



LivaNova  
Epilepsy



VNS Therapy™

# A DOSE CERTA NO MOMENTO CERTO.

Alinhar a prática clínica  
para aumentar as hipóteses  
de obter uma resposta  
terapêutica nos seus pacientes



Objetivo  
da dosagem



Como funciona  
a VNS Therapy™



Parâmetros chave  
a considerar na dosagem



Definir bem  
o volume



Enviar a mensagem  
terapêutica correta



Perfil de segurança  
da VNS Therapy™



Resumo



Informações  
de segurança

# Aproximadamente 50% dos doentes com VNS Therapy™ demoram mais de **1 ano a atingir a dose pretendida**<sup>1</sup>

Embora a VNS Therapy tenha ajudado a gerir eficazmente a Epilepsia Refratária a Fármacos (ERF) durante mais de 25 anos, a vigilância pós-comercialização da prática de dosagem revelou que aproximadamente 50% dos doentes com VNS Therapy demoram mais de 1 ano a atingir a dose pretendida. No entanto, alcançar uma resposta terapêutica é fundamental para melhorar os resultados dos pacientes.<sup>1,2</sup>



## Bibliografia

1. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.
2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul*. 2022;(15):814-821.





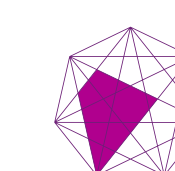


# O objetivo da dosagem<sup>1</sup>

**Gerar um potencial de ação no nervo vago ao criar uma carga**

**Ajustar os parâmetros da estimulação para atingir uma dose terapêutica e maximizar o efeito terapêutico**

**Minimizar os efeitos secundários**



LivaNova  
Epilepsy



VNS Therapy™



Objetivo da dosagem



Como funciona a VNS Therapy™



Parâmetros chave a considerar na dosagem



Definir bem o volume



Enviar a mensagem terapêutica correta



Perfil de segurança da VNS Therapy™



Resumo



Informações de segurança



## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Como funciona a VNS Therapy™

1 de 6 &gt;

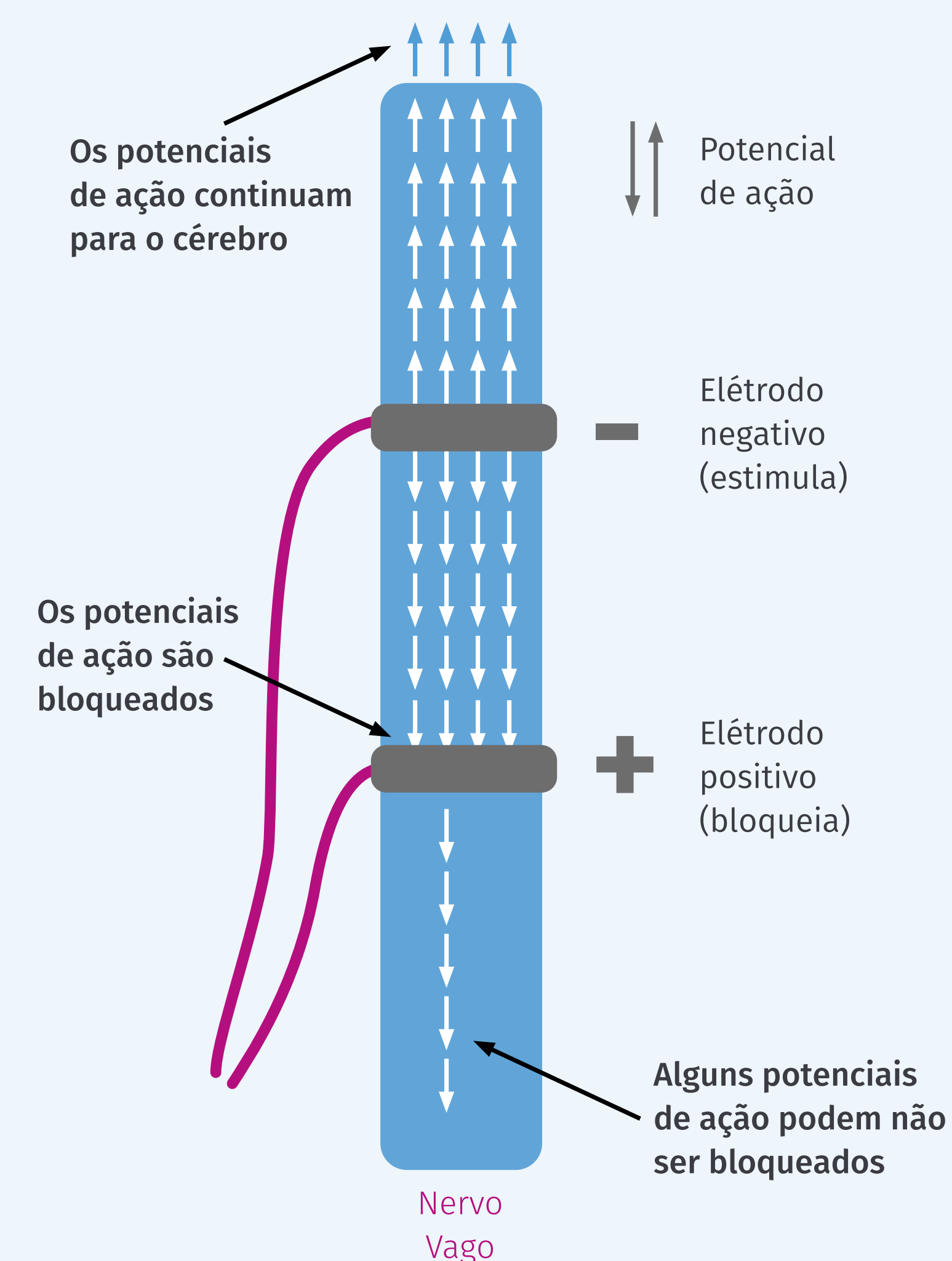
## Propagação potencial da ação<sup>1</sup>



O eletrodo negativo **gera potenciais de ação** que **viam essencialmente aferentemente** através de fibras sensoriais.<sup>1</sup>



Os potenciais de ação que viajam eferentemente **são maioritariamente bloqueados** pelo eletrodo positivo. Os que não são bloqueados podem causar efeitos secundários.<sup>1</sup>



## Bibliografia

1. Ahmed, U., Chang, YC., Cracchiolo, M. et al. Anodal block permits directional vagus nerve stimulation. Sci Rep 10, 9221 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66332-y>







# Como funciona a VNS Therapy™

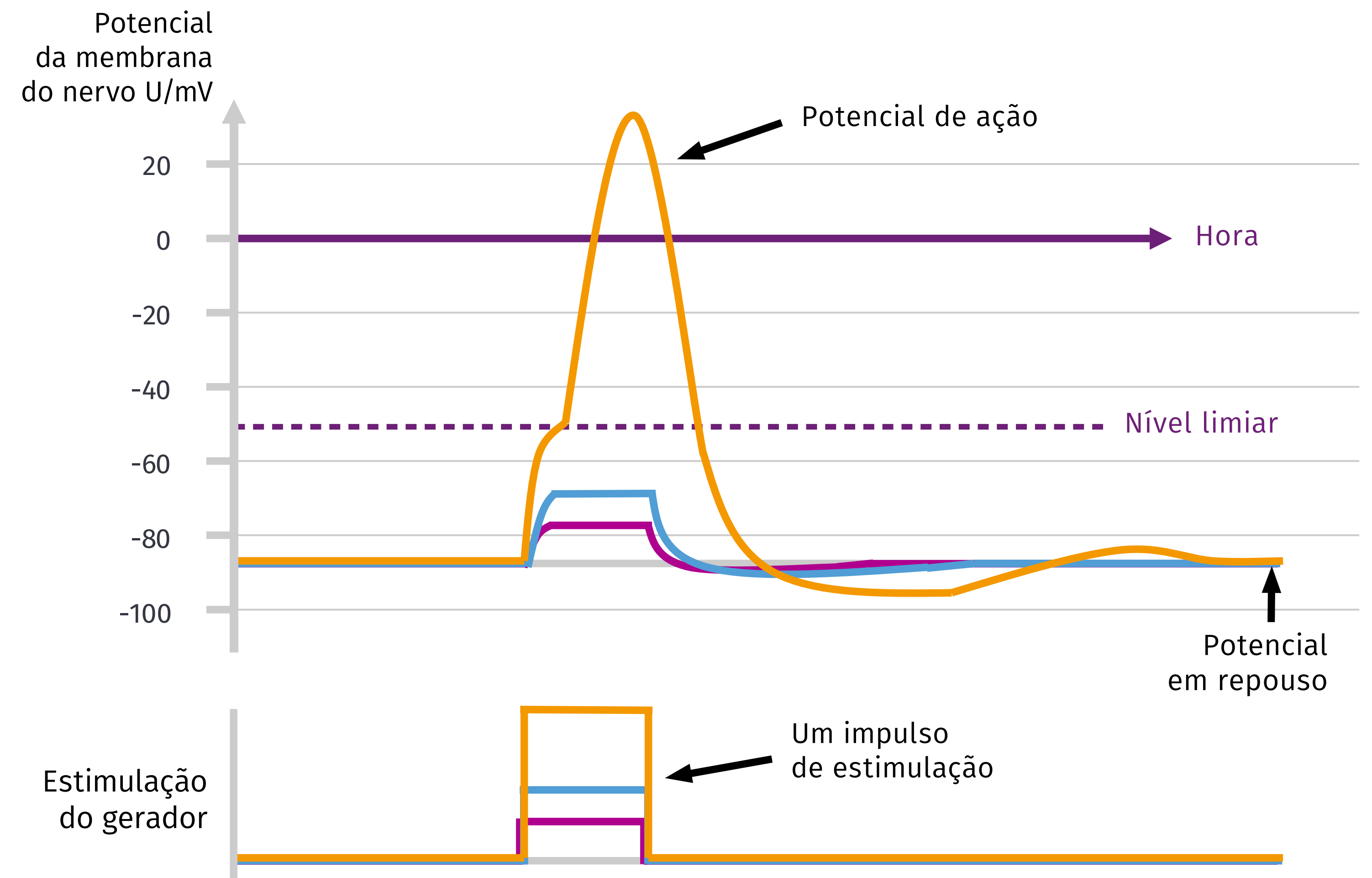
## Iniciação do potencial de ação<sup>1</sup>

ã estimulação deve ser suficientemente alta para o potencial de ação atingir o nível limiar

Estimulação insuficiente para atingir o nível limiar

Estimulação insuficiente para atingir o nível limiar

Quando o nível limiar é atingido, o potencial de ação é iniciado



## Bibliografia

1. Barker R, Cicchetti F, Neal MJ. Resting membrane and action potential. In: Neuroscience at a glance. 4.ª edição Wiley-Blackwell. 2012





# Como funciona a VNS Therapy™

3 de 6 &gt;

## Resposta à estimulação<sup>1</sup>

A posição, composição dos fascículos (fibras A,B,C) e dos fascículos chave necessários para uma estimulação eficaz **variam de doente para doente**.

O **elétrodo** da VNS Therapy™ não irá envolver totalmente o nervo (máx. 270 graus).

Se as **fibras de interesse** estiverem na região não abrangida, podem requerer **mais carga** para ativação.

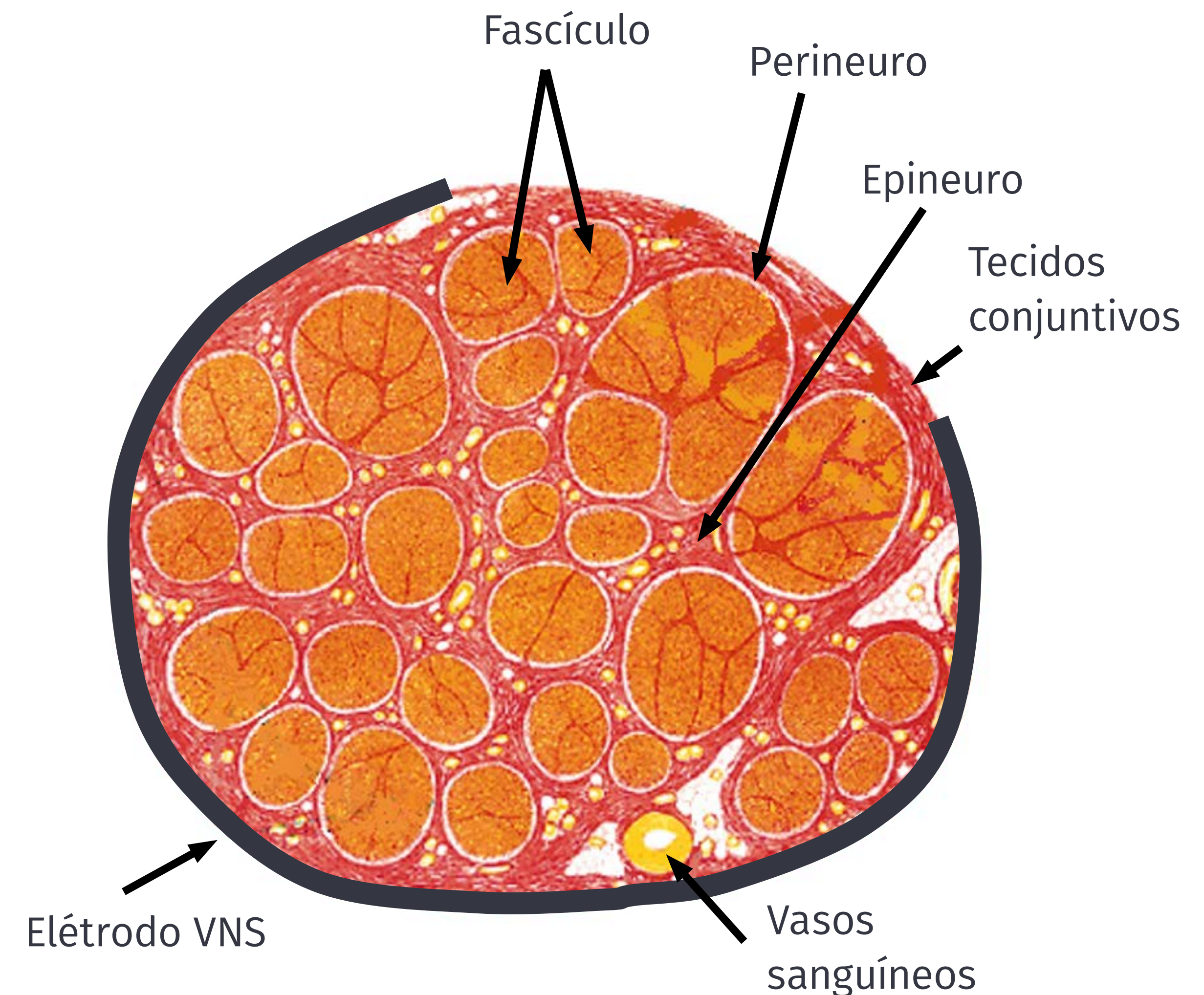


Ilustração de um nervo periférico com feixes de fibra e tecidos conjuntivos





## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



# Como funciona a VNS Therapy™

4 de 6 &gt;

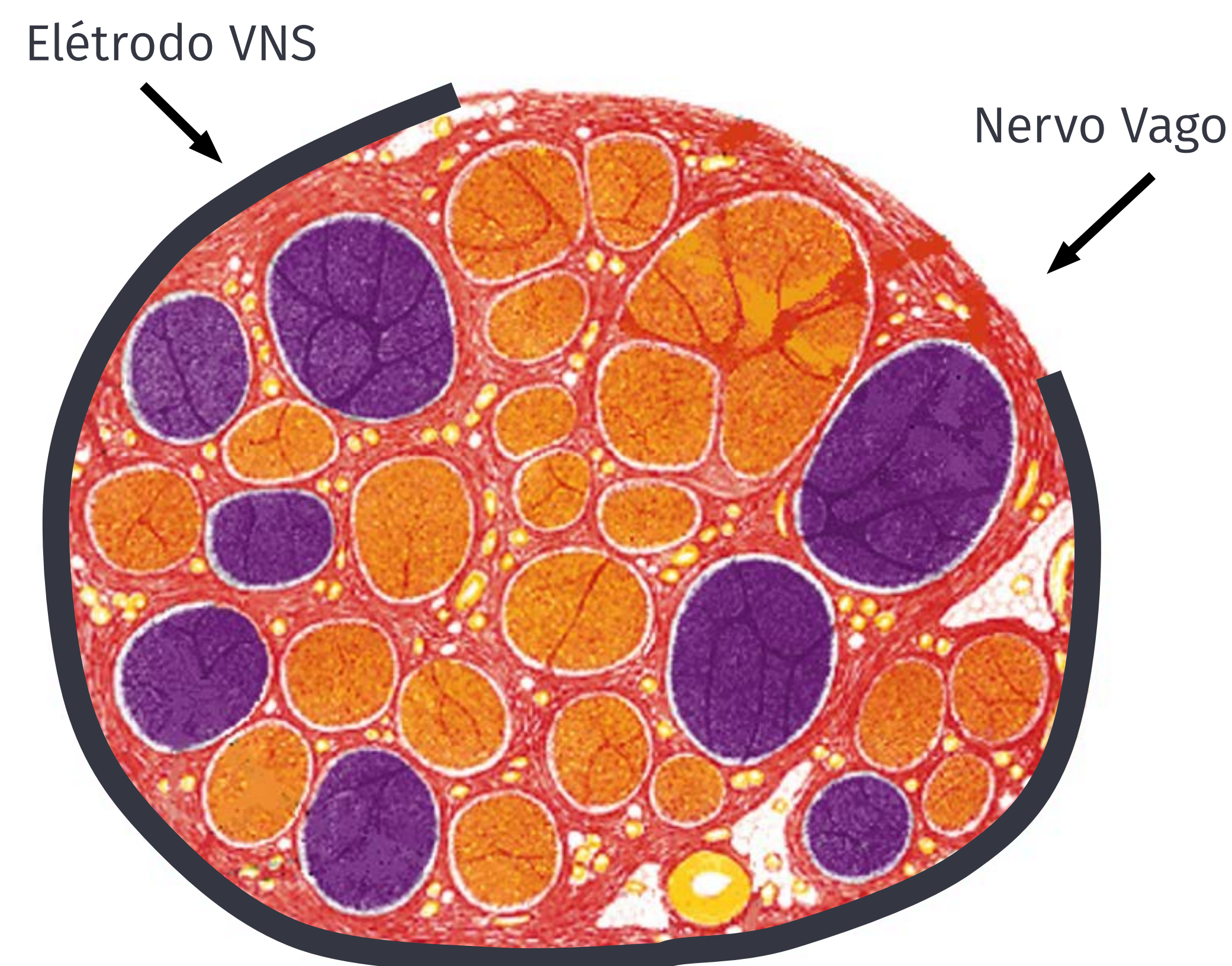
## Resposta à estimulação<sup>1</sup>

### Ilustração esquemática para a VNS Therapy™

Estímulo



Ao aumentar a corrente de estimulação, cada vez mais fibras nervosas num nervo misto são ativadas e criam potenciais de ação.



Ilustração





## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



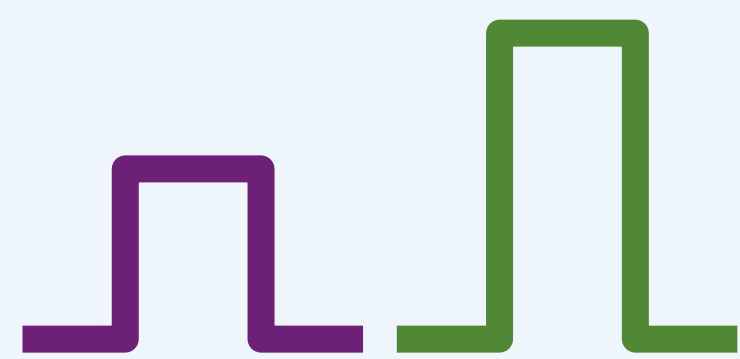


# Como funciona a VNS Therapy™

## Resposta à estimulação<sup>1</sup>

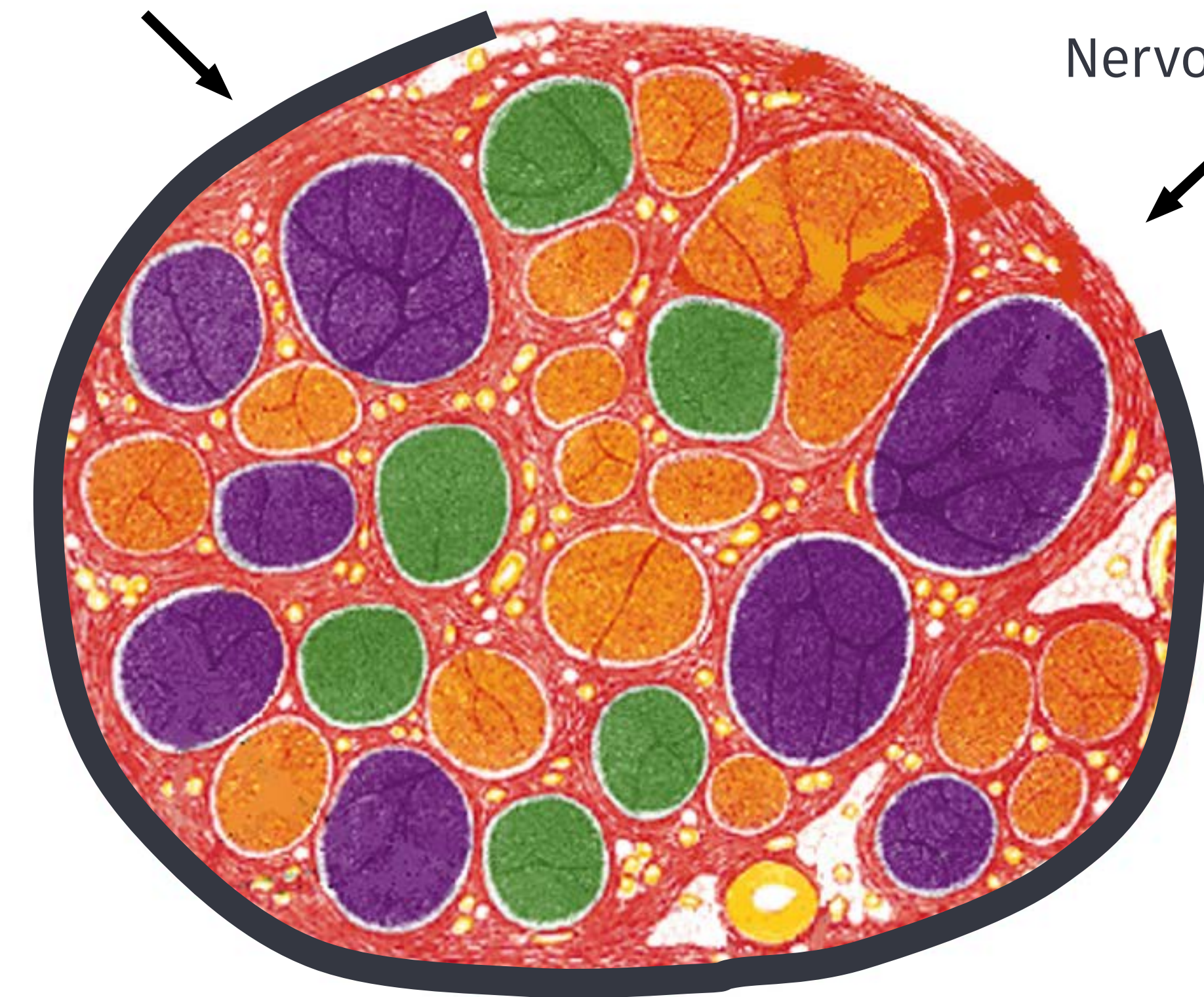
### Ilustração esquemática para a VNS Therapy™

Estímulo



Ao aumentar a corrente de estimulação, cada vez mais fibras nervosas num nervo misto são ativadas e criam potenciais de ação.

Eléttrodo VNS



Nervo Vago

Ilustração



## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.





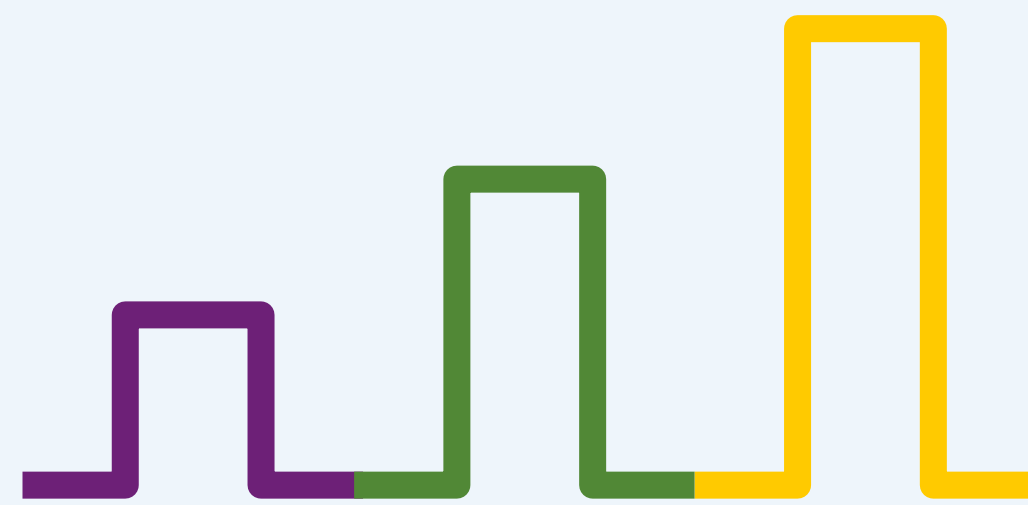
# Como funciona a VNS Therapy™

6 de 6

## Resposta à estimulação<sup>1</sup>

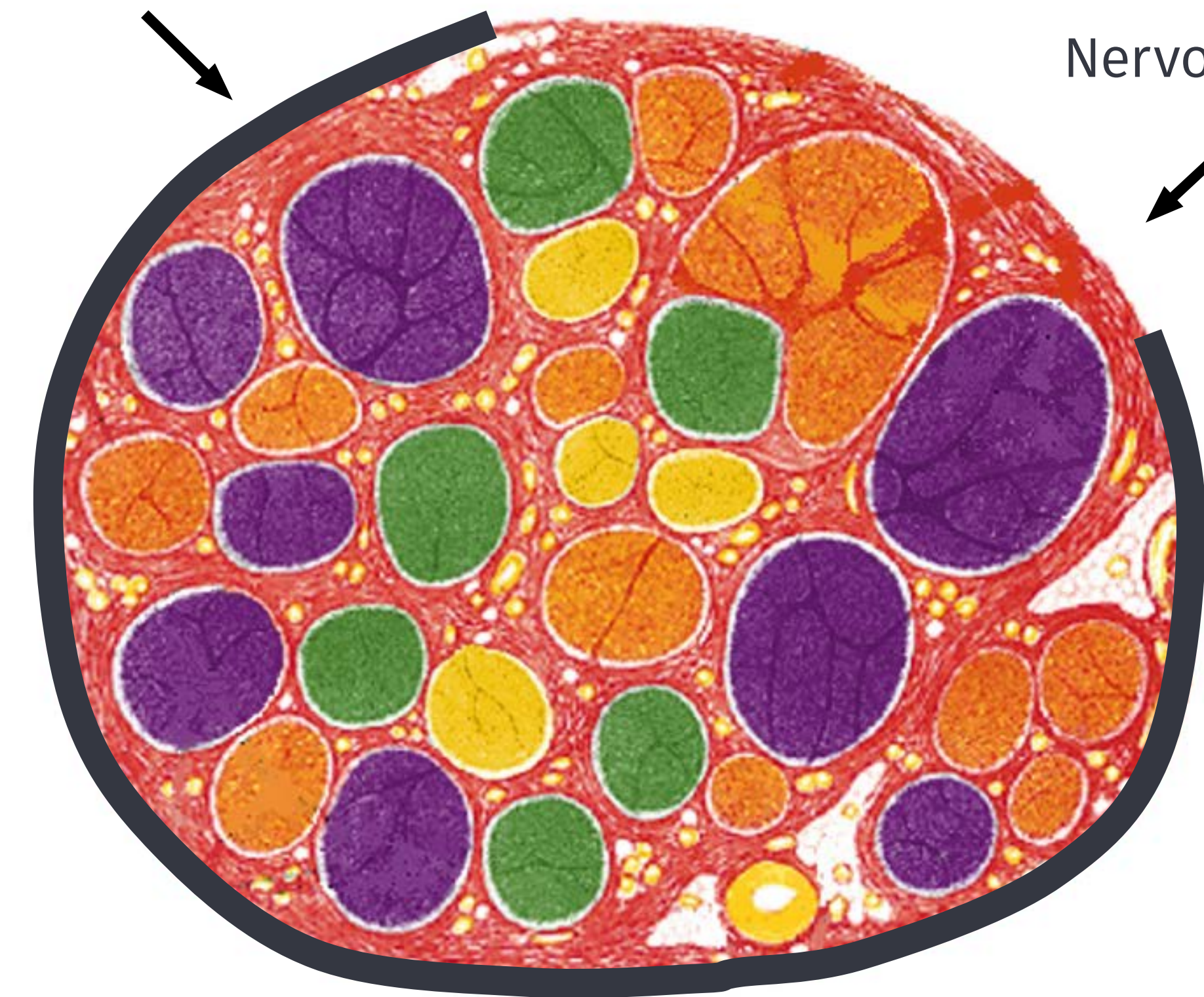
### Ilustração esquemática para a VNS Therapy™

Estímulo



Ao aumentar a corrente de estimulação, cada vez mais fibras nervosas num nervo misto são ativadas e criam potenciais de ação.

Eléttrodo VNS



Nervo Vago

Ilustração





## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



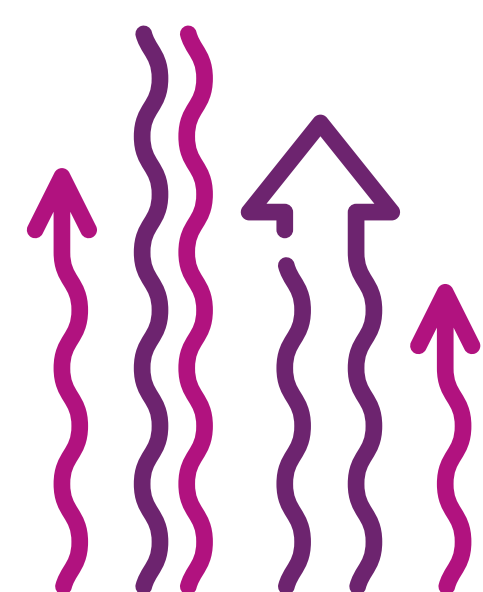


# Parâmetros chave a considerar na dosagem

1 de 3 &gt;

Dose da VNS Therapy™

Frequência de dosagem



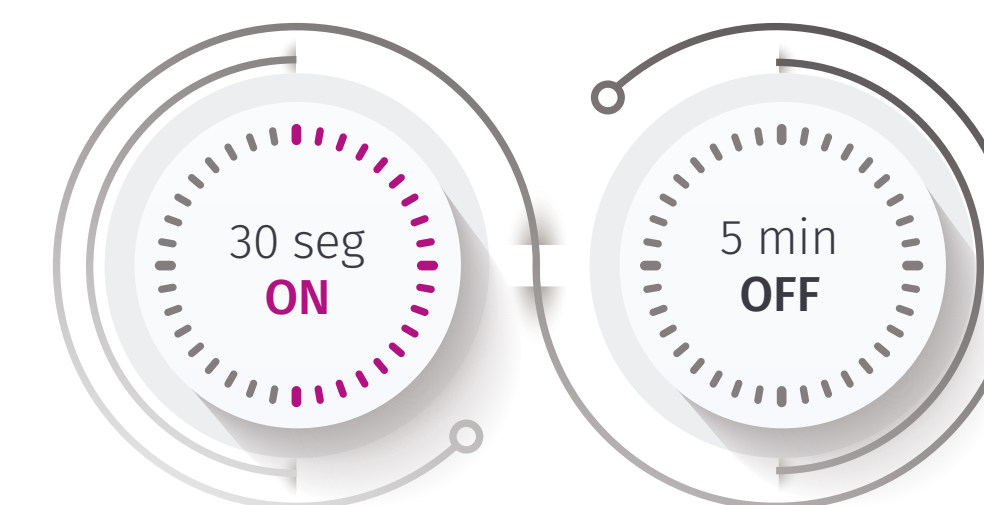
Corrente de Saída



Largura do Impulso



Frequência do Sinal



Ciclo de funcionamento

Volume pretendido

Mensagem terapêutica

Em conjunto, a corrente de saída, a largura do impulso e a frequência do sinal podem ser consideradas **a dose da VNS Therapy™**. O ciclo de funcionamento pode ser considerado como **frequência de dosagem**. A corrente de saída e a largura do impulso compreendem o volume pretendido, enquanto a frequência do sinal e o ciclo de funcionamento podem ser considerados como a “mensagem” de modulação neural terapêutica para a VNS Therapy.<sup>1</sup>

Os doentes implantados e doseados pouco depois do seu diagnóstico de ERF inicial demonstraram beneficiar da VNS Therapy. No entanto, os doentes com subdosagem crónica atualmente em VNS Therapy podem ainda beneficiar da titulação até ao intervalo pretendido.<sup>1</sup>



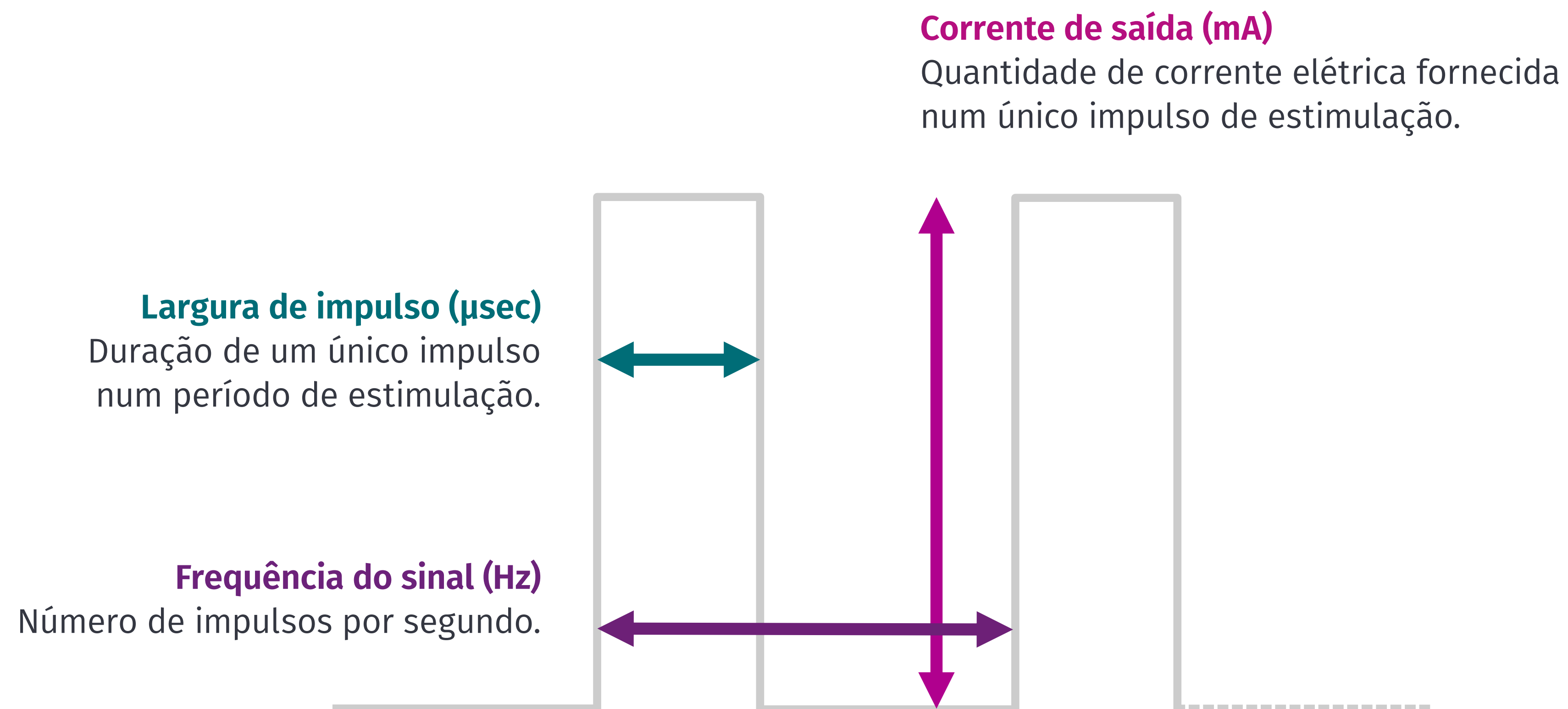
## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Explicação dos parâmetros-chave na dosagem<sup>1</sup>

2 de 3 &gt;





## Bibliografia

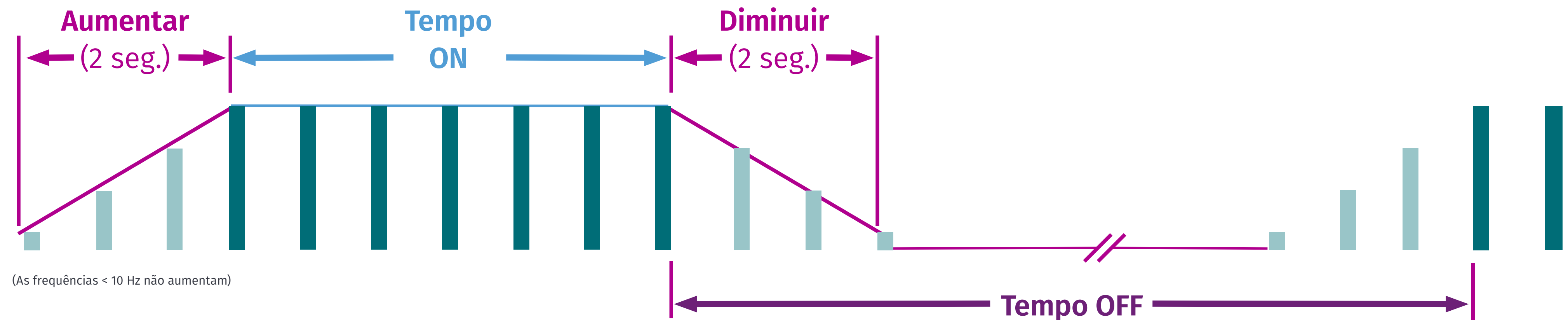
1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Explicação dos parâmetros-chave na dosagem<sup>1</sup>

3 de 3

Ciclo de funcionamento:  
o período de tempo  
em que está a ser  
fornecida estimulação  
num período de 24 horas



## Período de Aumento/Diminuição

Aumento/diminuição gradual da intensidade da corrente de saída no início/fim dos impulsos de estimulação

## Tempo ON (seg)

Período de tempo em que o gerador fornece impulsos à corrente de saída programada

## Tempo OFF (min)

Intervalo entre os tempos ON programados (inclui os períodos de Aumento/Diminuição)



## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.





# Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação

Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação



A combinação da corrente de saída e da largura do impulso compreende o “volume” de estimulação neural de importância crítica. Em combinação com o tamanho e a forma do eletrocatéter da VNS Therapy™, determinam a intensidade da estimulação elétrica – funcionando em conjunto para ativar as fibras do nervo vago através da interface eletrodo-tecido.<sup>1</sup>



## Bibliografia

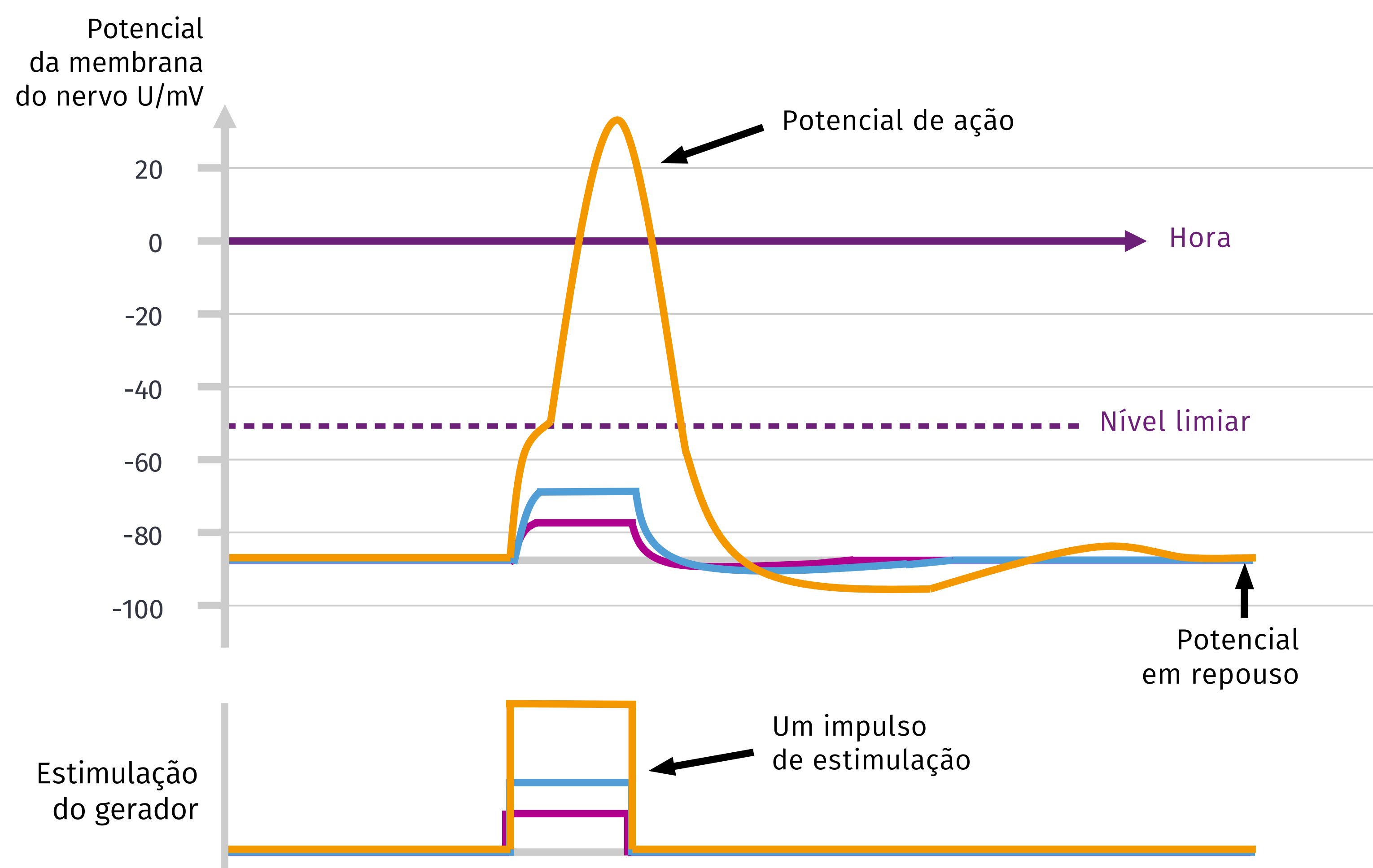
1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação

## Alcançar o potencial de ação é um componente crucial

Um potencial de ação só é iniciado quando uma densidade de carga é suficientemente forte para despolarizar o nervo.<sup>1</sup>





## Bibliografia

1. Barker R, Cicchetti F, Neal MJ. Resting membrane and action potential. In: Neuroscience at a glance. 4.ª edição Wiley-Blackwell. 2012

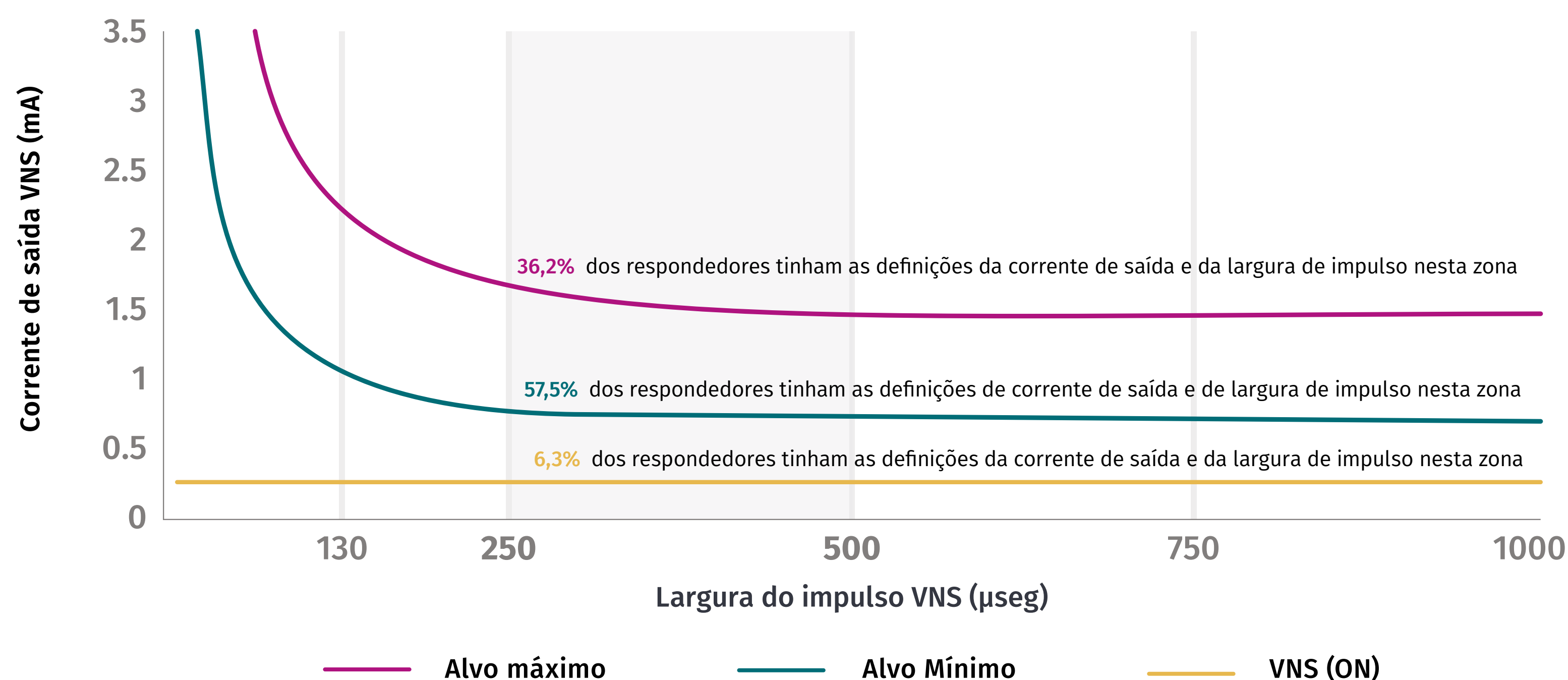


# Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação

3 de 5 &gt;

Limiar de estimulação do nervo vago – Curva de intensidade-duração para respondedores

Corrente de saída-Largura de impulso, Intervalo<sup>1</sup>



**57,5%**  
**dos respondedores\***

apresentava corrente de saída e largura de impulso acima do alvo mínimo e abaixo do alvo máximo<sup>1</sup>

**Apenas 6,3%**  
**dos pacientes**  
**responderam\***

à corrente de saída e largura de impulso abaixo do alvo mínimo<sup>1</sup>

A linha superior representa os dados dos respondedores no estudo de extensão LivaNova E05 e no Registo da VNS Therapy. A linha curva no meio baseia-se nos dados recolhidos por Evans et al. Como o estudo foi realizado intraoperatoriamente, deve ter-se em conta que os resultados podem não representar totalmente a estimulação necessária para recrutar fibras à medida que a fibrose se desenvolve.<sup>1</sup>

\*A resposta é definida como uma redução na frequência das crises que é 50% ou mais em relação à linha de base.<sup>1</sup>





## Bibliografia

1. Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(5):336-43.  
DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01656.x.



# Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação

## Acertar o volume aumenta a resposta<sup>1</sup>

Uma análise retrospectiva dos parâmetros da VNS Therapy revelou uma dose de VNS para a epilepsia associada à redução da frequência de crises que se encontra dentro do intervalo pretendido na rotulagem do produto. Os doentes que se titularam perto desta dose sentiram uma maior redução da frequência das crises do que aqueles com uma titulação superior ou inferior à mesma.

	N	Taxa de Respondedores a 12 meses	Redução mediana das crises (%)
Corrente de saída < 1 mA	44	36%	34,46%
Corrente de saída 1,5 - 1,75 mA	392	47%	43,27%
Corrente de saída >= 2,5 mA	32	41%	32,76%

Resultados clínicos de pessoas com VNS tituladas em parâmetros perto da dose modelo selecionada de 1,625 mA. Os pacientes em cada grupo foram selecionados para terem a corrente de saída indicada com qualquer largura de impulso aos 12 meses de acompanhamento. A taxa de resposta foi calculada aos 12 meses após o implante.

OS PARÂMETROS DENTRO DO INTERVALO PRETENDIDO FORNECEM  
A MENSAGEM CERTA NO VOLUME CERTO



## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.





# Foco em entrar no intervalo pretendido para o volume de estimulação

## Acertar o volume aumenta a resposta<sup>1</sup>

Os respondedores da VNS titulados para os parâmetros da VNS adequados até aos 12 meses após o implante tiveram uma resposta duradoura à terapia. Aqueles que permaneceram nas definições dentro do intervalo de 1,5 mA - 1,75 mA tiveram a maior probabilidade de resposta prolongada à VNS.

	N (visitas únicas após 12 meses)	Taxa de respondedores	Redução mediana da frequência de crises
Corrente de saída < 1,5 mA	7	71%	100%
Corrente de saída 1,5 - 1,75 mA	209	87%	86,13%
Corrente de saída > 1,75 mA	98	80%	75,72%

Resultados clínicos a longo prazo dos respondedores da VNS titulados à intensidade pretendida da VNS (1,5 mA – 1,75 mA) até 12 meses após o implante (n = 184 indivíduos). Os pacientes inicialmente titulados a esta dose podem ter aumentado ou diminuído a sua dose de VNS em consultas de seguimento após 12 meses.

**OS PARÂMETROS DENTRO DO INTERVALO PRETENDIDO FORNECEM  
A MENSAGEM CERTA NO VOLUME CERTO**



## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Enviar a mensagem terapêutica correta

1 de 4 &gt;

## Utilização da frequência do sinal para enviar a mensagem terapêutica correta

A frequência do sinal e o ciclo de funcionamento podem ser considerados como a “mensagem” de modulação neural terapêutica para a VNS Therapy.<sup>1</sup>

### FREQUÊNCIAS DE SINAL DE 20 HZ - 30 HZ SÃO AS ÚNICAS OPÇÕES RECOMENDADAS

uma vez que não existem evidências de que as frequências mais baixas ou mais altas melhoram a eficácia e podem levar a uma menor tolerabilidade.<sup>1</sup>





## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



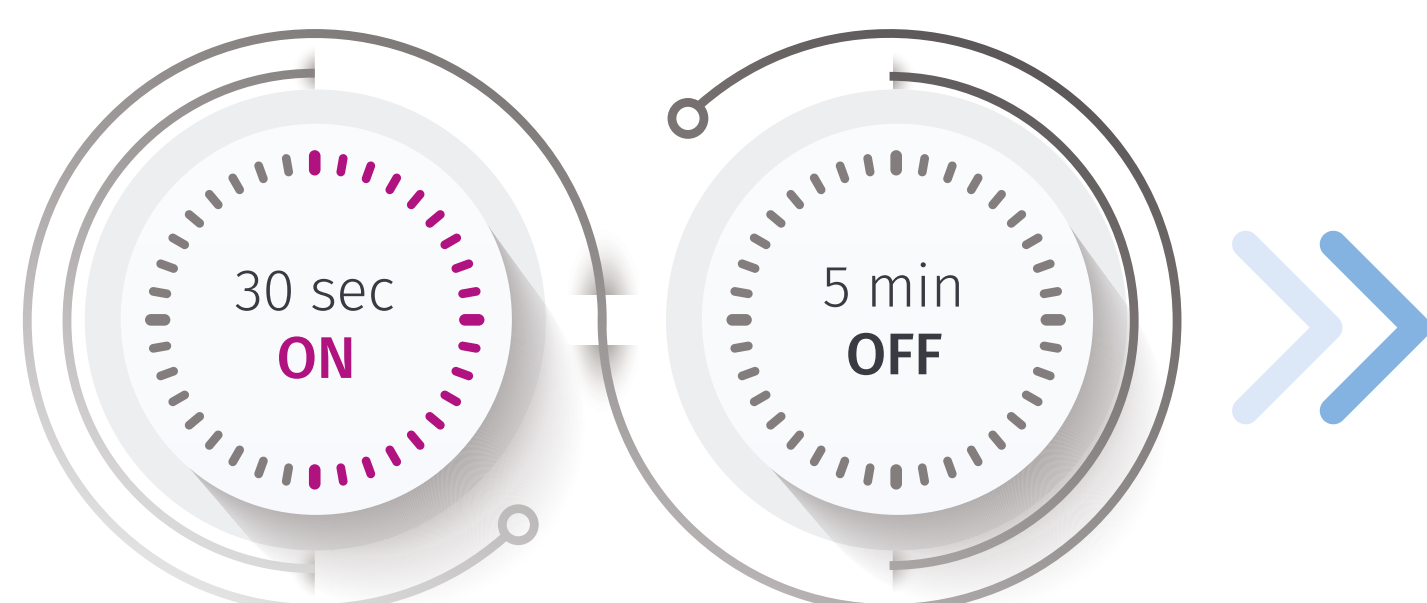
# Enviar a mensagem terapêutica correta

2 de 4 &gt;

## Ajuste o ciclo de funcionamento para repetir a mensagem terapêutica com a frequência necessária

O ciclo de funcionamento define a cadência ou repetição da dose da VNS Therapy™.<sup>1</sup>

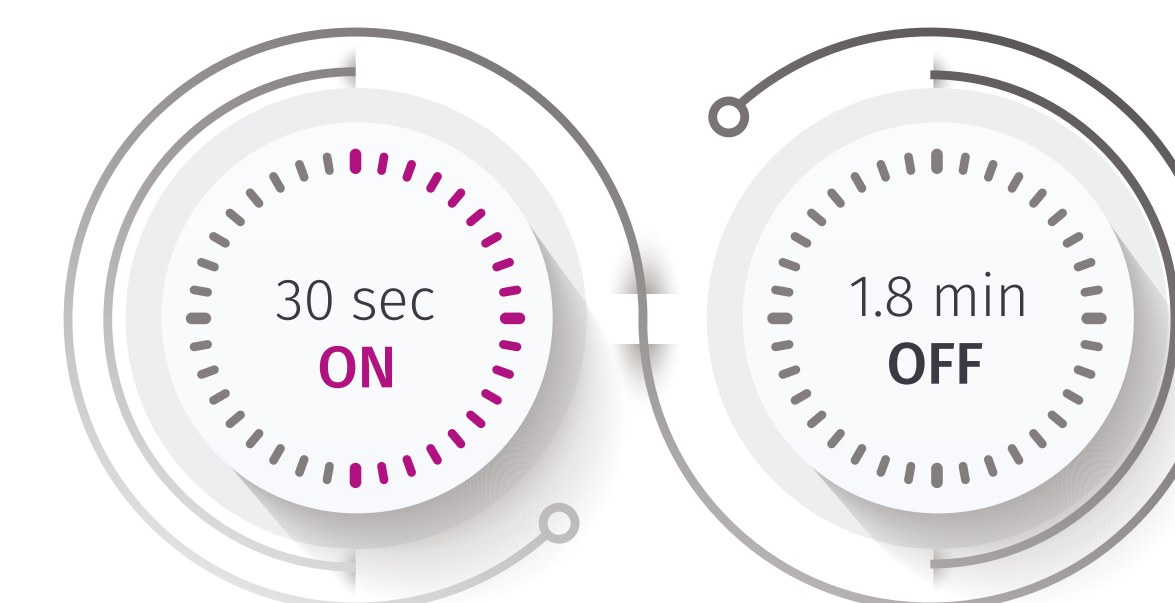
**CICLO DE FUNCIONAMENTO INICIAL =  
10% DEFINIDO COMO<sup>1</sup>:**



**UM CICLO DE FUNCIONAMENTO  
16% – DEFINIDO COMO:**



**UM CICLO DE FUNCIONAMENTO  
DE 25% – DEFINIDO COMO:**



### O AUMENTO DO CICLO DE FUNCIONAMENTO PODE MELHORAR A EFICÁCIA\*<sup>1</sup>

Proporciona uma maior repetição da mensagem terapêutica e pode aumentar a probabilidade de resposta. Existem dados limitados sobre ciclos de funcionamento mais elevados e ciclos de funcionamento mais elevados afetarão a vida útil da bateria.<sup>2</sup>

Ciclo de Funcionamento =  $(\text{Tempo ON} + 4 \text{ segundos}) / (\text{Tempo ON} + \text{Tempo OFF})$ , em que o Tempo ON e OFF é medido em segundos.

\*Como precaução de segurança, os ciclos de funcionamento acima de 50%, mesmo em frequências mais baixas, são altamente desaconselhados.<sup>1</sup>



## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.
2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.





# Enviar a mensagem terapêutica correta

3 de 4 &gt;

## Dosear rapidamente até ao intervalo pretendido

**TÍTULAÇÃO MAIS RÁPIDA PARA O INTERVALO PRETENDIDO =  
RESPOSTA TERAPÊUTICA MAIS RÁPIDA**

Os pacientes que foram titulados para o intervalo pretendido no prazo de 3 meses, de acordo com o protocolo recomendado, alcançam o início da resposta mais rapidamente.<sup>1,2</sup>

Considere a velocidade da titulação, especialmente à luz da evidência de uma análise pós-hoc que apoia uma resposta terapêutica mais precoce à VNS Therapy™ quando os pacientes foram titulados de acordo com as recomendações de rotulagem em comparação com aqueles que não foram, muitas vezes sem um aumento das taxas de eventos adversos.<sup>3</sup>



## Bibliografia

1. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.
2. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.
3. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul.*2022;(15):814-821.





# Enviar a mensagem terapêutica correta

4 de 4

## A programação agendada facilita alcançar a dose pretendida

Doseie com segurança múltiplos passos sem visitas ao consultório<sup>1</sup>

### PROGRAMAÇÃO AGENDADA VNS Therapy™\*:



**Reduza o número de consultas** necessárias para atingir o intervalo de corrente de saída pretendido



**Planeie a temporização exata** de até 7 incrementos de 0,125 mA ou 7 incrementos de 0,25 mA



**Gaste menos tempo e recursos** na titulação VNS Therapy™ por paciente

\*A programação agendada está disponível apenas nos modelos 1000 e 1000-D.





## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.

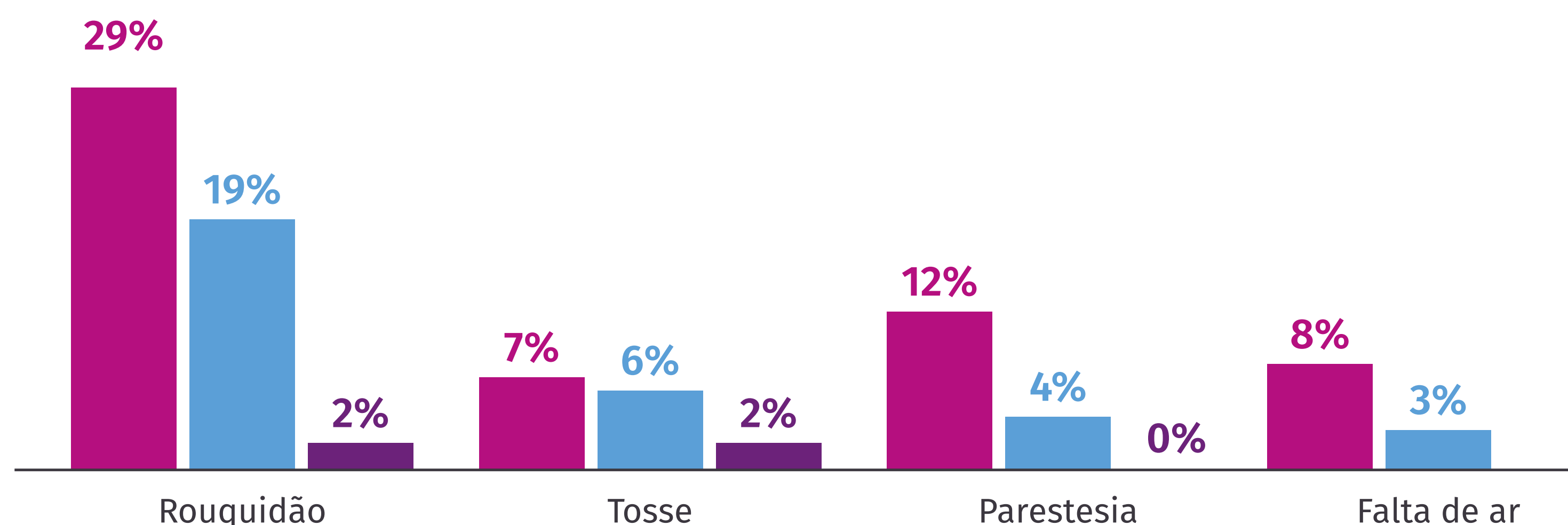




# Perfil de segurança VNS Therapy

## Perfil de efeitos secundários não farmacológicos:

- A maioria dos efeitos secundários ocorrem apenas durante a estimulação e, em geral, diminuem ao longo do tempo<sup>1,2</sup>
- A maioria dos efeitos secundários podem ser reduzidos ou eliminados através do ajuste das definições dos parâmetros<sup>1,3</sup>



**Efeitos secundários mais comuns da VNS Therapy**  
(Adultos e crianças, (N=440))<sup>2</sup>

■ 1 ano ■ 2 anos ■ 3 anos

Os acontecimentos adversos mais comuns relacionados com a implantação da VNS Therapy foram dor no local do dispositivo, reação no local do dispositivo, dor na incisão, disfagia, hipoestesia, faringite, alteração da voz e reação/infeção no local da incisão.

## Taxas mais baixas de eventos adversos

Está disponível um passo de incremento da corrente de saída inferior de 0,125mA (até 2mA) para ir ao encontro da tolerabilidade do doente à estimulação do dispositivo. Se as correntes de saída forem reduzidas para resolver efeitos secundários, mas o nível pretendido (ou seja, o controlo de crises adequado com os mínimos efeitos secundários possíveis) ainda não tiver sido alcançado, recomenda-se tentativas futuras de aumento da corrente de saída.<sup>4</sup>



## Bibliografia

1. Ben-Menachem, EJ., (2001) Clin Neurophysiol 18(5):415-8.
2. Morris, GL., 3rd et al. (1999) Neurology 53(8):1731-5.
3. Heck, C., et al. (2002) Neurology 59(6 Suppl 4):S31-7.
4. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.





# Estratégias para aliviar os efeitos secundários<sup>1</sup>

**Reduzir a largura de impulso**  
de 500  $\mu$ seg  
para 250  $\mu$ seg

**Reduzir o Ciclo de Funcionamento:**  
30 seg. ON/5 min.  
OFF vs 7 seg. ON/  
1,8 min.

**Reduza a frequência do sinal** de 30 Hz  
para 25 Hz ou 20 Hz.

Se o paciente não conseguir tolerar uma largura do impulso de 250  $\mu$ seg, **reduza a corrente de saída em 0,25 mA (ou 0,125 mA se disponível)**



## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.



# A chave para melhorar os resultados do paciente\*

## Alcance o intervalo pretendido para dosagem

Considere a combinação da dose pretendida para doentes com ERF como<sup>1</sup>:

Se 500  $\mu$ sec/30 Hz  $\rightarrow$  1,5 mA

Se for utilizada uma largura de impulso de 500 microsegundos com uma frequência de sinal de 30 hertz, a corrente de saída deve ser de 1,5 miliamperes.

Se 250  $\mu$ seg/20 Hz  $\rightarrow$  1,75 mA

Em caso de utilização de uma largura de impulso de 250 microsegundos com uma frequência de sinal de 20 hertz, a corrente de saída deverá ser de 1,75 miliamperes.

## Utilize titulação rápida

Os pacientes que foram titulados para o valor pretendido no prazo de 3 meses, de acordo com o protocolo recomendado, começam a responder à terapia mais rapidamente.<sup>1,3</sup>

Os efeitos secundários da VNS Therapy™ em doentes com ERF podem ser semelhantes, independentemente da velocidade do programa de titulação.<sup>3</sup> Ajuste as definições conforme necessário para garantir a tolerabilidade à medida que os doentes se habituem à estimulação.

\*Com base numa análise retrospectiva da titulação e prática de dosagem da VNS Therapy™ que compilou dados do paciente de 12 estudos clínicos. A análise inclui ensaios controlados aleatorizados e estudos de observação abertos. A resposta clínica foi definida como uma redução na frequência das crises de 50% ou mais.<sup>2</sup>

A informação não pretende substituir o conhecimento completo e minucioso do material apresentado nos Manuais do Médico do Sistema VNS Therapy e dos respetivos componentes, e não representa a divulgação integral de toda a informação pertinente relacionada com o uso deste produto, com potenciais complicações de segurança ou resultados de eficácia.





## Bibliografia

1. Manual do médico do sistema VNS Therapy™ para a epilepsia (OUS), LivaNova USA, Inc.
2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.
3. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. Epilepsy and Behavior.





# Breve resumo\* das Informações de Segurança para o sistema VNS Therapy™

Indicação de epilepsia, fevereiro de 2021

## 1. UTILIZAÇÃO PREVISTA/INDICAÇÕES

Epilepsia (não EUA) – O sistema VNS Therapy é indicado para utilização como terapia adjuvante para a redução da frequência de crises em doentes cuja doença epiléptica seja dominada por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou crises generalizadas refratárias a medicamentos antiepilépticos. Os modelos AspireSR®, SenTiva® e SenTiva DUO™ têm um Modo de Estímulo Automático, que se destina a pacientes com crises associadas a aumentos do ritmo cardíaco, conhecidos como taquicardia ictal.

## 2. CONTRAINDICAÇÕES

Vagotomia – O sistema VNS Therapy não pode ser utilizado em doentes após uma vagotomia cervical bilateral ou esquerda. Diatermia–Não utilizar diatermia por ondas curtas, diatermia por micro-ondas ou diatermia terapêutica por ultrassons em doentes com um sistema VNS Therapy implantado. Os exames de diagnóstico por ultrassons não se encontram incluídos nesta contra-indicação.

## 3. AVISOS – GERAIS

Os médicos devem informar os doentes sobre todos os riscos potenciais e eventos adversos discutidos nos manuais do médico. Este documento não se destina a servir como substituição dos manuais de médico completos. A segurança e a eficácia do sistema VNS Therapy não foram estabelecidas para utilizações fora do capítulo “Utilização Prevista/Indicações” dos manuais do médico. A segurança e a eficácia do Sistema de VNS Therapy em doentes com predisposição de disfunção de sistemas de condução cardíaca (via de reentrada) não foram estabelecidas. São recomendados eletrocardiogramas pós-implante e monitorização Holter se clinicamente indicados.

Períodos de bradicardia pós-operatório podem ocorrer em doentes com um determinado tipo de arritmias cardíacas. É importante seguir os procedimentos de implantação recomendados e o teste de produto intraoperatório descrito no capítulo do Procedimento de

Implantação do manual do médico. Durante o diagnóstico do sistema intraoperatório (teste de elétrodos) ocorreram incidentes pouco frequentes de braquicardia e/ou assistolia. Se a assistolia, braquicardia severa (frequência cardíaca < 40 bpm) ou uma alteração clinicamente significativa na frequência cardíaca for detetada durante um diagnóstico (teste de elétrodos) ou durante a iniciação da estimulação, os médicos devem estar preparados para seguir orientações consistentes com Suporte Avançado de Vida Cardiovascular (SAVC). A dificuldade em engolir (disfagia) pode ocorrer com estimulação ativa e a aspiração pode ocorrer em resultado das maiores dificuldades em engolir. Doentes com dificuldades em engolir preexistentes têm maior risco de aspiração. Dispneia (falta de ar) pode ocorrer com a VNS Therapy ativa. Qualquer doente com doença ou insuficiência pulmonar subjacente, tal como doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, pode ter risco maior de dispneia.

Os doentes com apneia do sono obstrutiva (ASO) podem ter um aumento de eventos de apneia durante a estimulação. Baixar a frequência do estímulo ou prolongar o tempo “DESLIGADO” pode prevenir a exacerbação da ASO. A estimulação do nervo vago também pode causar nova apneia do sono em doentes que não tenham sido previamente diagnosticados com esta perturbação. O mau funcionamento do dispositivo pode causar estimulação dolorosa ou estimulação por corrente direta. Qualquer destes eventos pode causar danos nos nervos. Os doentes deverão ser instruídos para utilizar o magneto para interromper a estimulação se suspeitarem de uma anomalia e contactar de imediato o seu médico para uma melhor avaliação. Os doentes com o Sistema de VNS Therapy ou qualquer parte do Sistema de VNS Therapy implantado devem realizar procedimentos de IRM apenas como descrito no IRM com as instruções de utilização do Sistema de VNS Therapy. Em alguns casos, será necessária cirurgia para remover o Sistema de VNS Therapy, se for necessário um exame com uma bobina do corpo de transmissão RF. Estimulação excessiva

num ciclo de trabalho excessivo (isto é, um que ocorra quando o tempo “LIGADO” é maior do que o tempo “DESLIGADO”) e estimulação de frequência elevada (isto é, estimulação a  $\geq 50$ Hz) resultaram em danos degenerativos dos nervos em animais de laboratórios. Os doentes que manipulem o gerador e o elétrodo através da pele (Síndrome de Twiddler) podem danificar ou desligar o elétrodo do gerador e/ou possivelmente causar dano ao nervo vago. O Wand, o Programmer e o magneto do paciente são dispositivos não seguros em ambiente de RM. Estes dispositivos constituem perigo de projétil e não devem ser levados para a sala onde se encontra o dispositivo de RM.

Apenas para geradores com AutoStim – A funcionalidade do Modo AutoStim não deve ser utilizada em pacientes com arritmias clinicamente significativas ou sujeitos a tratamentos que interfiram com respostas de frequência cardíaca intrínsecas normais (por exemplo, dependência de pacemaker, desfibrilhador implantável, betabloqueadores adrenérgicos). Os doentes também não devem ter um historial de incompetência cronotrópica [comumente observada em doentes com braquicardia sustentada (frequência cardíaca < 50 bpm)].

## 4. AVISOS – EPILEPSIA

O Sistema de VNS Therapy só deve ser prescrito e monitorizado por médicos que tenham formação específica e conhecimentos especializados na gestão de crises e na utilização deste dispositivo. Só deve ser implantado por médicos que tenham formação em cirurgia da bainha carótida e tenham recebido formação específica sobre a implantação deste dispositivo. O Sistema de VNS Therapy não é curativo. Os médicos devem avisar os doentes de que o Sistema de VNS Therapy não é uma cura para a epilepsia e que, como as crises podem ocorrer inesperadamente, os doentes devem consultar o médico antes de iniciar atividades não supervisionadas, como conduzir, nadar e tomar banho, ou desportos extenuantes que possam ser prejudiciais para si ou para terceiros.

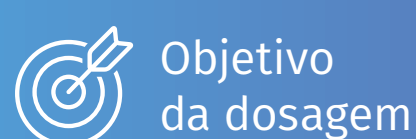


LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32.2.720.60.53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, EUA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc, uma subsidiária integral da LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais e nomes comerciais são propriedade da LivaNova ou propriedade das subsidiárias consolidadas da LivaNova e estão protegidos pelas leis de propriedade intelectual aplicáveis. Apenas por conveniência, as marcas comerciais e os nomes comerciais da LivaNova podem aparecer sem os símbolos ® ou TM, mas tais referências não se destinam a indicar de forma alguma que a LivaNova não declara, na medida do que for permitido pela lei aplicável, os direitos da LivaNova a estas marcas comerciais e nomes comerciais. É necessária a permissão prévia da Livanova para a utilização ou reprodução de tais direitos de propriedade intelectual.

IM-7601512-EPI\_B-PT



Objetivo da dosagem



Como funciona a VNS Therapy™



Parâmetros chave a considerar na dosagem



Definir bem o volume



Enviar a mensagem terapêutica correta



Perfil de segurança da VNS Therapy™



Resumo



Informações de segurança





# Breve resumo\* das Informações de Segurança para o sistema VNS Therapy™

Indicação de epilepsia, fevereiro de 2021

Morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP): Até agosto de 1996, 10 mortes súbitas e inesperadas (definitivas, prováveis e possíveis) foram registadas entre 1000 doentes com implantação e tratados com o dispositivo de VNS Therapy. Durante este período, estes doentes tinham acumulado 2017 doentes-ano de exposição. Algumas destas mortes podem representar mortes relacionadas com crises em que a crise não foi observada, à noite, por exemplo. Este número representa uma incidência definitiva, provável e possível de 5,0 de mortes por SUDEP por cada 1000 doentes-ano. Apesar de esta taxa exceder a esperada numa população saudável (não epiléptica) correspondente à idade e ao sexo, está dentro da gama de estimativas para doentes com epilepsia que não recebem estimulação do nervo vago, variando de 1,3 mortes por SUDEP para a população geral de doentes com epilepsia, até 3,5 (para definitiva e provável) numa população submetida ao ensaio clínico de um medicamento antiepiléptico (AED), estudada recentemente, similar à coorte clínica do Sistema de VNS Therapy e até 9,3 para doentes com epilepsia medicamente intratável que eram candidatos a cirurgia de epilepsia.

## 5. PRECAUÇÕES – GERAIS

Os médicos devem informar os doentes sobre todos os riscos potenciais e eventos adversos abordados nos manuais do médico da VNS Therapy. Os médicos prescritores devem ter experiência no diagnóstico e tratamento de depressão ou epilepsia e devem estar familiarizados com a programação e uso do Sistema de VNS Therapy. Os médicos que implantem o Sistema de VNS Therapy devem ter experiência na realização de cirurgias na bainha carótida e devem ter formação na técnica cirúrgica relacionada com a implantação do Sistema de VNS Therapy.

VNS Therapy. A segurança e a eficácia do Sistema de VNS Therapy não foram estabelecidas para utilizações durante a gravidez. O VNS deve ser usado na gravidez apenas se claramente necessário. O Sistema de VNS Therapy é indicado para utilização apenas na

estimulação do nervo vago esquerdo na área do pescoço dentro da bainha carótida. O Sistema de VNS Therapy é indicado para utilização apenas na estimulação do nervo vago abaixo do local onde as ramificações cardíacas cervicais superior e inferior se separam do nervo vago. É importante seguir procedimentos de controlo de infeções. As infeções relacionadas com qualquer dispositivo implantado são difíceis de tratar e podem exigir que o dispositivo seja explantado. Devem ser dados antibióticos ao doente antes da operação.

O cirurgião deve garantir que todos os instrumentos são esterilizados antes do procedimento. As crianças (< 12 anos de idade) podem correr maior risco de infeção do que doentes adolescentes e adultos (≥ 12 anos). Deve-se enfatizar a monitorização cuidadosa de eventuais pontos de infeção, assim como evitar a manipulação do local cirúrgico após a implantação em crianças.

O Sistema de VNS Therapy pode afetar o funcionamento de outros dispositivos implantados, como pacemakers cardíacos e desfibriladores implantados. Os possíveis efeitos incluem problemas de deteção e respostas do dispositivo inadequadas. Se o doente necessitar de dispositivos implantáveis concorrentes, terapia desfibrilatória ou outros tipos de estimuladores, poderá ser necessária a programação cuidada de cada sistema, de modo a otimizar os benefícios de cada dispositivo para o doente.

A reversão da polaridade do elétrodo tem sido associada a um aumento da probabilidade de bradicardia, em estudos animais. É importante que todos os eléttodos estejam ligados ao nervo vago esquerdo na orientação correta. Também é importante assegurar que eléttodos com pinos de conetor duplos estão inseridos corretamente (banda de marcação branca com a conexão +) nos recetáculos de eléttodos do gerador.

O doente pode usar um suporte de pescoço durante a primeira semana para ajudar a garantir uma estabilização apropriada do eléttodo.

Não programe o Sistema de VNS Therapy para “LIGADO” ou para tratamento de estimulação periódica durante, pelo menos, 14 dias após a implantação inicial ou de substituição.

Nos Modelos 100, 101, 102 e 102R, não utilize frequências de 5 Hz ou inferiores para estimulação a longo prazo. Redefinir o gerador de impulsos DESLIGA o dispositivo (corrente de saída = 0 mA). Para os modelos 100, 101, 102 e 102R redefinir o gerador de impulsos resulta em perda do historial do dispositivo.

Os doentes fumadores podem apresentar um risco acrescido de irritação laríngea. Apenas para geradores com AutoStim – Para dispositivos que detetam alterações na frequência cardíaca, a deteção de falsos positivos pode causar estimulação não intencional. Alguns exemplos de situações em que a frequência cardíaca pode aumentar incluem exercício, atividade física e alterações autonómicas normais na frequência cardíaca, quando o doente está acordado e a dormir, etc. Apenas para geradores com AutoStim – Para a funcionalidade AutoStim, a localização física do dispositivo afeta de forma crítica a sua capacidade para detetar adequadamente os batimentos cardíacos. Assim, deve ter-se cuidado em seguir o processo de seleção de localização do implante delineado no Procedimento de Implantação. Note-se que este procedimento de seleção de localização do implante pode ser realizado antes da operação, como parte da preparação cirúrgica do doente.

Apenas para M1000/1000-D – Dado que a funcionalidade de Programação Agendada permite ao gerador aplicar aumentos de terapia em intervalos agendados, pode não ser apropriada para uso em pacientes que não possam comunicar ou que não possam usar o magneto para parar a estimulação não desejada. Deve, igualmente, ter-se cuidado no uso desta funcionalidade em doentes com um historial de apneia de sono obstrutiva, falta de ar, tosse, dificuldade em engolir ou aspiração.

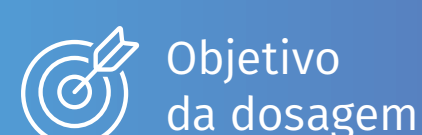


LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32.2.720.60.53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, EUA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc, uma subsidiária integral da LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais e nomes comerciais são propriedade da LivaNova ou propriedade das subsidiárias consolidadas da LivaNova e estão protegidos pelas leis de propriedade intelectual aplicáveis. Apenas por conveniência, as marcas comerciais e os nomes comerciais da LivaNova podem aparecer sem os símbolos ® ou TM, mas tais referências não se destinam a indicar de forma alguma que a LivaNova não declara, na medida do que for permitido pela lei aplicável, os direitos da LivaNova a estas marcas comerciais e nomes comerciais. É necessária a permissão prévia da Livanova para a utilização ou reprodução de tais direitos de propriedade intelectual.

IM-7601512-EPI\_B-PT



Objetivo da dosagem



Como funciona a VNS Therapy™



Parâmetros chave a considerar na dosagem



Definir bem o volume



Enviar a mensagem terapêutica correta



Perfil de segurança da VNS Therapy™



Resumo



Informações de segurança





# Breve resumo\* das Informações de Segurança para o sistema VNS Therapy™

Indicação de epilepsia, fevereiro de 2021

## 6. RISCOS MÉDICOS E AMBIENTAIS DA TERAPIA

Os doentes devem ter um cuidado razoável em evitar dispositivos que gerem um campo magnético ou elétrico forte. Se um gerador cessar a operação enquanto em presença de uma interferência eletromagnética (IEM), afastar-se da fonte pode permitir retornar ao seu modo de operação normal. A operação do sistema VNS Therapy deve ser sempre verificada pela realização de diagnóstico ao dispositivo após qualquer um dos procedimentos mencionados nos manuais do médico. Para exames nítidos em procedimentos de mamografia, pode ser necessário posicionar os doentes de forma especial, devido à localização do gerador no peito.

A radiação terapêutica pode danificar os circuitos do gerador. Fontes dessa radiação incluem radiação terapêutica, equipamento de cobalto e aceleradores lineares. O efeito de radiação é cumulativo, sendo que a dosagem total determina a extensão do dano. Os efeitos da exposição a essa radiação podem variar, de uma perturbação temporária a um dano permanente e podem não ser detetados imediatamente. A desfibrilação externa pode danificar o gerador. O uso de eletrocirurgia [dispositivos de electrocauterização ou de ablação de radio-frequência (RF)] podem danificar o gerador. As imagens de ressonância magnética (IRM) não devem ser realizadas usando uma bobina do corpo de transmissão RF para certas configurações do dispositivo de VNS Therapy ou sob certas condições específicas. Em alguns casos, o aquecimento do eletrodo causado pela bobina do corpo de transmissão RF durante a IRM pode resultar em danos sérios. Campos eletromagnéticos estáticos, de gradiente e de radiofrequência (RF) associados a IRM podem alterar as definições do gerador (isto é, redefinir parâmetros) ou ativar o dispositivo VNS, se a saída do Modo Magneto permanecer "LIGADA". Note-se que certas bobinas de cabeça do sistema de ressonância magnética (MR) operam apenas em modo de recepção e requerem o uso da bobina do corpo de transmissão RF. Outros sistemas RF usam uma bobina de cabeça

de transmissão/recepção. Bobinas locais ou de superfície também podem ser bobinas apenas de recepção RF que requerem a bobina de corpo de transmissão RF para a IRM. O uso de uma bobina de recepção RF não altera os riscos da bobina do corpo de transmissão RF.

A exposição do sistema VNS Therapy a qualquer bobina de transmissão RF deve ser evitada. Não realize exames IRM usando qualquer bobina de transmissão RF nas zonas de exclusão definidas. Veja a IRM com as instruções de utilização do Sistema de VNS Therapy para detalhes ou mais instruções para casos especiais, tais como quebra de eletrodo ou Sistemas de VNS Therapy parcialmente explantados.

A litotripsia de onda de choque extracorpórea pode danificar o gerador. Se for requerida terapia de ultrassons terapêutica, evite posicionar a área do corpo em que o gerador está implantado no banho de água ou em qualquer outra posição que o exponha a terapia de ultrassons. Se esse posicionamento não puder ser evitado, programe a saída do gerador para 0 mA, para o tratamento e, depois da terapia, re programe o gerador para os parâmetros originais.

Se o doente receber tratamento médico para o qual é passada corrente elétrica através do corpo (tal como de uma unidade TENS), ou o gerador deve ser definido para 0 mA ou o funcionamento do gerador deve ser monitorizado durante as fases iniciais do tratamento. Os ultrassons terapêuticos de rotina podem danificar o gerador e podem, inadvertidamente, ser concentrados pelo dispositivo, causando dano ao doente. Para informação completa relacionada com ambientes de lares ocupacionais, telefones celulares, outros riscos ambientais, outros dispositivos e monitores ECG, consulte os manuais do médico.

## 7. EVENTOS ADVERSOS-EPILEPSIA

Eventos adversos reportados durante estudos clínicos como estatisticamente significativos são listados abaixo por ordem alfabética: ataxia (perda da capacidade de coordenar o movimento muscular); dispepsia (indigestão); dispneia (dificuldade em respirar, falta de ar); hipestesia (falta de sentido do tato); aumento da tosse;

infecção; insônia (incapacidade de dormir); laringismo (espasmos da garganta e laringe); náusea; dor; parestesia (picadas na pele); faringite (inflamação da faringe, garganta); alteração da voz (rouquidão); vômitos. Os eventos adversos comunicados na investigação clínica da função AutoStim foram comparáveis. 26-0009-0100/6 (OUS) – 1

\*A informação contida neste Breve Resumo para Médicos representa excertos parciais de informações de prescrição importantes retiradas dos manuais do médico. (Cópias dos manuais do médico e do doente da VNS Therapy são publicados em [www.livanova.com](http://www.livanova.com)). A informação não pretende substituir o conhecimento completo e minucioso do material apresentado em todos os manuais do médico do Sistema VNS Therapy e dos respetivos componentes, nem representa a divulgação integral de toda a informação pertinente relacionada com o uso deste produto, com potenciais complicações de segurança ou resultados de eficácia.

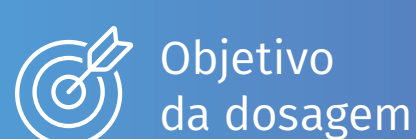


LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32.2.720.60.53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, EUA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc, uma subsidiária integral da LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais e nomes comerciais são propriedade da LivaNova ou propriedade das subsidiárias consolidadas da LivaNova e estão protegidos pelas leis de propriedade intelectual aplicáveis. Apenas por conveniência, as marcas comerciais e os nomes comerciais da LivaNova podem aparecer sem os símbolos ® ou TM, mas tais referências não se destinam a indicar de forma alguma que a LivaNova não declara, na medida do que for permitido pela lei aplicável, os direitos da LivaNova a estas marcas comerciais e nomes comerciais. É necessária a permissão prévia da Livanova para a utilização ou reprodução de tais direitos de propriedade intelectual.

IM-7601512-EPI\_B-PT



Objetivo da dosagem



Como funciona a VNS Therapy™



Parâmetros chave a considerar na dosagem



Definir bem o volume



Enviar a mensagem terapêutica correta



Perfil de segurança da VNS Therapy™



Resumo



Informações de segurança