

## Estimulação não invasiva do nervo vago e sua influência em comorbidades cardíacas: uma revisão de literatura

**Autores: Lylyssany Alvares de Oliveira<sup>1</sup>, Daniel Penteado Martins Dias<sup>2</sup>**

**Colaboradores: Gabriela Bachur de Andrade<sup>3</sup>, Martha Laura Simão Silva<sup>4</sup>**

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

<sup>1</sup>ly.lyssany@hotmail.com (Medicina), <sup>2</sup>daniel.penteado@baraodemaua.br

### Resumo

A estimulação não invasiva do nervo vago tem ganhado espaço entre os tratamentos de comorbidades cardíacas, tais como: arritmias, fibrilação atrial, hipertensão e insuficiência cardíaca. Este tipo de estimulação promove resultados satisfatórios e rápidos, além de ser uma técnica segura. Avaliamos os efeitos da estimulação não invasiva vagal em disfunções cardíacas, assim como sua aplicabilidade no desenvolvimento de novas técnicas de tratamento.

Palavras-chave: estimulação vagal não invasiva; disfunções cardiovasculares; terapias inovadoras.

### Introdução

Considerada como uma das principais causas de arritmias cardíacas, a fibrilação atrial é a responsável atualmente por expressiva morbimortalidade, ocasionando graves problemas de saúde pública (CHEN et al., 2015b). Apesar disso, seu mecanismo de manutenção permanece desconhecido (CHEN et al., 2015a). Nesse sentido, tal distúrbio cardíaco é um dos responsáveis pelo desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA), o qual, uma vez alterado, contribui para um ciclo persistente entre desequilíbrio autonômico e doenças cardiovasculares (CHEN et al., 2020).

A presença de um estado pró-inflamatório, agravado pelo envelhecimento e hipertensão, levam a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada que, conseqüentemente, promove a deposição de tecido fibrótico no ventrículo esquerdo e disfunção diastólica (ZHOU et al., 2019). De acordo com Zhou e colaboradores (2019), a estimulação transcutânea sub-limiar do nervo vago, em cães com infarto do miocárdio, promove diminuição do estado inflamatório melhorando a função e fibrose cardíacas (ZHOU et al., 2019).

Assim, podemos vislumbrar o uso desta metodologia como forma de tratamento não farmacológico de comorbidades cardiovasculares (CHEN et al., 2020).

Entende-se por *estimulação não invasiva do nervo vago* aquela cuja intervenção não se utiliza de eletrodos em torno do nervo, fato que contribui com a preservação da via neural. Além disso, a

facilidade no uso, baixo custo e portabilidade são vistas como vantagens na escolha de tal método. A exemplo disso, podemos destacar o dispositivo Gamma Core®, o qual tem função comprovada no tratamento de cefaleias, por meio de estimulações elétricas transcutâneas moderadas do nervo vago (SIMON; BLAKE, 2017). Porém, para o tratamento de doenças cardiovasculares ainda não existem estudos suficientes utilizando tal metodologia inovadora (CHEN et al., 2020).

### Objetivos

Essa revisão tem por objetivo avaliar o potencial terapêutico da técnica de estimulação não invasiva do nervo vago em comorbidades cardíacas e suas conseqüências.

### Materiais e Métodos

Esse trabalho foi baseado em uma revisão de literatura conduzida a partir das bases de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>) entre os anos de 2007 e 2021. Os termos de busca utilizados foram: “non-invasive nerve stimulation”, “and”, “dogs”; “non-invasive nerve stimulation”, “and”, “rats”; “non-invasive nerve stimulation”, “and”, “mice”. Após pesquisa nas bases de dados citadas, foram encontrados 893 artigos. Para inclusão nesta revisão de literatura, os artigos deveriam ter sido publicados a partir de 2007 (inclusive), terem sido desenvolvidos com modelos experimentais (resultando em dados originais). Após esse processo de seleção, 773 artigos foram selecionados. Em seguida, 28 artigos foram selecionados tendo como critérios de inclusão artigos que abordassem a estimulação não invasiva do nervo vago sobre o sistema cardiovascular e exclusão artigos que abordassem a estimulação em outros sistemas como o nervoso e em quadros inflamatórios. Após isso, a partir de leitura criteriosa dos 28 artigos, foram selecionados 6 artigos que correspondessem à temática principal de estimulação não invasiva do nervo vago e sua influência em comorbidades cardíacas como a fibrilação atrial, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, diferentes métodos de estimulação não invasiva do nervo e as comparações entre estes.

## Resultados e Discussão

### Fibrilação Atrial

Na anatomia cardíaca podemos observar que as proteínas intermembranares (junções comunicantes) formam canais entre as células próximas, permitindo a troca de íons e, assim, condução de impulsos elétricos. A expressão e distribuição anômala de junções comunicantes atriais contribui para a manutenção da fibrilação atrial devido a presença de tecido classificado como *anormal* (CHEN et al., 2015a).

De acordo com Chen e colaboradores (2015), a fibrilação atrial pode ser tratada por meio da estimulação do sistema nervoso autônomo, mais especificamente a estimulação de intensidade *sub-limiar* da porção cervical do nervo vago, pois esta ativação neural previne *down regulation* de conexinas Cx40 e Cx43 atriais (CHEN et al., 2015a). Corroborando estes achados, Chen e colaboradores (2015) demonstraram que a estimulação *sub-limiar* do nervo vago direito e esquerdo, reduziu a fibrilação atrial e contribuiu para a preservação de conexinas Cx40 e Cx43 atriais por meio do óxido nítrico (CHEN et al., 2015b).

Uma das formas de se estimular, de forma não invasiva, o nervo vago, é por meio de seu ramo auricular. Chen e colaboradores (2020), demonstraram que a estimulação transcutânea do ramo auricular do nervo vago pode modular a atividade parassimpática. Além disso, demonstrou que a atividade simpática poderia ser diminuída frente a predominância da atividade parassimpática, além de suprimir a fibrilação atrial (CHEN et al., 2020).

### Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Dentre os efeitos benéficos associados a estimulação não invasiva do nervo vago, Chen e colaboradores (2020) destacam a redução do remodelamento do ventrículo esquerdo em cães com infarto do miocárdio, redução de arritmia ventricular e redução da fibrose intersticial ventricular (CHEN et al., 2020).

Neste mesmo contexto, Zhou e colaboradores (2019) observaram em ratos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e submetidos à dieta hipersódica, que 4 semanas de estimulação *sub-limiar* do nervo vago foi suficiente para diminuir a pressão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica pela inibição central da atividade simpática (ZHOU et al., 2019). Discute-se, ainda, que o sistema nervoso autônomo possui um tipo de memória à estimulação de *sub-limiar* do nervo vago, contribuindo para a cardioproteção prolongada. Conseqüentemente, uma estimulação de curto prazo (4 semanas), já seria suficiente para

promover mudanças prolongadas em algumas comorbidades cardíacas, como a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada levando, por exemplo (ZHOU et al., 2019).

Observou-se, também, que tal estimulação além de ser uma alternativa para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada contribui para a diminuição da fibrose e processo inflamatório cardíaco (ZHOU et al., 2019).

### Estimulação Seletiva do Nervo Vago

A regulação da pressão arterial é realizada, momento a momento, por meio de barorreceptores localizados no arco aórtico e seio carotídeo. Quando estes mecanorreceptores são estimulados mecanicamente (distensão), respostas compensatórias serão desencadeadas visando a restauração dos níveis normais de pressão arterial. Este ajuste fino da pressão arterial depende da atuação do sistema nervoso autônomo, já que diante da necessidade de queda da pressão arterial, iremos observar inibição simpática para o coração e vasos sanguíneos, e ativação parassimpática para o coração. Assim, teremos redução do débito cardíaco e vasodilatação periférica, resultando em redução da pressão arterial. Neste contexto, o implante de eletrodos de contato no nervo vago e a condução de protocolos experimentais sistematizados, nos auxilia na compreensão das ações seletivas associadas ao nervo vago os quais conseqüentemente informam as modificações das funções viscerais dos órgãos inervados pelo nervo vago, como o coração (ROZMAN; RIBARIC, 2007).

A utilização de eletrodos em forma de *manguito* permite a estabilização do nervo e aumentar a chance de sucesso da preparação, além de possuir grande resistência aos distúrbios elétricos dos tecidos circunvizinhos (ROZMAN; RIBARIC, 2007). Além disso, o arranjo em *manguito* permite a utilização de diversas vias de estimulação e, assim, avaliação do efeito da estimulação de diferentes regiões do nervo vago. No estudo de Rozman e Ribaric (2007), cães tiveram o nervo vago implantado com um eletrodo em formato de *manguito* com 13 vias, permitindo a estimulação seletiva das vias, e conseqüente observação das respostas fisiológicas (ROZMAN; RIBARIC, 2007).

TÍTULO	AUTOR	OBJETIVO	RESULTADOS
Low level vagus nerve stimulation is a non-invasive approach for anti-atrial fibrillation via preventing the loss of connexins	CHEN, M. et al	Demonstrar que a estimulação do nervo vago em baixo nível exerce um efeito fibrilatório anti atrial por meio da regulação negativa das conexinas atriais Cx40 e Cx43.	Encurtamento na duração da fibrilação atrial e prolongamento de seu ciclo. Redução do nível de expressão das conexinas atriais Cx40 e Cx43 após 9 horas de estimulação atrial rápida. Prevenção da perda da expressão das conexinas Cx40 e Cx43 após estimulação.
Left-sided Noninvasive Vagus Nerve Stimulation Suppresses Atrial Fibrillation by Upregulating Atrial Gap Junctions in Canines.	CHEN, M. et al	Demonstrar efeito igualmente eficaz entre estimulação não invasiva de baixo nível do nervo vago do lado esquerdo e direito na inibição da fibrilação atrial, preservando as conexinas	Redução do período refratário e um aumento na indutibilidade da fibrilação atrial após estimulação atrial. Reversão do período refratário efetivo após estimulação do nervo vago do lado esquerdo, e aumento na indutibilidade da fibrilação atrial. Diminuição da duração da fibrilação atrial e aumento da duração de seu ciclo relacionado a regulação positiva das conexinas Cx40 e Cx43.
Non-invasive Autonomic Neuromodulation Is Opening New Landscapes for Cardiovascular Diseases.	CHEN, M. et al	Revisar os papéis protetores das técnicas de neuromodulação/estimulação não invasiva em doenças cardíacas	Nervo vago auricular: reversão da estimulação atrial e inibição da indutibilidade da fibrilação atrial em modelos caninos modulando a expressão das conexinas atriais Cx40 e Cx43. Suprimento da fibrilação atrial com diminuição das citocinas inflamatórias na fibrilação atrial paroxística. Remodelamento ventricular esquerdo remodelação cardíaca ao inibir fibrose ventricular esquerda e infiltração de celular inflamatórias.  Campo eletromagnético: redução da atividade simpática e a incidência de arritmias ventriculares em modelos caninos de infarto do miocárdio.  Ultrassom: efeitos anti-inflamatórios, redução dos níveis de necrose alfa do fator tumoral e redução de arritmias ventriculares  Optogenética: prevenção de arritmias ventriculares induzidas por infarto agudo do miocárdio em modelos caninos.  LED: redução das arritmias ventriculares pós infarto.  GammaCore: sem benefícios para o tratamento de doenças cardiovasculares.

TÍTULO	AUTOR	OBJETIVO	RESULTADOS
Selective recording of electroneurograms from the left vagus nerve of a dog during stimulation of cardiovascular or respiratory systems.	ROZMAN, J.; RIBARIC	Testar a seletividade da gravação de electroneurogramas, selecionados aleatoriamente, do nervo vago esquerdo de um cão durante a estimulação dos sistemas cardiovascular ou respiratório.	O estímulo do nervo vago de forma não invasiva permite a estimulação e o registro da atividade nervosa dos órgãos internos.
Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches.	SIMON, B.; BLAKE, J.	Resumir o trabalho clínico publicado sobre o uso do dispositivo GammaCore para o tratamento de distúrbios de cefaleia primária.	Após estimulação não invasiva do nervo vago cervical houve benefício para o tratamento de cefaleias primárias.
Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction.	ZHOU, L. et al.	Avaliar o efeito da estimulação crônica não invasiva de baixo nível do nervo vago intermitente na inflamação cardíaca, fibrose e disfunção diastólica em modelo de rato com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.	No grupo falso alto teor de sal houve: redução na elevação da pressão arterial, prevenção da deterioração da função diastólica e melhora da tensão circunferencial do ventrículo esquerdo No grupo com alto teor de sal ativo houve: melhora da infiltração de células inflamatórias do ventrículo esquerdo e da fibrose, melhora da disfunção diastólica, atenuação da inflamação cardíaca e fibrose em um modelo de rato com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

## Conclusão

Tendo em vista o crescente número de comorbidades cardíacas na população mundial e seus ônus aos indivíduos e cofres públicos e privados, o desenvolvimento de técnicas inovadoras e de baixo custo para o tratamento de tais comorbidades cardíacas tornam-se desejáveis.

A estimulação não invasiva do nervo vago com intensidade *sub-limiar*, tem conquistado espaço entre as terapias de tratamento de comorbidades cardíacas. Sugere-se amplas qualidades desta técnica, tais como: baixo custo, maior adesão do paciente ao tratamento e menor risco de lesões ao nervo.

Em pacientes, a estimulação não invasiva do nervo vago trará amplos benefícios no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, de fibrilações atriais, hipertensão e arritmias cardíacas.

Com isso, os estudos experimentais são essenciais para a aprimoramento das técnicas para correta utilização em seres humanos, contribuindo para a melhora de disfunções cardiovasculares.

## Referências

CHEN, M. et al. Low level tragus nerve stimulation is a non-invasive approach for anti-atrial fibrillation via preventing the loss of connexins. **International Journal of Cardiology**, v. 179, p. 144–145, 20 jan. 2015a.

CHEN, M. et al. Left-sided Noninvasive Vagus Nerve Stimulation Suppresses Atrial Fibrillation by Upregulating Atrial Gap Junctions in Canines. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 66, n. 6, p. 593–599, dez. 2015b.

CHEN, M. et al. Non-invasive Autonomic Neuromodulation Is Opening New Landscapes for Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. 550578, p. 1-11. 2020.

ROZMAN, J.; RIBARIC, S. Selective recording of electroneurograms from the left vagus nerve of a dog during stimulation of cardiovascular or respiratory systems. **The Chinese Journal of Physiology**, v. 50, n. 5, p. 240–250, 31 out. 2007.

SIMON, B.; BLAKE, J. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the

treatment of primary headaches. **The American Journal of Managed Care**, v. 23, n. 17 Suppl, p. S312–S316, nov. 2017.

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.