONITEC supõe que 80% dos pacientes com epilepsia refratária seriam tratados cirurgicamente pelo SUS. Os dados referentes aos procedimentos de cirurgia para epilepsia do Sistema de Informações Ambulatoriais – SIH – do DATASUS, foram verificados.

“Considerando que em 2016, de acordo com a CONITEC, tivemos 70.513 pacientes tratados com medicamentos para epilepsia no SUS, que, de acordo com a literatura (Kwan et al., 2010) 35% deles seriam refratários (24.679), e que segundo a lógica 80% destes teriam indicação cirúrgica, realizando cirurgias para epilepsia pelo SUS, era de se esperar que 19.743 tivessem passado pela cirurgia em 2016. No entanto, de acordo com o SIH/SUS, apenas 302 cirurgias para epilepsia foram realizadas no ano de 2016.... Comparando o número de cirurgias estimado pelo racional epidemiológico da CONITEC (19.743) e o número real de cirurgias para epilepsia realizadas no SUS (302), temos que apenas 1,5% dos pacientes com indicação cirúrgica realizam a cirurgia no SUS. Se aplicarmos esse mesmo percentual aos pacientes epidemiologicamente estimados para estimulação do nervo vago (4.935) teríamos que apenas 74 implantes teriam sido realizados em 2016”

- Apontam uma discordância dos números da população descrita como cenário baixo, apresentados nas tabelas 3 e 4 do relatório.

Cálculo Revisto e ajustado.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas sete contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente na reafirmação da incorporação da tecnologia e na sugestão que a CONITEC reveja sua recomendação.



A empresa fabricante da tecnologia realizou contribuição esclarecendo algumas questões que foram, quando pertinentes, consideradas.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 12 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, todos os participantes (100%) descreveram os motivos de sua discordância da recomendação preliminar da CONITEC. Os motivos apresentados são convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas e podem ser representados pela seguinte contribuição:

“O estimulador do nervo vago é uma terapia coadjuvante para o tratamento de pacientes com epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso e que não respondem ou não tem possibilidade de realização de tratamento cirúrgico ressectivo. Esse procedimento terapêutico encontra-se liberado para uso em pacientes no Brasil, seja em atendimento particular ou em pacientes com convênio. Em pacientes que possuem planos de saúde, a ANS obriga a liberação deste procedimento cirúrgico, desde que sejam atendidos critérios mínimos que constam no consenso brasileiro sobre neuromodulação que foi elaborado pela Liga Brasileira de Epilepsia, cuja última versão foi publicada em 2016 na revista Arquivos de Neuropsiquiatria. Neste sentido não é aceitável que pacientes do SUS não possam ser atendidos por esta terapia. No Brasil, boa parte da população é atendida exclusivamente pelo SUS e a não inclusão desta opção terapêutica faria com que pacientes de menor renda fossem impossibilitados de usufruir deste tratamento.”

7.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 52 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 12 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Das 40 contribuições efetivas recebidas, 36 discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC e quatro discordaram parcialmente. Não houveram contribuições concordantes com a recomendação preliminar.

Ainda em relação à origem, pacientes e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes realizaram 12 contribuições cada, profissionais da saúde realizaram 11 contribuições, interessados no tema realizaram 4 contribuições e um grupo/associação/organização de



pacientes também participou realizando uma contribuição.

Tabela 9 – Contribuições de Experiência ou Opinião da Consulta Pública Nº 53/2017 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	12 (30%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	12 (30%)
Profissional de saúde	11 (28%)
Interessado no tema	4 (10%)
Pessoa jurídica	
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (2%)

Tabela 10 – Características Demográficas de todos os Participantes da Consulta Pública Nº 53/2017 por meio do Formulário de Experiência ou Opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	31 (79%)
Masculino	8 (21%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (3%)
Branco	25 (64%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	11 (28%)
Preto	2 (5%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	1 (3%)
25 a 39 anos	19 (49%)
40 a 59 anos	18 (46%)
60 anos ou mais	1 (3%)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (3%)
Nordeste	3 (8%)
Sul	9 (23%)
Sudeste	24 (60%)
Centro-oeste	3 (8%)



Experiência como profissional de saúde

Foram identificadas 11 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada, todas contrárias à recomendação preliminar da CONITEC. Os argumentos versaram principalmente sobre a necessidade do tratamento para pacientes refratários à medicamentos e pacientes não elegíveis ou que não obtiveram sucesso com a cirurgia ressectiva. Os profissionais também relatam que o procedimento já está disponível na saúde suplementar.

Dentre as 11 contribuições, cinco profissionais relataram possuir experiência com a tecnologia em avaliação, a ENV, e descreveram a redução na frequência das crises epiléticas como efeito positivo. Os efeitos negativos descritos foram a necessidade de ajuste da ENV com a medicação, o risco (mesmo baixo) da cirurgia de implante, e eventos adversos como rouquidão e tosse. Seis contribuições relataram experiência com outros medicamentos (FAEs) ou procedimentos para a doença. O efeito positivo descrito foi o controle das crises para os casos responsivos à medicamentos e à cirurgia, quando corretamente indicados. Os efeitos negativos descritos foram os eventos adversos dos medicamentos, os riscos e o alto custo dos procedimentos cirúrgicos. Abaixo encontra-se um trecho representativo:

“Sou neurologista com especialização em epilepsia com vários pacientes com epilepsia refratária e grande comprometimento na qualidade de vida em uso do estimulador do nervo vago. Seguramente, apesar de a maioria não obter controle completo de suas crises, houve grande melhora na frequência e intensidade das crises. Considerando que trata-se de um grupo de pacientes onde não havia muito mais opções de tratamento a oferecer percebo que houve importante benefício a esses pacientes que no caso contrário permaneceriam com crises mais graves e mais frequentes, com maior impacto em seu dia a dia além do risco aumentado de morte súbita.”

Pacientes

Foram identificadas 12 contribuições sobre as experiências pessoais ou opiniões de pacientes, 11 discordando totalmente e uma discordando parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC. Dentre estas, sete realizaram comentários sobre a recomendação. Abaixo, trecho representativo:

“Tenho epilepsia desde os 3 anos de idade, fiz diversos tratamentos e o VNS foi aquele com que tive o maior controle de minhas crises e me trouxe qualidade de vida.”

Dois pacientes relataram possuir experiência com a tecnologia em avaliação e



descreveram como efeito positivo, o controle das crises não alcançado com medicamentos. Não foram descritos efeitos negativos. Onze pacientes relataram experiência com os medicamentos (FAEs) e procedimentos para a doença, como a dieta cetogênica. A maioria dos pacientes (10) relatou benefícios com um ou mais FAEs, mas todos relataram como efeitos negativos, os eventos adversos atribuídos aos mesmos. Quatro pacientes não alcançaram o controle das crises com medicamentos.

Familiares, amigos ou cuidadores de pacientes

Das 40 contribuições recebidas, 12 foram realizadas por familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. Todas discordantes (11) ou parcialmente discordante (1) da recomendação preliminar da CONITEC. Dentre as contribuições, uma apresentou sua experiência pessoal:

“Meu filho faz uso do VNS desde junho de 2014, quando foi feito o procedimento ele tinha 16 anos e ainda tinha direito ao plano de saúde, mas quando tiver que trocar a bateria ele já será maior de 21 anos e não terá mas direito ao plano pela empresa em que o pai trabalha, não temos recurso de pagar pela nova bateria, o tratamento foi muito eficaz na vida dela, tinha várias crises diárias hoje tem a cada 50 dias e a crise é muito leve e rápida, o VNS é essencial na vida dele.”

Quatro contribuições relataram experiência com a tecnologia em avaliação e apontam a redução da frequência e a intensidade das crises epiléticas e a não indução do sono como efeitos positivos. Não foram relatados efeitos negativos. Ainda, 11 contribuições relataram experiência com outros medicamentos para a doença, e nove descreveram efeitos positivos como a redução das crises epiléticas e melhora na qualidade de vida. Os efeitos negativos descritos foram os eventos adversos dos medicamentos e o não controle adequado das crises.

Interessados no tema

Foram realizadas quatro contribuições por interessados no tema que relataram sua opinião discordante sobre a recomendação preliminar da CONITEC. Abaixo, trecho representativo:

“Tenho uma filha de 2 anos que sofre por epilepsia refratária de difícil controle desde 1 mês e 20 dias de nascida, já tentamos todos os medicamentos possíveis, inclusive o Canabidiol, sem sucesso. Estamos em investigação para



possível cirurgia e o Estímulo do nervo vago também seria uma esperança para controle das crises, porém não está disponível no SUS. ”

Apenas uma contribuição relatou experiência com a tecnologia em avaliação, descrevendo a redução da frequência e da intensidade das crises epiléticas, além da melhora da cognição e atenção do paciente. Não foram descritos efeitos negativos. Apenas duas contribuições relataram experiência com os medicamentos (FAEs) e outros procedimentos para a doença, como a dieta cetogênica. Foi relatado o controle parcial da epilepsia como efeito positivo. Os efeitos negativos descritos foram Intoxicação, déficit cognitivo, interação medicamentosa com outros medicamentos e o não controle da epilepsia.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Com base na avaliação auto preenchida no formulário de contribuições de experiência ou opinião, pode-se inferir que a percepção das contribuições foi de discordância da recomendação preliminar (não incorporação da terapia de estimulação do nervo vago para epilepsia refratária).

Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados, além de um apelo ao acesso da tecnologia pelo SUS.

7.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública ressaltando a eficácia e segurança da tecnologia proposta, a prevalência da doença na população brasileira, a indicação precisa apenas para epilepsia refratária aos tratamentos cirúrgico e medicamentoso e a necessidade de estender este tratamento, já praticado no mundo todo e em pacientes brasileiros com condições financeiras próprias ou com convênios médicos, para pacientes dependentes do SUS, o plenário da CONITEC solicitou que se apresentassem os critérios de elegibilidade para o uso da terapia por estimulação do nervo vago.

7.4. Informações adicionais - Critérios de elegibilidade solicitados pelo plenário da CONITEC



Os membros da CONITEC, presentes na 63ª reunião ordinária em 01 de fevereiro de 2018, após a apresentação das contribuições de consulta pública, solicitaram ao grupo elaborador do PCDT de epilepsia, que originou a presente demanda, que apresentasse os critérios de elegibilidade para uso de tratamento por estimulação do nervo vago em pacientes com epilepsia refratária.

Neurologista, especialista na área esclareceu que a terapia de estimulação do nervo vago, por dispositivo implantado, é indicada como terapia adjuvante para crianças e adultos com epilepsia refratária, que não são candidatos à cirurgia ou que não responderam ao tratamento cirúrgico.

O conceito de epilepsia refratária é a falha em alcançar a ausência de crises após dois tratamentos com fármacos antiepiléticos de primeira linha, adequadamente escolhidos, tolerados e utilizados em doses adequadas, tanto em monoterapia quanto em terapia combinada. Os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso correspondem a 30% dos indivíduos com epilepsia, mas, quando se fala na porcentagem de pacientes que não seria operável, teria de ser feita a distinção de faixa etária. A maioria das crianças refratárias são inoperáveis, e a ENV tem sido realizada em crianças a partir de um ano de idade. Entre os adultos, 50% dos pacientes são operáveis. Os pacientes considerados não candidatos à cirurgia são aqueles que possuem lesões em mais de uma localização no cérebro ou zonas epileptogênicas próximas ou envolvendo áreas eloquentes do cérebro, cuja ressecção cirúrgica traria sequelas inaceitáveis aos pacientes.

O diagnóstico da epilepsia refratária e a indicação da implantação do dispositivo para estimulação do nervo vago devem ser realizados em centros de referência de tratamento cirúrgico da epilepsia, existentes no Brasil e conduzidos por neurocirurgiões. Todos os centros de referência no Brasil deverão estar habilitados para a nova tecnologia. Segundo Nota Informativa do Ministério da Saúde, há atualmente no Brasil 27 hospitais habilitados para procedimentos de alta complexidade. Os pacientes devem ter conhecimento dos riscos e benefícios do tratamento, bem como devem ser alertados sobre as expectativas limitadas em relação a ficarem totalmente sem crise.

Foram esclarecidas também dúvidas do plenário quanto a manutenção da bateria do dispositivo implantável, que tem duração estimada de 5 anos e deve ser realizada a troca periodicamente.



Também foi discutida a necessidade de restrição do procedimento à Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade (CNRAC), os pacientes devem passar por uma avaliação cirúrgica e, portanto, torna-se necessário centralizar o procedimento em hospitais habilitados ao tratamento de epilepsia refratária que realizam cirurgias e a avaliação pré-cirúrgica.

Após apresentação dos critérios de elegibilidade para o uso de tratamento de estimulação do nervo vago em pacientes com epilepsia refratária na 64ª reunião ordinária em 07 de março de 2018, os membros do plenário da CONITEC, entenderam que houve argumentação suficiente para mudar sua recomendação preliminar e recomendaram a incorporação da estimulação elétrica do nervo vago para o tratamento da epilepsia refratária aos medicamentos e com contraindicação à cirurgia, em centros habilitados em neurocirurgia, devendo o procedimento incluir-se na relação CNRAC.

8. RECOMENDAÇÃO FINAL

A estimulação elétrica do nervo vago foi avaliada em duas demandas e solicitações diferentes. A solicitação do presente relatório é proveniente da atualização do PCDT de Epilepsia, para terapia adjuvante ao tratamento farmacológico em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes. Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 07 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, em Centros e Unidades Habilitados conforme Protocolo de Uso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 337/2018.

A segunda solicitação feita pela empresa fabricante do dispositivo gerador de pulso, para terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, e estava em avaliação na 64ª reunião. A apreciação final ocorreu na 66ª reunião.

Por este motivo, a Decisão ocorreu através da Portaria Nº 24, de 11 de setembro de 2018, que incorporou o procedimento de forma a contemplar as duas solicitações.



9. DECISÃO

PORTARIA Nº 24, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



10. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011. Epilepsies: diagnosis and management 2012. Last update fev 2016 05/08/2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
2. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008;12(4):501-39.
3. Gomes M, Zeitoune R, Kropf L, van Beeck E. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2002;60:708-11.
4. Borges MM, LL, Guerreiro C, Yacubian E. Urban Prevalence of Epilepsy: Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2-A):199-205
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-9.
6. Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy. 2016 [cited 25/03/2017]. In: UpToDate [Internet]. [cited 25/03/2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-the-treatment-of-epilepsy>.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretriz terapêutica: epilepsia- retificado em 27/11/2015. Secretaria de Atenção a Saúde; 2014.
8. Terra VC, D Andrea-Meira I, Amorim R, Arruda F, Oliveira AJd, Paola LD, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2016;74:1031-4.
9. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013;13(18):1-37.
10. Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Prog Neurol Surg.* 2015;29:39-52.
11. Terra VC, Amorim R, Silvado C, Oliveira AJ, Jorge CL, Faveret E, et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(11):902-6.
12. Howland RH. Vagus Nerve Stimulation. *Current behavioral neuroscience reports.* 2014;1(2):64-73.
13. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders 2010 15/02/2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.



14. Aburahma SK, Alzoubi FQ, Hammouri HM, Masri A. Vagus nerve stimulation therapy in a developing country: a long term follow up study and cost utility analysis. *Seizure*. 2015;25:167-72
15. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):Cd002896.
16. Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(12):2291-304.
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. *Epilepsia*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010; 51(6):1069-77
18. Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:2191-200.
19. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy [summary]. Buenos Aires, Argentina: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). 2011;Report IRR No. 90.



11. ANEXOS

Estudo	Desenho	Amostra	População	Intervenção/control	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p>Estudo 1. Panebianco, M, 2015. (15)</p> <p>Vagus nerve stimulation for partial seizures.</p>	<p>- Revisão sistemática com metanálise (grupo Cochrane)</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia e segurança de estimulação de alta intensidade (terapêutica) com baixa-intensidade (subterapêutica).</p> <p>- Período da busca: até 23/02/2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, SCOPUS ClinicalTrials.gov ICTRP.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR, duplo-cegos paralelos ou cruzados,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5 (4 incluídos na RS de Ghani)</p> <p>- Número de participantes: 439</p> <p>Quatro estudos compararam estimulação de alta frequência com estimulação de baixa frequência e foram metanalisados</p>	<p>- Adultos e crianças com epilepsia parcial refratária ao tratamento medicamentoso, não elegíveis para tratamento cirúrgico ou com histórico de falha da cirurgia.</p> <p>- Critérios de inclusão nos estudos primários foi ter um mínimo de seis convulsões parciais/mês apesar de tratamento com fármacos</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>ENV com parâmetros de alto output (alta estimulação)</p> <p>Crianças: 0,25-1,75 mA e frequência 50Hz; largura de pulso 0,5 ms, tempo <i>on</i> 30 s, tempo <i>off</i> 5 min</p> <p>Adultos: 0,25–3 mA, frequência 20–50 Hz, largura de pulso 500 µs, tempo <i>on</i> 30–90 s, tempo <i>off</i> 5–10 min</p> <p>- Controle:</p> <p>Baixos parâmetros de output (estímulo baixo ou subterapêutico)</p>	<p>- Eficácia: redução de 50% ou mais na frequência de convulsões</p> <p>- Segurança: efeitos adversos</p>	<p>Eficácia (dados de 4 estudos metanalisados, sendo 3 em adultos, e um em crianças)</p> <p>O risco relativo para redução de 50% ou mais na frequência de crises foi de 1,73 (CI 95% 1,13-2,64), mostrando que a ENV de alta frequência foi mais eficaz que a de baixa frequência. Para este desfecho o nível de qualidade de evidência foi classificado como moderado devido a incompletude de dados em um dos</p>	<p>- RS de boa qualidade</p> <p>- Dois estudos primários foram avaliados como de baixa qualidade e três tiveram risco incerto de vieses (incluindo o único estudo em crianças) por falta de informações claras sobre o delineamento e relato seletivo de desfechos. A totalidade da evidência foi classificada como de qualidade moderada para desfecho de eficácia.</p> <p>- Todos os estudos patrocinados pelo fabricante Cyberonics, Inc, Texas</p>



	comparando ENV em diferentes níveis de estimulação (com ciclos de alto, médio e baixo nível), ou comparando ENV com nenhum tratamento ou com uma intervenção diferente, como tratamento de adição de epilepsia parcial resistente a medicamentos, não elegíveis para tratamento cirúrgico, adultos e crianças Sem restrição de língua Avaliação de qualidade dos estudos primários: ferramenta Cochrane.			<p>Crianças: 0,25 mA, frequência 1 Hz, largura de pulso 0,1 ms, tempo <i>on</i> 14 s, <i>off</i> 60 min Adultos: 0,25–2,75 mA, frequência 1–2 Hz, largura de pulso 130 µs, tempo <i>on</i> 30 s, <i>off</i> 60–180 min</p> <p>- Tempo de tratamento: 12-20 sem</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado</p>		<p>estudos. Heterogeneidade foi baixa - $\text{Chi}^2 = 3.67$, $\text{df} = 3$, $P = 0.30$, $I^2 = 18\%$</p> <p>Segurança Para retirada do estudo: RR 2,56 (0,51-12,71) – evidência de baixa qualidade por imprecisão e dados incompletos. Efeitos adversos mais comuns foram distúrbios de voz, dispneia, tosse.</p>	
<p>Estudo 2. Ghani 2015. (16)</p> <p>Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting</p>	<p>- Revisão sistemática com metanálise.</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia de ENV com altos e baixos parâmetros de estimulação.</p> <p>- Período da busca: jan 1980 a jul 2014.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5 ECR, sendo 4 em adultos e 1 em crianças</p> <p>- Número de participantes: 312</p>	<p>- Adultos e crianças com convulsões de início parcial resistentes ao tratamento clínico ou cirúrgico</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>ENV com parâmetros de alto output (alta estimulação)</p> <p>Crianças: 0,25-1,75 mA e frequência 50Hz; largura de pulso 0,5</p>	<p>- Eficácia: redução de 50% ou mais na frequência de convulsões; redução de 75% ou mais na frequência de convulsões;</p> <p>- Segurança:</p>	<p>- Alta intensidade de estimulação foi mais eficaz que baixa intensidade de estímulo em reduzir a frequência de crises em adultos;</p> <p>- Metanálise (3 estudos) adultos:</p>	<p>- Não informa os tipos de equipamentos;</p> <p>- Doze semanas pode ser considerado um tempo curto de seguimento;</p> <p>- As amostras dos estudos individuais são pequenas, sendo inferior a 50 em dois estudos (11-196 pacientes);</p>



parameters and acute response	<p>- Bases consultadas: PubMed-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, registros de estudos, listas de referências de estudos incluídos, contato com autores.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Estudos avaliando ENV no tratamento de convulsões de início parcial resistentes ao tratamento clínico ou cirúrgico, em adultos e crianças.</p>		<p>ms, tempo <i>on</i> 30 s, tempo <i>off</i> 5 min</p> <p>Adultos: 0,25–3 mA, frequência 20–50 Hz, largura de pulso 500 μs, tempo <i>on</i> 30–90 s, tempo <i>off</i> 5–10 min</p> <p>- Controle:</p> <p>Baixos parâmetros de output (estímulo baixo ou subterapêutico)</p> <p>Crianças: 0,25 mA, frequência 1 Hz, largura de pulso 0,1 ms, tempo <i>on</i> 14 s, <i>off</i> 60 min</p> <p>Adultos: 0,25–2,75 mA, frequência 1–2 Hz, largura de pulso 130 μs, tempo <i>on</i> 30 s, <i>off</i> 60–180 min</p> <p>- Tempo de tratamento: 12-20 sem - Tempo de seguimento pós</p>	efeitos adversos	<p>Desfecho de redução igual ou maior que 50%: RR 2,17 (IC 95% 1,27-3,69)</p> <p>Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 3,48$, $\text{df} = 2$ (P = 0,18); $I^2 = 43\%$</p> <p>Total de pacientes com redução 50% ou mais na frequência de convulsões no grupo intervenção: 45/167 (29%) versus 27/185 (14,6%), benefício absoluto 14,4%. Ou seja, 14,4% tem uma redução de pelo menos 50% no número de convulsões.</p> <p>Desfecho de redução igual ou maior que 75%: RR 2,96 (1,12 – 7,87)</p> <p>Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 3,96$, $\text{df} = 2$</p>	<p>- Apenas três estudos incluídos em metanálise.</p>
-------------------------------	--	--	--	------------------	--	---



				tratamento: não relatado		(P = 0,14); I ² = 49% Total de indivíduos com redução 75% ou mais na frequência de convulsões: 15/167(9%) versus 6 /185 (3,2%), benefício absoluto 5,8% para este desfecho. Em crianças, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos desfechos de eficácia.	
Estudo 3. Cukiert, A (10) 2015 Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach.	- Revisão sistemática - Objetivo: identificar a melhor evidência disponível sobre o uso de ENV. - Período da busca: sem restrição de data, identificou estudos de 1992-2012.	- 6 ECR (no texto constam 8, entretanto, resultados são apresentados apenas para 6 estudos) - Número de participantes: não relatado	- Adultos e crianças com epilepsia refratária	- ENV com parâmetros de alto <i>output</i> (alta estimulação e baixa estimulação, conforme descritos em Panebianco e Ghani) - Tempo de tratamento: 12-20 sem - Tempo de seguimento pós	- Eficácia: redução na frequência de crises; - Segurança: efeitos adversos.	- Pacientes com mais de 12 anos com convulsões parciais (com ou sem generalização secundária) podem se beneficiar de ENV. - Redução de 50-60% na frequência de convulsões	- Revisão sistemática sem metanálise; - Problemas metodológicos dos estudos primários - incluídos no estudo de Ghani, incluiu outros 3 ECR excluídos por Ghani por pacientes terem participado de estudos prévios;



	<p>- Bases consultadas: PubMed-MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO; Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR, responder à questão PICO, língua inglesa, português, espanhol, somente estudos com texto completo.</p> <p>- Avaliação de qualidade: escala de Jadad</p>			tratamento: não relatado		<p>pode ser esperada em ao menos 50% dos casos (dados não metanalisados)</p> <p>- Crianças podem também ter benefício, mas diferentes parâmetros de estimulação podem ser necessários.</p> <p>- A intensidade da estimulação se relacionou diretamente com a ocorrência de rouquidão, dor na garganta, tosse e dispneia.</p>	<p>- Não descreve adequadamente a população nem os desfechos de interesse na questão PICO;</p> <p>- Desfechos não são relatados de forma padronizada para todos os estudos.</p>
<p>Estudo 4. Cox JH et al. 2014 (18)</p> <p>Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of</p>	<p>- Revisão sistemática</p> <p>- Bases consultadas: PubMed e PsycInfo</p> <p>- Período da busca: não especificado</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR com no mínimo 50 indivíduos</p>	<p>- Incluiu 3 ECR avaliando a ENV, sendo 2 em adultos e um em crianças (todos incluídos em revisão sistemática de</p>	<p>- Adultos e crianças com epilepsia refratária</p>	<p>- Estimulação de baixa frequência conforme descrito em Panebianco e Ghani</p>	<p>- Eficácia: redução de 50% ou mais de crises convulsivas;</p> <p>- Segurança: efeitos adversos.</p>	<p>- ENV é uma terapêutica efetiva levando a redução de convulsões em adultos e crianças com epilepsia refratária.</p> <p>- Efeitos adversos agudos ocorrem em 3%–6% dos pacientes, e</p>	<p>- Revisão sistemática sem metanálise;</p> <p>- Incluiu apenas estudos publicados em inglês;</p> <p>- Estudos incluídos em revisões mais recentes.</p>



<p>uncontrolled seizures</p>	<p>avaliando eficácia clínica de dispositivos implantáveis de neuroestimulação; Apenas estudos em inglês</p> <p>- Objetivos: avaliar a eficácia e segurança de dispositivos de neuroestimulação implantáveis como tratamento adjunto de epilepsia refratária</p>	<p>Panebianco e de Ghani</p>				<p>incluem rouquidão, paralisias faciais inferiores, e infecção.</p> <p>- Efeitos adversos de longa duração mais comuns incluem alterações na voz, dor na garganta e rouquidão, esta podendo ocorrer em até 40% dos casos.</p> <p>- Efeitos adversos graves como assistolia e bradicardia foram relatados, em incidência menor que 0,1</p>	
<p>Estudo 5. Chambers A, et al. 2013 (9)</p> <p>Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis.</p>	<p>- Revisão sistemática com metanálise</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, and the Centre for Reviews and Dissemination</p> <p>- Data busca: jan 2007 a dez 2012</p>	<p>- 5 ECR com ENV</p> <p>- 4 ECR com estimulação cerebral profunda</p>	<p>- Adultos e crianças com epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso</p>	<p>- Protocolos de alta e baixa estimulação descritos nos estudos de Panebiancho e Ghani</p>	<p>- Redução de 50% ou mais de crises convulsivas, uso de recursos em saúde, custos</p>	<p>- Metanálise de 3 ECR em adultos mostrou benefício de ENV no desfecho de redução de 50% das convulsões: (OR 1,95; IC 95%, 1,16 – 3,27)</p> <p>- Efeitos adversos relatados foram na</p>	<p>- Estudos primários pequenos com problemas metodológicos</p>



	<p>- Critérios de elegibilidade: revisões sistemáticas, metanálises e ECR, em ausência de ECR, incluídos estudos observacionais</p> <p>- Objetivos: avaliar a eficácia da estimulação cerebral profunda e da ENV no tratamento de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso</p> <p>- Avaliação de qualidade da evidência pelo método GRADE</p>					<p>maioria dos casos transitórios e não graves</p> <p>- Redução no uso de recursos (hospitalizações e visitas a emergência)</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

11.1. Anexo A - Apresentação dos resultados dos estudos de revisão incluídos (n=5)

11.2. Anexo B - Avaliações de tecnologias e diretrizes clínicas incluídas (n=2)



Estudo	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<p>Estudo 6.</p> <p>Pichon-Riviere A et al, 2011(19)</p> <p>(Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)</p> <p>Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy</p>	<p>- Avaliação de tecnologia em saúde</p>	<p>- Os estudos incluídos avaliaram pacientes com epilepsia refratária e nos quais o tratamento cirúrgico não era possível.</p> <p>- Sem acesso aos dados dos estudos primários (incluído o resumo).</p>	<p>- Adultos e crianças com epilepsia refratária</p>	<p>- ENV</p>	<p>- Eficácia: redução de 50% nas crises</p> <p>- Segurança: efeitos adversos</p>	<p>- A ENV é um tratamento complementar com 30-50% de resposta (redução de 50% ou mais nas crises) dependendo do tipo de epilepsia.</p> <p>- Não há evidências indicando que a ENV reduza morbidade ou mortalidade, nem que melhore qualidade de vida. Pode ser uma alternativa nos casos refratários e não elegíveis para cirurgia.</p>	<p>- Dados obtidos por meio de resumo;</p> <p>- Incluído pela qualidade dos estudos do IECS e por se tratar de revisão latino-americana.</p>



National Clinical Excellence Institute (1) (NICE), 2012, atualizado em 2016 Epilepsies: diagnosis and management	Diretriz clínica do NICE – Reino Unido	- Diretriz clínica	- Adultos e crianças com epilepsia	- ENV	- Diretriz clínica	- A ENV está indicada como opção de tratamento adjunto para a redução de convulsões em pacientes adultos, jovens e crianças, refratários ao tratamento medicamentoso e não candidatos a tratamento cirúrgico (cirurgia de ressecção). Essa indicação se aplica aos casos em que o quadro dominante é de epilepsia com convulsões focais (com ou sem generalização secundária).	
--	--	--------------------	------------------------------------	-------	--------------------	--	--



11.3. Anexo C - Fluxograma da seleção dos estudos

