

## **Efeito da estimulação não invasiva do nervo vago em quadros inflamatórios e suas implicações clínicas**

**Autores: Martha Laura Simão Silva<sup>1</sup>, Daniel Penteado Martins Dias<sup>2</sup>**

**Colaboradores: Gabriela de Andrade Bachur<sup>3</sup>, Lylyssany Alvares de Oliveira<sup>4</sup>**

**<sup>1,2,3,4</sup>Centro Universitário Barão de Mauá**

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

### **Resumo**

O nervo vago participa da regulação de importantes funções homeostáticas e estudos comprovaram sua participação na modulação da inflamação; o entendimento dessa via revela um importante papel terapêutico das manipulações do nervo vago. O uso da neuromodulação não invasiva vem sendo considerada um tratamento alternativo de condições inflamatórias. O presente estudo reúne artigos sobre os efeitos da estimulação vagal em condições inflamatórias.

Palavras chave: estimulação não invasiva do nervo vago; inflamação e nervo vago; reflexo inflamatório.

### **Introdução**

O nervo vago é o mais longo nervo craniano, contendo fibras aferentes e eferentes envolvidas na regulação de diversos sistemas em nosso organismo, modulando a frequência cardíaca, a secreção endócrina e exócrina do pâncreas, a motilidade do trato gastrointestinal, entre outras importantes funções (BERNE et al., 2004; MACHADO, 2005).

Além disso, recentemente os estudos relacionando a participação do nervo vago na modulação da inflamação são cada vez mais frequentes, fundamentados e discutidos a fim de se compreender a influência vagal na resposta central em um primeiro momento de agressão, o chamado reflexo inflamatório. O entendimento completo dessa via traz a possibilidade da terapêutica através da estimulação do nervo vago em doenças nas quais a patogênese está intimamente ligada à inflamação crônica.

Uma situação hostil ao organismo, causada por um patógeno viral, bacteriano ou parasitário, condições físicas ou químicas que causam a agressão a um tecido previamente saudável, compõe a condição ideal para que um cenário pró-inflamatório seja desencadeado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O reflexo inflamatório é uma resposta central e autonômica que conta com a modulação vagal, a fim de restabelecer a homeostase frente à situação inflamatória (TRACEY, 2002). O braço

aferente da modulação, reconhece o estímulo vindo do agente causador ou das células lesadas e sinaliza para o sistema nervoso central, o qual, por sua vez, realiza o comando por meio da via eferente vagal, regulando a produção de citocinas pró-inflamatórias que participam do processo conhecido como inflamação (PAVLOV; TRACEY, 2012). A via colinérgica anti-inflamatória é a principal via ativada na modulação e depende da ligação da acetilcolina (neurotransmissor) a receptores colinérgicos alfa7-nicotínicos dentro dos macrófagos envolvidos neste processo (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016). A ausência ou falha nesse mecanismo, resulta em respostas inflamatórias excessivas, culminando em quadros crônicos (TRACEY, 2002).

Tendo isso em vista, a estimulação vagal possui grande importância na medida em que possibilita a intervenção em doenças inflamatórias crônicas a fim de diminuir a inflamação em longo prazo e, assim, manter o estado de remissão da doença por maior tempo possível (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016). A viabilidade dessa forma alternativa à farmacológica, tem conquistado espaço ao passo que dispositivos não invasivos vêm sendo desenvolvidos e utilizados, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos de alto risco (SUZUKI et al., 2019).

### **Objetivos**

Este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica a fim de apresentar importantes aspectos clínicos associados à estimulação vagal não invasiva, como forma alternativa no tratamento de condições inflamatórias.

### **Materiais e Métodos**

Para a produção desse artigo no modelo de revisão bibliográfica sistemática foram reunidos artigos sobre “estimulação não invasiva do nervo vago em modelos experimentais” e “repercussão da estimulação vagal na inflamação” nas plataformas online de pesquisa Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) e PubMed (<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

A busca acerca da temática “a repercussão da estimulação vagal na inflamação” teve como

palavras-chave “the inflammatory reflex” e “vagus nerve”, selecionando aqueles que foram publicados entre 2000 e 2020, resultando em 2.420 artigos. Dentre esses, 10 artigos foram selecionados utilizando como critério de inclusão a quantidade de pelo menos 100 citações e que tiveram sua publicação em revistas científicas de grande fator de impacto (*Nature*; *Journal of Inflammation Research*; *Frontiers in Neuroscience*; *Science*).

A busca por “estimulação não invasiva do nervo vago em modelos experimentais” foi feita através das palavras-chave “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “dogs”, “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “mice” ou “non-invasive vagus nerve stimulation” AND “rats”; foram selecionados artigos experimentais de dados originais e que foram publicados entre 2000 e 2020, resultando em 774 artigos. A partir desse universo de artigos, a análise e seleção foi feita por meio da leitura do título e resumo dos artigos apresentados pela plataforma de busca, baseando-se em critérios que incluíam (critérios de inclusão) aqueles que foram realizados a partir de estimulação não invasiva em modelos experimentais animais e que possuíam no mínimo uma citação. Artigos conduzidos no âmbito clínico e que realizaram estimulação invasiva do nervo vago foram excluídos da presente revisão (critérios de exclusão). Após a leitura, foram selecionados aqueles que, de fato, colidiam com a temática deste artigo e que contribuiriam para sua produção; desses, 28 artigos foram lidos na íntegra e 4 foram utilizados para elucidar a relação entre as patologias descritas adiante e a modulação vagal na inflamação envolvida nelas. Na tabela inserida na última página constam informações sobre os artigos utilizados (autores, objetivos e resultados).

## Resultados e Discussão

A seguir, são descritas algumas patologias que têm a inflamação como cerne de suas respectivas patogêneses e etiologias. Nesta análise, é possível observar a grande influência que o vago possui sobre a modulação desses quadros inflamatórios e seu potencial uso em intervenções no futuro.

### Estimulação Vagal e Inflamação na Dor

A estimulação de nervo vago como medida terapêutica teve sua primeira aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*; órgão regulatório sediado nos Estados Unidos da América) em 1997, para o tratamento da epilepsia, doença com grande participação de mediadores inflamatórios na sua patogênese (ROLAND, 2011). Durante esse processo, pacientes que fizeram parte das pesquisas pioneiras, relataram, paralelamente à redução da frequência de crises epiléticas, a

diminuição na frequência e na intensidade de cefaleias, sugerindo que a estimulação pudesse representar uma alternativa, não medicamentosa, para o tratamento de enxaqueca, em especial aquelas de caracterização crônica (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016).

Em 2014, Oshinsky e colaboradores demonstraram que a estimulação vagal não invasiva, em ratos que apresentavam alodinia trigeminal crônica (condição caracterizada pela sensibilidade dolorosa frente à estímulos comumente não dolorosos em região de face), promoveu aumento dos limiares nociceptivos em comparação com seus valores basais (antes da estimulação) (OSHINSKY et al., 2014). Para causar a hipersensibilidade no modelo experimental em questão, foram necessárias infusões do mediador lipídico inflamatório prostaglandina do tipo E2 (PGE<sub>2</sub>); essa infusão induz um quadro inflamatório que deixa o corpo sensível a outras substâncias, como por exemplo o óxido nítrico, responsável por desencadear as dores. Portanto, com o aumento do limiar e a supressão do efeito inflamatório no quadro da dor, a estimulação vagal se mostrou eficiente ao diminuir a estimulação nociceptiva nesses modelos (OSHINSKY et al., 2014).

### Estimulação Vagal e Inflamação em Doenças Cardíacas

Nos eventos cardíacos lesivos, a inflamação e a fibrose, remanescente após lesão inflamatória, são fatores importantes que interferem no funcionamento do músculo cardíaco; esse prejuízo afeta a função cardíaca e contribui para a instalação de doenças que afetam o coração de maneira constante. Algumas comorbidades como obesidade, hipertensão arterial e até mesmo o próprio envelhecimento, contribuem para a instalação de um estado inflamatório sistêmico, induzindo recrutamento de monócitos e macrófagos para o coração; esse padrão de resposta inflamatória intermitente induz a fibrose dos ventrículos (ZHOU et al., 2019).

Em 2019, Zhou e colaboradores evidenciaram que a estimulação vagal não invasiva atenua o remodelamento cardíaco de ratos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. No estudo, foram investigados os efeitos da estimulação vagal sub-limiar na inflamação crônica do músculo cardíaco, uma vez que a ativação de uma via anti-inflamatória poderia modular o remodelamento cardíaco.

Além disso, o estudo aponta a possibilidade de um efeito protetivo ao prevenir a deterioração da função diastólica e melhorar a contratilidade do ventrículo esquerdo. Observou-se que após 4 semanas de estimulação vagal não invasiva, houve atenuação significativa da elevação da pressão arterial e diminuição da hipertrofia de

ventrículo esquerdo, secundárias à insuficiência cardíaca (ZHOU et al., 2019).

### **Estimulação Vagal e Inflamação em Doenças Vasculares e Eventos Isquêmicos**

A inflamação tem papel importante no enfraquecimento da parede arterial, podendo ser desencadeada por diferentes etiologias, por exemplo: uma infecção, um trauma ou doenças autoimunes. Logo, doenças que têm por base essa patogênese de enfraquecimento da parede arterial são diretamente afetadas por um estado pró-inflamatório. Estudos apontam que a participação que a inflamação tem grande impacto na formação e desestabilização, por exemplo, de um aneurisma. Tendo isso em vista, a propriedade anti-inflamatória, advinda da estimulação vagal, pode ter sido o ponto chave para a diminuição da taxa de ruptura e melhora na sobrevida em aneurismas graves em um protocolo experimental conduzido com camundongos; os benefícios observados são suportados pela redução de marcadores inflamatórios e a principal metaloproteinase envolvida nesta patogênese (MMP-9) (SUZUKI et al., 2019).

Além disso, outro ponto bastante explorado é a influência da estimulação vagal não invasiva na redução de danos após eventos isquêmicos. O mecanismo ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que por meio da ativação da via anti-inflamatória colinérgica, a redução de citocinas como TNF- $\alpha$  e HMGB1 resultam, paralelamente, na diminuição da excitotoxicidade de células do sistema nervoso o que contribuiria para diminuição de danos celulares e, conseqüentemente, da perda de função (AY et al., 2016).

### **Conclusão**

A utilização de técnicas de estimulação não invasiva do nervo vago vem sendo discutida amplamente na literatura e sua repercussão clínica e potencial aplicação terapêutica considerados. Atualmente, a estimulação de nervo vago tem aplicação prática no uso do tratamento da epilepsia e depressão em adultos,

no entanto, apresenta potencial terapêutico para diversos domínios além destes.

No que diz respeito à artrite reumatoide, doença caracterizada pela instalação de quadro inflamatório nas articulações, a estimulação vagal promove melhora acentuada nos pacientes, apesar da remissão da doença não ocorrer em todos os pacientes; essa opção terapêutica vem sendo aprimorada, uma vez que demonstra potencial clínico e é uma alternativa economicamente mais viável, quando comparada à terapia medicamentosa usual (KOOPMAN et al., 2014). Além disso, observa-se atenuação da forma grave da artrite reumatoide em pacientes refratários ao tratamento com metotrexato (principal droga de escolha) (KOOPMAN et al., 2016).

A estimulação vagal também tem se mostrado eficiente no contexto clínico de sepse. Em 2012, Huston demonstrou haver, após estimulação do nervo vago, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo também a incidência de lesões irreversíveis ao tecido nessas situações em que há infecção generalizada. Além disso, o estudo chama atenção para o importante papel dessa via anti-inflamatória no gerenciamento de sangramentos em nosso corpo. Após estimulação vagal, observou-se aumento expressivo da proteína trombina (importante elemento da cascata de coagulação) no local da lesão, demonstrando efeito protetivo em relação à inflamação e contribuindo com a hemostasia (HUSTON, 2012).

Devido ao promissor potencial terapêutico da estimulação vagal, o uso de neuromodulação por dispositivos bioeletrônicos não invasivos é um campo emergente e fascinante na medicina. A busca por dispositivos que não requerem implante cirúrgico e a redução dos efeitos colaterais, são fatores importantes que impulsionam os estudos desse método alternativo. Finalmente, a medicação supressora dos efeitos inflamatórios, disponíveis no mercado, são de alto custo e, frequentemente há baixa adesão ao tratamento, fortalecendo a necessidade do desenvolvimento de terapias alternativas (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016).

**Tabela 1 – Artigos utilizados na revisão.**

<b>Título do artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
A estimulação do nervo vago não invasiva evita rupturas e melhora os resultados em um modelo de aneurisma intracraniano em camundongos.	Tomoaki Suzuki Tsubasa Takizawa Yoshinobu Kamio Tao Qin Tomoki Hashimoto Yukihiko Fujii Yuichi Murayama Aman B. Patel Cenk Ayata	Testar o efeito de um novo biodispositivo transcutâneo não invasivo na ruptura do aneurisma e a abordagem em um modelo de aneurisma intracraniano de camundongo formação com inflamação da parede.	Reduziu significativamente a taxa de ruptura do aneurisma em comparação com FNS. Os graus de hemorragia subaracnoide também foram menores no grupo VNS, além de melhorar significativamente a taxa de sobrevivência em comparação com FNS após a ruptura sem diminuir os graus de hemorragia subaracnoide.
A estimulação do nervo vago transcutânea de baixo nível atenua a remodelação cardíaca em um modelo de rato de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.	Liping Zhou Adrian Filiberti Mary Beth Humphrey Christian D. Fleming Benjamin J. Scherlag Sunny S. Po Stavros Stavrakis	Investigar o efeito da doença crônica LLTS intermitente (estimulação transcutânea do nervo vago no trago) na inflamação cardíaca, fibrose e disfunção diastólica em um modelo de rato de ICFEP (insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada).	No ponto final, o LLTS atenuou significativamente a elevação da pressão arterial, preveniu a deterioração da função diastólica e melhorou a tensão circunferencial do VE, em comparação com o grupo sham de HS.
Estimulação do nervo vago não invasiva como tratamento para alodínia trigeminal	Michael L. Oshinsky Angela L. Murphy Hugh Hekierski Jr. Marnie Cooper Bruce J. Simon	Este estudo explora o mecanismo de ação da estimulação do nervo vago não invasivo (nVNS) para o tratamento da alodinia trigeminal.	Os experimentos comportamentais deste estudo demonstram que a estimulação do nervo vago não invasiva alivia a alodinia trigeminal e a dor em ratos com alodinia trigeminal crônica. Os ratos alodínicos tiveram uma diminuição significativa na sensibilidade periorbital.
O nervo vago e o reflexo inflamatório - ligando a imunidade ao metabolismo.	Valentin A. Pavlov Kevin J. Tracey	Nesta revisão, fornecemos uma visão conceitual do reflexo inflamatório como um fator fisiológico	O reflexo inflamatório mediado pelo nervo vago foi explorado com sucesso terapeuticamente em modelos pré-clínicos

		mecanismo que funciona no caminho entre a imunidade e o metabolismo e pode ser explorado no tratamento da inflamação associada à obesidade e distúrbios relacionados à obesidade.	de doenças com etiologias caracterizadas por excesso respostas inflamatórias.
O reflexo inflamatório.	Kevin J. Tracey	Revisar as evidências que mostram que o controle neural da inflamação aguda é reflexivo, diretamente interconectado e controlável. Ênfase especial é colocada no anti-colinérgico mecanismos inflamatórios que inibem a ativação de macrófagos e a liberação de citocinas.	A ação combinada dos sistemas neurais em que atua o reflexo inflamatório está posicionado anatomicamente para restringir inflamação, evitando o derramamento de toxinas potencialmente letais na circulação por meio de locais e sistêmicos mecanismos antiinflamatórios.
Propriedades antiinflamatórias do nervo vago: potenciais implicações terapêuticas da estimulação do nervo vago.	Bruno Bonaz Valérie Sinniger Sonia Pellissier	Compreender as vias inflamatórias que envolvam o papel de estimulação vagal não invasiva pois, do ponto de vista terapêutico elas podem ser direcionadas de várias maneiras para estimular a regulação antiinflamatória em doenças relacionadas ao TNF $\alpha$ , como doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide.	Em conclusão, o nervo vago possui propriedades antiinflamatórias tanto por meio de suas fibras aferentes quanto eferentes. O nervo vago parece ser um bom alvo terapêutico em condições inflamatórias do trato digestivo, mas também outras doenças inflamatórias
O nervo vago e o reflexo inflamatório: Vagando por um novo paradigma de tratamento para inflamação sistêmica e sepse.	Jared M. Huston	Esta revisão destaca como o reflexo inflamatório mediado pelo nervo vago facilita uma troca rápida e específica de informações entre os sistemas nervoso e imunológico para prevenir lesões e detectar nos tecidos.	Conclui-se que o reflexo inflamatório mediado pelo nervo vago é um poderoso aliado na luta contra o dano letal ao tecido após lesão e infecção.
Estimulação do nervo do vago em região transcutânea de colo do útero melhora	Ilknur Ay Rena Nasser Bruce Simon Hakan Ay	Um estudo de coleta original de dados que procura determinar a segurança e eficácia	O método de estimulação cervical vagal não invasiva inicia a ativação

<p>lesão isquêmica aguda em ratos.</p>		<p>de um método VNS cervical não invasivo usando eletrodos de ciência à pele sobrejacente ao nervo vago no pescoço em um modelo de oclusão da artéria cerebral.</p>	<p>imune induzida por isquemia e reduz a extensão da lesão do tecido e o déficit funcional em ratos sem causar efeitos adversos cardíacos ou hemodinâmicos.</p>
<p>A estimulação do nervo vago inibe a produção de citocinas e atenua a gravidade da doença na artrite reumatoide.</p>	<p>Frieda A. Koopman Sangeeta S. Chavan Sanda Miljko Simeon Grazio Sekib Sokolovic P. Richard Schuurman Ashesh D. Mehta Yaakov A. Levine Michael Faltys Ralph Zitnik Kevin J. Tracey Paul P. Tak</p>	<p>Estudo de coleta original de dados que busca demonstrar o efeito da estimulação não invasiva do nervo vago e direto do reflexo inflamatório em humanos na inibição da produção de TNF e outras citocinas importantes na fisiopatologia da artrite reumatoide,</p>	<p>A estimulação do nervo vago em pacientes com inibiu AR inibiu a produção de TNF por até 84 dias. Além disso, gravidade da doença de AR também foi atenuada. Juntos, esses resultados estabelecem que a estimulação do nervo vago modula a produção de TNF e reduz a inflamação em humanos.</p>
<p>Estimulação do nervo vago: uma nova abordagem bioeletrônica para tratar uma artrite reumatóide?</p>	<p>FA Koopman PR Schuurman MJ Vervoordeldonk PP Tak</p>	<p>Reunir estudos sobre a estimulação não invasiva do nervo vago e seu papel na redução da inflamação na artrite reumatoide e discutir o potencial terapêutico deste método.</p>	<p>Os estudos pré-clínicos e a experiência com estimulação não invasiva de nervo vago em outras indicações abriram caminho para um ensaio clínico experimental usando essa abordagem em pacientes com AR; a vantagem desta abordagem pode apresentar uma terapia segura e bem tolerada, atraente para os pacientes, pois visa restaurar o equilíbrio natural.</p>

## Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. [s.l.] Elsevier, 2015.
- AY, I. et al. Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 2, p. 166–173, abr. 2016.
- BERNE, R. et al. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ, Brazil: Elsevier, 2004.
- BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 20, p. 5781–5790, 15 out. 2016.
- HUSTON, J. M. The vagus nerve and the inflammatory reflex: wandering on a new treatment paradigm for systemic inflammation and sepsis. **Surgical Infections**, v. 13, n. 4, p. 187–193, ago. 2012.
- KOOPMAN, F. A. et al. Vagus nerve stimulation: A new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 4, p. 625–635, ago. 2014.
- KOOPMAN, F. A. et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 29, p. 8284–8289, 19 jul. 2016.
- MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 2ª edição ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- OSHINSKY, M. L. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. **Pain**, v. 155, n. 5, p. 1037–1042, maio 2014.
- PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 743–754, dez. 2012.
- ROLAND. **Merritt - Tratado de Neurologia**. 12ª edição ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2011.
- SUZUKI, T. et al. Noninvasive Vagus Nerve Stimulation Prevents Ruptures and Improves Outcomes in a Model of Intracranial Aneurysm in Mice. **Stroke**, v. 50, n. 5, p. 1216–1223, maio 2019.
- TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 853–859, 19 dez. 2002.
- 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.