

**JORGE MURILO BARBOSA DE SOUSA**

**ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS EM PACIENTES  
COM EPILEPSIA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional associado à Residência Médica, da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Katia Lin

**FLORIANÓPOLIS  
2015**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Sousa, Jorge Murilo Barbosa de  
Alterações eletrocardiográficas em pacientes com  
epilepsia : um estudo caso-controlado / Jorge Murilo Barbosa  
de Sousa ; orientadora, Katia Lin - Florianópolis, SC, 2015.  
78 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde.  
Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e  
Paliativos.

Inclui referências

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. SUDEP. 3.  
Epilepsia. 4. Eletrocardiograma. I. Lin, Katia. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos. III. Título.



Serviço Público Federal  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro De Ciências Da Saúde  
Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos

Jorge Murilo Barbosa De Sousa

**“Alterações Eletrocardiográficas Em Pacientes Com Epilepsia:  
Um Estudo Caso-Controlé”.**

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título  
de: Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos

Área de concentração: Cuidados Intensivos e Paliativos

Florianópolis, 10 de fevereiro de 2015.

---

Profa. Dra. Rachel Duarte Moritz  
Coordenadora do Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos e  
Paliativos

Banca Examinadora:

---

Profa. Dra. Katia Lin (Presidente/Orientadora)

---

Prof. Dr. Jean Costa Nunes (Membro)

---

Profa. Dra. Lucia Sukys-Claudino (Membro)

---

Profa. Dra. Rachel Duarte Moritz (Membro)



Dedico este trabalho àqueles que não mediram esforços para evolução  
das ciências médicas.



## **AGRADECIMENTOS**

Sou imensamente grato a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui: aos meus pais Nilce e Jorge, familiares e amigos, pelo apoio incondicional; a todos professores que tive, pela generosidade em ensinar; à minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Katia Lin, pelos seus esforços para que este trabalho fosse realizado com êxito; agradeço às instituições que possibilitaram a realização desse trabalho, Universidade Federal de Santa Catarina e Hospital Universitário. Agradeço também aos funcionários do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário, em especial ao Dr. Guilherme Loureiro Fialho. Sou profundamente agradecido às pessoas que confiaram suas vidas a mim durante minha formação como médico e neurologista, e àquelas que aceitaram participar deste estudo.





*Que o amor seja a semente para todo trabalho científico.*  
Jorge Murilo Barbosa de Sousa



## RESUMO

**Introdução:** morte súbita e inesperada em epilepsia (*sudden unexpected death in epilepsy* - SUDEP) é a principal causa de óbitos em pacientes jovens com epilepsia. Seus mecanismos ainda não estão completamente compreendidos, porém parecem relacionar-se com disfunção cardíaca e/ou respiratória durante a crise. O objetivo deste trabalho é traçar o perfil eletrocardiográfico de pacientes com epilepsia (PCE) e compará-lo com indivíduos saudáveis.

**Métodos:** estudo observacional do tipo caso-controle em que foram obtidos registros de eletrocardiogramas (ECGs) convencionais com 12 derivações, com velocidade de papel de 25 mm/s e sensibilidade de 1 mV/cm. Incluiu-se 62 PCE com diagnóstico de acordo com critérios da *International League Against Epilepsy (ILAE)*, acompanhados no Ambulatório de Epilepsia do HU-UFSC e 57 controles saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Parâmetros de ECG foram analisados por cardiologista membro da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de acordo com as recomendações para padronização e interpretação de ECGs da *AHA/ACCF/HRS*.

**Resultados:** dentre os 62 pacientes avaliados, 56 (90,3%) apresentavam epilepsia focal sintomática, sendo 35 (56,4%) epilepsia do lobo temporal. Os pacientes tinham média de  $22,02 \pm 14,96$  anos de duração de epilepsia (crises epilépticas regulares). Dentre os parâmetros de ECG analisados, observou-se onda P ( $p < 0,001$ ) e intervalo PR ( $p = 0,02$ ) mais prolongados em pacientes do que em controles. Adicionalmente, o intervalo QT corrigido (tanto pelo método de Bazett, quanto Framingham) foram mais prolongados em pacientes que em controles ( $p < 0,01$ ). Dispersão patológica do intervalo QT foi predominante no grupo de pacientes que controles ( $p = 0,001$ ), bem como sobrecarga do átrio esquerdo ( $p = 0,002$ ).

**Conclusão:** o perfil eletrocardiográfico de PCE é diferente de indivíduos saudáveis. Parâmetros como dispersão patológica do intervalo QT, intervalo PR e QT corrigido mais longos podem participar da patogênese de SUDEP.

**Palavras-Chave:** SUDEP; Eletrocardiograma; Epilepsia.



## ABSTRACT

**Background:** sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is a major cause of mortality in young patients with epilepsy (PWE). Although their mechanisms are still poorly understood, they may be related to respiratory and / or cardiac dysfunction. We investigated interictal 12-lead electrocardiogram (EKG) abnormalities in PWE, in comparison with healthy controls.

**Methods:** standard 12-leads EKGs were obtained from all participants: 62 PWE diagnosed according to ILAE's criteria, followed in epilepsy's outpatient clinics in HU-UFSC, without seizures in the date of EKG, and 57 controls matched for sex, age and body mass index. We used Burdick/Spacelab's carts, at a paper speed of 25mm/s and at 1 mV/cm. All EKG were manually assessed by a cardiologist, member of the SBC, according to the AHA/ACCF/HRS Recommendations for Standardization and Interpretation of the EKG.

**Results:** PWE with symptomatic focal epilepsy represented 90,3% (N = 56), 56.4% (N = 35) had temporal lobe epilepsy. Patients had a mean duration of  $22,02 \pm 14,96$  years of epilepsy. We observed longer P wave ( $p < 0,001$ ) and PR interval ( $p = 0,02$ ) in patients than in controls. Additionally, we observed longer QT interval (average and corrected) ( $p < 0,01$ ), longer PR interval ( $p = 0,02$ ) among patients than in controls. Also we observed pathologic QT dispersion ( $p = 0,001$ ) and left atrial enlargement ( $p = 0,002$ ) occurred predominantly among PWE.

**Conclusion:** The electrocardiographic profile of PWE is not the same as the general population. Findings such as pathologic QT dispersion, longer corrected QT interval and PR interval could be a substrate for SUDEP.

**Keywords:** SUDEP; Electrocardiogram; Epilepsy.



## RESUMEN

**Introducción:** muerte súbita e inesperada en epilepsia (*sudden unexpected death in epilepsy* - SUDEP) es la principal causa de óbito en pacientes jóvenes con epilepsia. Sus mecanismos todavía no están completamente comprendidos, aunque parecen relacionarse con la disfunción cardíaca y/o respiratoria durante la crisis. El objetivo de este trabajo es trazar el perfil electrocardiográfico de pacientes con epilepsia (PCE) y compararlo con individuos sanos.

**Métodos:** estudio observacional del tipo caso-control en que fueron obtenidos registros de electrocardiogramas (ECGs) convencionales con 12 derivaciones, con velocidad de papel de 25 mm/s y sensibilidad de 1 mV/cm. Fueron incluidos 62 PCE con diagnóstico de acuerdo con criterios de la *International League Against Epilepsy (ILAE)*, en reposo, acompañados en el Ambulatorio de Epilepsia de HU-UFSC y 57 controles saludables pareados por sexo, edad e índice de masa corporal. Parámetros de ECG fueron analizados por cardiologista miembro de la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC) de acuerdo con las recomendaciones para la homologación e interpretación de ECGs de la *AHA/ACCF/HRS*.

**Resultados:** de los 62 pacientes evaluados, 56 (90,3%) presentaban epilepsia focal sintomática, de los cuales 35 (56,4%) eran de epilepsia del lóbulo temporal. Los pacientes tenían una media de 22,02 +/- 14,96 años de duración de epilepsia (crisis epilépticas regulares). Entre los parámetros de ECG analizados, se observó onda P ( $p < 0,001$ ) e intervalo PR ( $p = 0,02$ ) más prolongados en pacientes que en controles. Adicionalmente, el intervalo QT fue corregido (tanto por el método Bazett como Frammingham) fueron más prolongados en pacientes que en controles ( $p < 0,01$ ). Dispersión patológica del intervalo QT fue predominante en el grupo de pacientes que controles ( $p = 0,001$ ), así como sobrecarga de atrio izquierdo ( $p = 0,002$ ).

**Conclusión:** el perfil electrocardiográfico de pacientes con epilepsia es diferente a los de individuos sanos. Parámetros como dispersión patológica del intervalo QT, intervalo PR y QT corregido más largos pueden participar de la patogénesis de SUDEP.

**Palabras clave:** SUDEP; Electrocardiograma; Epilepsia.





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT - serotonina

ACCF - *American College of Cardiology Foundation* (Fundação do Colégio Americano de Cardiologia)

AHA - *American Heart Association* (Associação Americana do Coração)

AV - atrioventricular

BAV - bloqueio atrioventricular

bpm - batimento por minuto

cm - centímetro

CBZ - carbamazepina

CLB - clobazam

CNZ - clonazepam

DDD - *defined daily dose* (dose diária definida)

ECG - eletrocardiograma

EEG - eletroencefalograma

EUA - Estados Unidos da América

FC - frequência cardíaca

GBP - gabapentina

HRS - *Heart Rhythm Society* (Sociedade de Ritmo Cardíaco)

HVD - hipertrofia do ventrículo direito

HVE - hipertrofia do ventrículo esquerdo

HU - Hospital Universitário

IBE - *International Bureau for Epilepsy* (Comitê Internacional para Epilepsia)

ILAE - *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra Epilepsia)

LTG - lamotrigina

MAE - medicamento antiepiléptico

mm - milímetro

mV - milivolts

OXC - oxcarbazepina

PB - fenobarbital

PC - par craniano

PCR - parada cardiorrespiratória

PCE - pacientes com epilepsia

PDD - *prescribed daily dose* (dose diária prescrita)

PHT - fenitoína

QTc - intervalo QT corrigido

QTc Bazett - intervalo QT corrigido pelo método de Bazett

QTc Framingham - intervalo QT corrigido pelo método de Framingham

QTd - dispersão do intervalo QT corrigido

SAD - sobrecarga do átrio direito

SAE - sobrecarga do átrio esquerdo

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

SQTL - síndrome do QT longo

SNA - sistema nervoso autônomo

SNC - sistema nervoso central

SIDS - *Sudden infant death syndrome* (Síndrome da Morte Súbita do Lactente)

SUDEP - *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (Morte Súbita Inesperada em Epilepsia)

TE - tronco encefálico

TdP - *torsades de points*

TPM - topiramato

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

VEEG - videoeletroencefalograma

VGB - vigabatrina

VPA - ácido valpróico



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Interação Encéfalo-Coração	34
Figura 2.	O Eletrocardiograma de Einthoven	35
Figura 3.	Potencial de Ação Cardíaco	37
Figura 4.	As Derivações Eletrocardiográficas	38
Figura 5.	Representação Gráfica do ECG	40
Figura 6.	<i>Torsades de Pointes</i>	62
Gráfico 1.	Frequência das Síndromes Epilépticas Especificadas	47
Gráfico 2.	Etiologias das Epilepsias	48
Gráfico 3.	MAEs Especificadas	49
Gráfico 4.	Correlação entre FC e Frequência de Crises	52
Gráfico 5.	Correlação entre FC e MAEs	53
Gráfico 6.	Correlação entre FC e PDD/DDD	54
Gráfico 7.	Correlação entre QTc Bazett e Número de MAEs	55
Gráfico 8.	Correlação entre QTc Bazett e Número de MAEs em PCE com FC Normal	56
Gráfico 9.	Correlação entre QTc Framingham e MAEs	57
Gráfico 10.	Correlação entre Intervalo QRS e Número de MAEs	58



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.	Dose diária definida dos MAEs	44
Tabela 2.	Pareamentos de Controles e Pacientes	46
Tabela 3.	Frequência de Crises	47
Tabela 4.	Número de MAEs Utilizados	49
Tabela 5.	Achados Eletrocardiográficos de Pacientes e Controles	50
Tabela 6.	Achados Eletrocardiográficos Anormais	51





## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	27
1.1.	Epilepsia	27
1.2.	SUDEP ( <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> )	27
1.2.1.	Aspectos Históricos e Definição	27
1.2.2.	Dados Epidemiológicos	29
1.2.3.	Fatores de Risco	29
1.2.4.	Mecanismos para SUDEP	30
1.2.4.1.	Papel da Genética	30
1.2.4.2.	Mecanismos Celulares	31
1.2.4.3.	Mecanismos Arritmogênicos	32
1.3.	Eletrocardiografia	34
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	41
2.1.	Objetivo Geral	41
2.2.	Objetivo Específico	41
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA</b>	42
3.1.	Pacientes e Controles	42
3.2.	Eletrocardiogramas	42
3.3.	Medicamentos Antiepilépticos e Características da Epilepsia	43
3.4.	Análise Estatística	45
3.5.	Aspectos Éticos	45
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	46
4.1.	Pareamento	46
4.2.	Características da Epilepsia	46
4.3.	Terapêutica Farmacológica	48
4.4.	Achados Eletrocardiográficos	50
4.5.	Relações Entre Variáveis Eletrocardiográficas e Características da Epilepsia	52
4.6.	Relações Entre Variáveis Eletrocardiográficas e MAEs	53
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	59
5.1.	Onda P e Intervalo PR	59
5.2.	Intervalo QT	60
5.3.	Dispersão do Intervalo QT Corrigido	63
5.4.	Frequência Cardíaca	64
5.5.	Outros Parâmetros Eletrocardiográficos	65
5.6.	Outras Considerações	66
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	68
	<b>REFERÊNCIAS</b>	69



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Epilepsia

Epilepsia, conforme definido pela *International League Against Epilepsy (ILAE)* e *International Bureau for Epilepsy (IBE)*, é um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição duradoura a gerar crises epiléticas, e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. A definição de epilepsia requer pelo menos uma crise epilética, definida pela ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona no cérebro (FISHER et al., 2014).

Trata-se da segunda doença neurológica mais comum na atenção primária, acometendo por volta de 65 milhões de pessoas em todo mundo, aproximadamente 1% da população mundial (BANERJEE et al., 2009; BERG et al., 1996; SANDER & SHORVON, 1987).

Em cidades brasileiras foram encontradas prevalências variando de 11,9/1.000 indivíduos na cidade de São Paulo (MARINO et al., 1986), 16,5/1.000 na cidade de Porto Alegre (FERNANDES, 1992), até 18,6/1.000 em São José do Rio Preto (BORGES et al., 2004). Sua incidência anual em países desenvolvidos é de aproximadamente 50 casos para cada 100.000 indivíduos/ano (BERG et al., 1996; SANDER & SHORVON, 1987).

### 1.2. SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)

#### 1.2.1. Aspectos Históricos e Definição

Em 1868, G. Mackenzie Bacon, pela primeira vez fez menção à morte de pacientes com epilepsia, em seu trabalho intitulado “*On the modes of the death in epilepsy*”, publicado naquele ano na revista *Lancet*. Bacon afirmou que excluídos os casos de morte com causa conhecida, os pacientes com epilepsia faleciam de quatro formas: aqueles devido a longos e continuados efeitos da doença sobre o corpo; morte após uma sucessão de várias crises; morte súbita durante uma crise e morte acidental em virtude de crise (BACON, 1868).

Apesar dos primeiros registros de SUDEP datarem do século XIX, durante a maior parte do século XX, o assunto foi ignorado e até mesmo negado, como em publicações médicas durante os anos 1950 e

1960. Um trabalho de Samuel Livingston (1961), traz informações de que não existem razões para indivíduos com epilepsia viverem menos tempo que indivíduos saudáveis.

Apesar da descrição de Bacon e do pouco interesse científico nesta entidade durante a maior parte do século passado, a confusão de termos e falta de concordância para definir SUDEP se estenderam até a década de 90.

Somente em 1997, Lina Nashef propôs o termo e a definição, atualmente reconhecidos, e desde então o interesse nesta condição tornou-se crescente. Assim define-se SUDEP como sendo toda morte súbita em paciente com epilepsia, inexplicada, testemunhada ou não, não decorrente de afogamento ou estado de mal epilético, associada ou não a uma crise, e que o exame *post-mortem* exclua outras causas de morte (NASHEF, 1997).

Após esta descrição de Nashef, um refinamento da mesma definição ocorreu, sendo sugerido que o termo “inexplicada” em sua definição original fosse alterado para “inesperada” para uniformidade de termos e também porque a maioria dos casos de SUDEP não são totalmente inexplicados. Além disso, classificou-se SUDEP em (NASHEF et al., 2012):

- SUDEP definida: SUDEP em que o exame *post-mortem* não revela causa da morte;
- SUDEP definida *plus*: satisfaz o item acima, porém uma comorbidade potencialmente fatal é identificada, mas o exame *post-mortem* exclui esta possibilidade como *causa mortis* (por exemplo: paciente com epilepsia e insuficiência coronariana);
- SUDEP provável: preenche critérios para SUDEP, porém o exame *post-mortem* não foi realizado;
- SUDEP possível: SUDEP não pode ser excluída, mas faltam dados da circunstância do óbito e exame *post-mortem* não realizado;
- Quase SUDEP: paciente com epilepsia, que após parada cardiorrespiratória (PCR), recebe manobras de ressuscitação e sobrevive; e exames investigativos não encontram uma causa plausível.

Apesar de todos os esforços da ciência em estudar e divulgar esta entidade, ela ainda é relativamente desconhecida entre médicos e pacientes. Em um recente estudo, apenas 56% de médicos pediatras sabiam do risco aumentado de morte súbita entre PCE (DONNER, 2013).

### 1.2.2. Dados Epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos a respeito de SUDEP são na grande maioria heterogêneos em suas metodologias, o que explica a grande variabilidade de achados.

Sua incidência varia conforme o grupo de pacientes que é estudado. Em estudos de base comunitária, a incidência média encontrada é de 0,9-2,3/1.000 indivíduos por ano. Por outro lado, em PCE que são acompanhados em centros terciários de atenção à saúde, geralmente cronicamente refratários, a incidência é maior: 1,1-5,9/1.000 indivíduos por ano. Nos pacientes candidatos a cirurgia de epilepsia, ou que mesmo após a cirurgia persistem com crises, a incidência relatada na literatura foi maior ainda: 2,0-9,3/1.000 indivíduos por ano (SEYMOUR et al., 2012; SPERLING et al., 2005; NILSSON et al., 2003; HENNESSY-MJ et al., 1999; DASHEIFF, 1991).

Ficker e colaboradores (1998), conduziram em Rochester (Estados Unidos da América - EUA) um estudo que analisou todos os casos de SUDEP na população entre 20 e 40 anos de idade. A incidência encontrada foi de 0,35/1.000 pacientes por ano e o risco de morte súbita foi 23,7 vezes maior em PCE que na população em geral (FICKER et al., 1998).

SUDEP é provavelmente a causa mais comum de mortes em epilepsia focal, estimando-se que seja responsável por 7,5 - 17% de todos os óbitos neste grupo de pacientes, sendo considerada a principal causa em pacientes jovens (SCHUELE et al., 2007; NASHEF, 1997). Estima-se que o número de óbitos em decorrência desta condição nos EUA é em torno de 2.000 por ano, e é possível que este valor ainda esteja subestimado (THURMAN, 2013).

### 1.2.3. Fatores de Risco

Muitos fatores de risco foram identificados em estudos de coorte e caso-controles, para a ocorrência desta situação, sendo os principais abaixo listados:

- Presença de crises tônico-clônico generalizadas (LANGAN et al., 2005; WALCZAK et al., 2001; TIMMINGS, 1993).
- Politerapia com medicamentos antiepilépticos (MAEs) (LANGAN et al., 2005; BERAN et al., 2004; WALCZAK et al., 2001).
- Ausência de tratamento (LANGAN et al., 2005).

- Início da Epilepsia em idade jovem (<15 anos) (HITIRIS et al., 2007; NILSSON et al., 1999).
- Tempo de doença maior que 15 anos (WALCZAK et al., 2001).
- Idade entre 20-45 anos (LANGAN et al., 2005).
- Sexo Masculino (TIMMINGS, 1993).
- Crises não controladas (HITIRIS et al., 2007; LANGAN et al., 2005; WALCZAK et al., 2001; MCKEE & BODFISH, 2000; NILSSON et al., 1999).
- Presença de crises noturnas / ocorrência na cama (TERRA et al., 2011)

Embora muitos esforços tenham sido realizados para quantificar o risco real de SUDEP, a capacidade destes fatores de prevenir morte súbita ainda permanece ilusória (GLASSCOCK, 2013).

#### 1.2.4. Mecanismos para SUDEP

A compreensão da maneira como SUDEP ocorre é a chave para a prevenção. Infelizmente ainda não se conhece seus mecanismos de forma exata (MASSEY et al., 2014), sendo os principais: possíveis mecanismos genéticos, celulares e arritmogênicos.

##### 1.2.4.1. Papel da Genética

Vários genes têm sido associados com casos documentados de SUDEP. As mutações que têm sido identificadas conferem um aumento do risco de morte súbita, tais como na forma hereditária da Síndrome do QT-longo (SQTL) e na Síndrome de Dravet.

A SQTL (forma hereditária) é a principal causa de arritmias ventriculares malignas e morte súbita em pacientes jovens com coração normal. Também manifesta-se clinicamente com síncope e tontura. Quase 50% das SQTL são causadas por uma mutação no gene *KCNQ1*, que codifica a subunidade alfa do canal de potássio voltagem-dependente (Kv7.1). Esta mutação atrapalha a corrente de íons de potássio repolarizantes, levando ao prolongamento do potencial de ação, refletido no ECG como prolongamento do intervalo QT (GOLDENBERG & MOSS, 2008).

Uma possível associação causal genética para algumas formas de epilepsia e STQL é levantada, uma vez que a presença de história pessoal ou familiar de epilepsia ou crise epiléptica ou uso de MAE, está

presente em aproximadamente 29% dos pacientes com SQT (JOHNSON et al., 2009).

A Síndrome de Dravet, também sugere a possibilidade de mecanismo genético para SUDEP. Trata-se de uma condição epiléptica grave com início na infância, que tipicamente se manifesta com crises febris no primeiro ano de vida, que evoluem com crises polimórficas de difícil controle. A causa genética desta síndrome em 80% dos casos é uma mutação no gene *SCN1A*, que codifica uma subunidade do canal de sódio voltagem dependente (Nav1.1). Este gene é expresso tanto no cérebro, quanto no coração, com papel importante para função normal de ambos órgãos (MASSEY et al., 2014). Em média, um em cada dois destes pacientes sofrem morte súbita (SAKAUCHI et al., 2011).

#### 1.2.4.2. Mecanismos Celulares

Recentemente mecanismos neurofisiológicos celulares, especialmente envolvendo serotonina (5-HT) e adenosina têm sido levantados como contribuintes para SUDEP.

A 5-HT é um neurotransmissor encontrado no núcleo da *raphe* e núcleos relacionados, que apresenta diversas funções no encéfalo, dentre elas parte do estímulo neural da respiração. Em pacientes com crises focais refratárias o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina foi capaz de reduzir a hipoxemia durante o período ictal (BATEMAN et al., 2010). Um estudo em ratos DBA/2, com expressões aberrantes de receptores de 5-HT no tronco cerebral, o uso de fluoxetina preveniu a parada respiratória pós-ictal (UTESHEV et al., 2010).

Outra entidade chamada síndrome da morte súbita do lactente (SIDS - *Sudden infant death syndrome*), acomete crianças com menos de um ano e compartilha muitas semelhanças com SUDEP como ausência de achados no exame de autópsia, maior ocorrência durante o sono e diagnóstico de exclusão. Assim como SUDEP, pensa-se que SIDS tenha na sua fisiopatologia disfunção cardiorrespiratória, e mais recentemente disfunção serotoninérgica tem sido descrita: redução de receptores e/ou redução dos níveis de serotonina (KINNEY et al., 2009). Estes dados sugerem que disfunção do sistema serotoninérgico poderia explicar susceptibilidade para SUDEP.

Da mesma forma que a serotonina, é possível que adenosina possa exercer algum papel sobre SUDEP. Trata-se de um modulador inibitório da atividade neuronal, com expressão em todo SNC. Durante crises epiléticas há uma elevação dos seus níveis no tecido encefálico com consequente supressão da atividade ictal. Todavia, sua elevação no

tronco encefálico (TE) induz depressão respiratória. Assim se existir aumento extracelular no TE, isto poderia contribuir para hipoventilação, apneia e hipoxemia no período pós-ictal. Uma condição vista geralmente em prematuros, a síndrome de apneia neonatal cursa com instabilidade ventilatória, corroborando esta hipótese; uma vez que responde bem a antagonistas da adenosina, como a cafeína (STOKOWSKI, 2005).

Apesar destas informações, faltam dados na literatura médica que indiquem o uso de inibidores seletivos da recepção de serotonina ou antagonistas da adenosina na prevenção de SUDEP.

#### 1.2.4.3. Mecanismos Arritmogênicos

Sintomas autonômicos, como gastrointestinais e cardiovasculares, são comuns durante crises epilépticas focais, especialmente as epilepsias do lobo temporal, indicando um envolvimento precoce dos centros encefálicos autonômicos durante a mesma (DELAMONT & WALKER, 2011).

Muito embora a literatura trate simplesmente como “alterações autonômicas”, estas alterações são mais amplas do que parecem. O sistema nervoso autonômico é uma complexa rede distribuída em todo neuroeixo (figura 1). Estas áreas se estendem desde o córtex incluindo a ínsula, giro do cíngulo anterior, amígdalas, regiões pré-frontais ventromediais, hipotálamo, substância negra peri-aquedutal e núcleos dispersos na substância branca do tronco cerebral, especialmente no bulbo. O núcleo do trato solitário, localizado no bulbo dorsomedial, recebe aferências viscerais incluindo barorreceptores, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares e gastrointestinais. O núcleo ambíguo é um dos principais centros efetores do SNA, com alças para o nó AV e nó sino-atrial (DELAMONT & WALKER, 2011).

A frequência cardíaca (FC) tem sido o parâmetro clínico mais frequentemente utilizado para inferir alterações no sistema nervoso autonômico (DELAMONT & WALKER, 2011; EGGLESTON et al., 2014). Taquicardia é descrita durante crises epilépticas, mesmo naquelas em que não ocorre generalização. Uma metanálise de 34 trabalhos que descreveu alterações na FC em pacientes monitorizados em unidades de videoeletrencefalograma (VEEG) mostrou que mesmo em crises subclínicas a frequência de taquicardia variou de 4% a 41%. Em crises parciais (com ou sem generalização) a frequência de taquicardia variou de 32,9% a 100% e naquelas classificadas como generalizadas a



frequência de taquicardia encontrada foi de 48% a 100% (EGGLESTON et al., 2014).

Crises oriundas dos lobos temporal e frontal estão mais fortemente associados com alterações na FC, provavelmente pela proximidade e propagação da crise para neurônios simpáticos de primeira ordem. Embora em trabalhos com animais a ínsula direita tenha sido associada com taquicardia e a esquerda com bradicardia, esta relação de lateralidade em humanos é controversa, especialmente quando observa-se o fenômeno ictal (EGGLESTON et al., 2014; OPPENHEIMER, 2006; OPPENHEIMER et al., 1992).

Além das alterações da FC acima descritas, também observa-se durante o período ictal, alterações na repolarização ventricular e prolongamento do intervalo QT. Em um estudo com 76 PCE, intervalo QT anormalmente prolongado foi constatado em 4,8% das crises e encurtamento do QT foi visto em 3,8% destas (MOSELEY et al., 2011).

Assim, mecanismos cardíacos subjacentes decorrentes de um desequilíbrio autonômico epiléptico-induzido são considerados em SUDEP. Isso poderia ocorrer em um coração normal sem evidência de anormalidades de condução ou estruturais, bem como em um coração com alterações celulares pré-existentes decorrentes de um regime crônico de sobrecarga simpática induzida por crises (SCHUELE et al., 2007).

De fato, arritmia cardíaca maligna ictal foi um dos mecanismos sugeridos pelo estudo MORTEMUS, publicado em 2013. Este trabalho sistematizou retrospectivamente óbitos registrados dentro das unidades de VEEG, totalizando 29 casos em PCE, sendo: 16 casos de SUDEP (14 noturnos), 9 quase SUDEP e 4 casos de óbitos por outros motivos. Todos os casos foram precedidos uma crise tônico-clônico generalizada (RYVLIN et al., 2013).

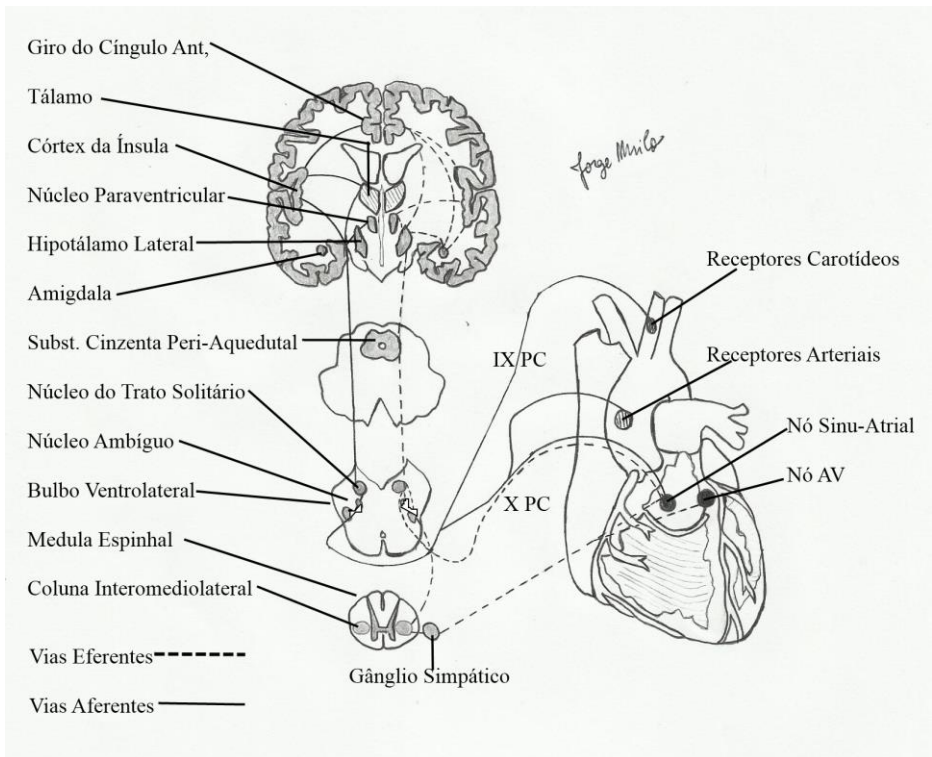


Figura 1. Interação Encéfalo-Coração. Figura mostra as principais vias da interação entre o encéfalo através do sistema nervoso autônomo (SNA) e o coração. Par craniano (PC); atrioventricular (AV).

### 1.3. Eletrocardiografia

A eletrocardiografia constitui um valioso método de investigação clínica, bastante preciso para o diagnóstico de muitas condições patológicas do coração. Sua invenção data de 1903, quando Willem Einthoven (figura 2) através da invenção do galvanômetro, permitiu o registro da atividade elétrica do coração em um gráfico de voltagem *versus* tempo, o que lhe rendeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1924 (“Willem Einthoven - *Nobel Lecture: The String Galvanometer and the Measurement of the Action Currents of the Heart*,” 1924).

O estudo da fisiopatologia cardíaca através do ECG, baseia-se no estudo dos vetores espaciais, resultante de correntes elétricas, que se deslocam de forma tridimensional no campo elétrico do tecido cardíaco.

Assim, os traçados do ECG são as resultantes de uma infinidade de vetores que percorrem o músculo cardíaco, captadas na prática através de eletrodos dispostos de forma padronizada sobre a pele (THALER, 1997; TOCCHIO, 1986).

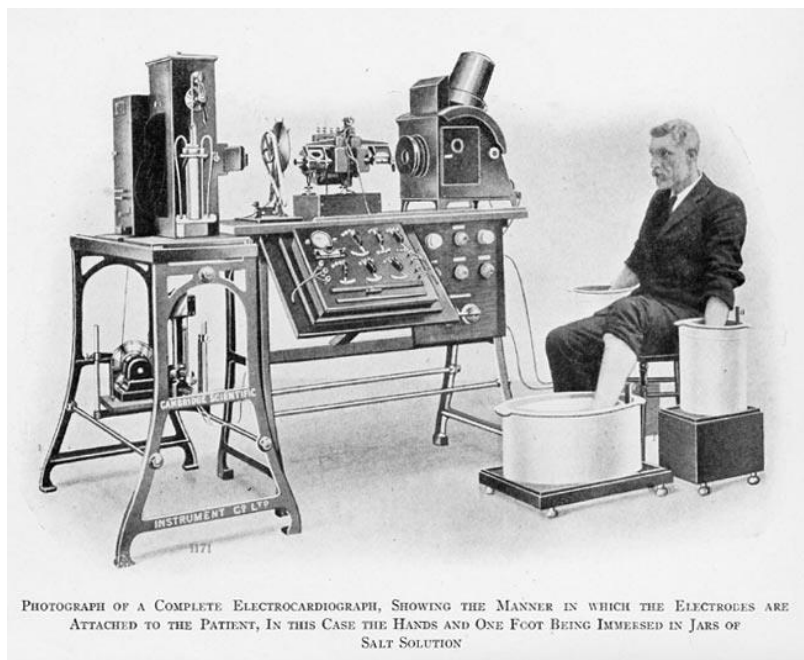


Figura 2. O Eletrocardiograma de Einthoven. Os eletrodos correspondiam a jarras contendo solução condutora, onde se mergulhavam as mãos e um membro inferior. A invenção de Einthoven lhe conferiu o Prêmio Nobel de Medicina em 1924 (“Willem Einthoven - *Nobel Lecture: The String Galvanometer and the Measurement of the Action Currents of the Heart,*” 1924).

As células miocárdicas em repouso apresentam diferença de potencial elétrico através da membrana. Se um microeletrodo de um galvanômetro fosse implantado no interior da célula miocárdica e outro no meio extracelular evidenciar-se-ia uma diferença de voltagem. Em indivíduos normais este valor é de aproximadamente -90 milivolts (mV). Essa diferença de potencial se deve às concentrações iônicas diferentes no interior e exterior da célula, predominando íons de sódio e cálcio no exterior e potássio no meio intracelular (LOPES, 2006).

O ciclo cardíaco (sístoles e diástoles) com contração e relaxamento do miocárdio (ventricular e atrial) se deve diretamente a alterações na diferença de potencial das suas células (potencial de ação). Assim, se reconhecem fases do potencial de ação:

- Fase 0: entrada de íons sódio para o interior da célula;
- Fase 1: o potencial de ação passa rapidamente para 0mV, principalmente em virtude do fechamento dos canais de sódio;
- Fase 2: platô resultante da entrada de íons cálcio para o interior da célula e saída de potássio;
- Fase 3: retorno do potencial intracelular para nível de repouso (-90mV), em decorrência da saída de íons potássio para o meio extracelular;
- Fase 4: fase de repouso ou diástole, quando o perfil iônico é recuperado pela saída de íons sódio e entrada de íons potássio pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  com gasto energético.

Assim, o somatório de todos os potenciais de ação da fase zero das células miocárdicas atriais resulta no registro da onda P no ECG convencional. A fase 2 corresponde ao segmento PR, que sucede à onda P e a fase 3 corresponde a onda Ta, ou seja, a repolarização atrial, que em condições normais não é registrada no ECG, pois é suprimida pelo complexo QRS. Por outro lado, o somatório de todos os potenciais da fase zero das células miocárdicas ventriculares resultam no registro do complexo QRS no ECG. A fase 2 representa o segmento ST e a fase 3 é representada pela onda T (figura 3) (LOPES, 2006; THALER, 1997; TOCCHIO, 1986).

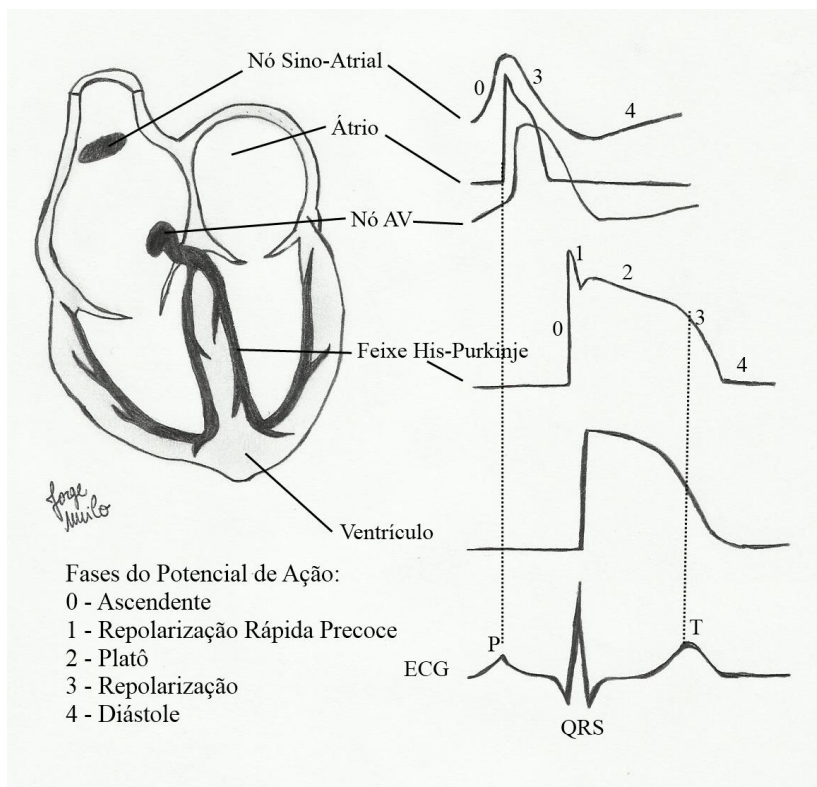


Figura 3. Potenciais de Ação Cardíaco. A figura mostra as fases do potencial de ação cardíaco e sua respectiva correlação eletrocardiográfica. Atrioventricular (AV); eletrocardiograma (ECG).

As chamadas derivações eletrocardiográficas, idealizadas por Einthoven, registram estes potenciais de ação de diferentes eletrodos exploradores. A figura 4 resume como é realizada a montagem dos eletrodos e como é realizado o registro de cada derivação.

São chamadas derivações bipolares dos membros: D1, D2 e D3, e registram a diferença de potencial entre dois pontos no plano frontal do corpo. As derivações unipolares dos membros são designadas aVR, aVL e aVF e são obtidas conectando-se, conforme exemplificado na figura 4, pela diferença de potencial entre um membro (por exemplo: aVR – membro superior direito) e a média do potencial de ação dos outros dois. Já nas derivações unipolares precordiais, os eletrodos exploradores são colocados nos seis pontos padronizados, comparando-

se cada resultante deles com a média dos eletrodos dos membros (LOPES, 2006; TOCCHIO, 1986).

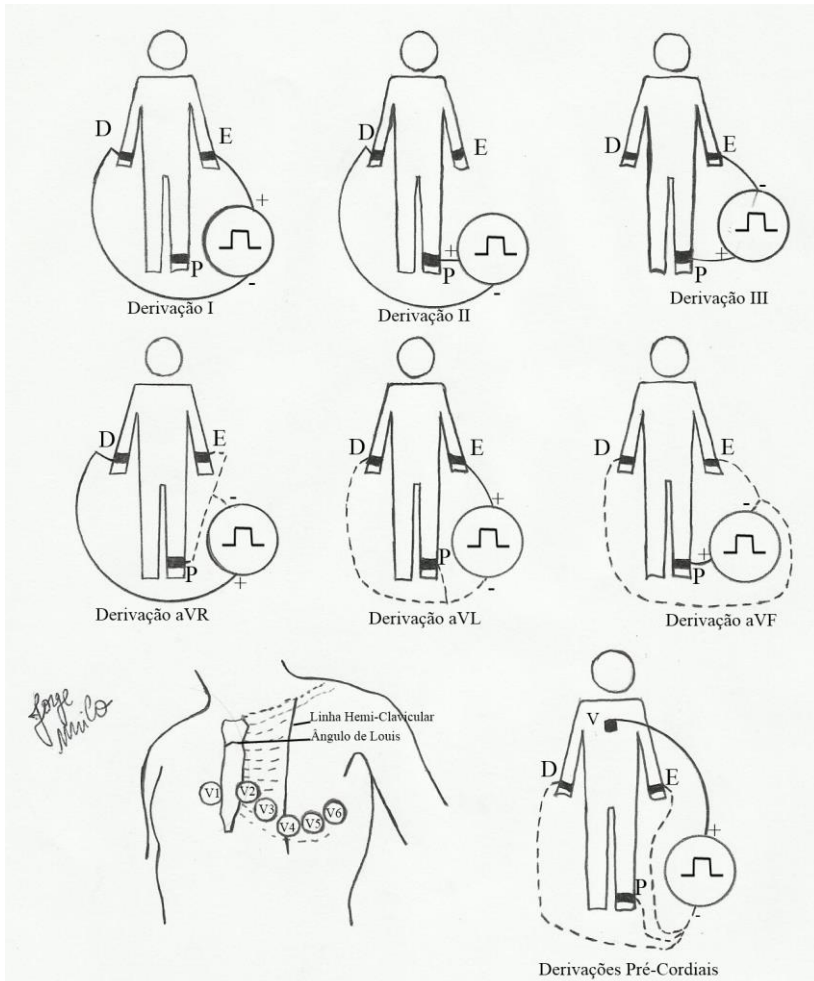


Figura 4. As Derivações Eletrocardiográficas. As imagens acima representam o modo como é obtida a resultante de cada derivação eletrocardiográfica. As seis derivações precordiais (V1 a V6) são obtidas através da diferença de potencial aferida entre a média dos membros e cada uma das localizações padronizadas sobre o tórax.

No eletrocardiograma normal encontram-se os elementos abaixo descritos. A figura 5 esquematiza estes principais parâmetros (GOLDENBERG et al., 2006; LOPES, 2006; PORTO, 2005; THALER, 1997; SWARTZ, 1988).

- Onda P: representa a despolarização atrial e precede o complexo QRS. Normalmente é positiva nas derivações DI, DII, aVF, V4 e V6. É considerada normal uma amplitude de 2,5mm e uma duração variando entre 0,06 a 0,10 segundo aferidas em D2.
- Intervalo PR: mede o tempo que o impulso leva do nó sinoatrial até o nó atrioventricular. Tem duração estabelecida como normal entre 0,12 a 0,20 segundo. No ECG é representado pelo segmento correspondente ao início da onda P ao início do complexo QRS.
- Complexo QRS: representa a despolarização dos ventrículos. A primeira deflexão negativa denomina-se onda Q; a primeira deflexão positiva chama-se onda R e toda deflexão negativa após a onda R chama-se onda S. Amplitudes inferiores a 10mm em todas as derivações (baixa voltagem) podem representar derrame pericárdico, mixedema ou doença pulmonar. A duração normal do complexo QRS varia de 0,06 a 0,11 segundo. Seu prolongamento reflete bloqueios de ramos condutores nos ventrículos, traduzindo assim lesão ou disfunção nesta estrutura.
- Intervalo QT: é a medida da duração do período de despolarização e repolarização ventricular, sendo representado eletrocardiograficamente pelo início do complexo QRS e final da onda T. Este intervalo depende do tempo entre um batimento e outro, ou seja, é dependente da frequência cardíaca; em paciente mais taquicárdicos este intervalo naturalmente torna-se mais curto, e vice-versa. Assim, o intervalo QT necessita correção conforme a frequência cardíaca. Existem alguns métodos propostos para correção, tentando padronizar o intervalo QT independente da FC. A fórmula de Bazett é a mais comumente utilizada na literatura médica e prática clínica. No entanto parece superestimar a correção para FC maiores que 100 e subestimar para valores de frequência cardíaca menores que 60. Métodos lineares parecem

uniformizar melhor o intervalo QT quando a FC está fora da faixa considerada normal (60-100 bpm). Não há consenso sobre o melhor método para correção do intervalo QT.

- Onda T: representa o período de repolarização dos ventrículos. Apresenta amplitude não ultrapassando 10 mm nas derivações precordiais, onde habitualmente é positiva.

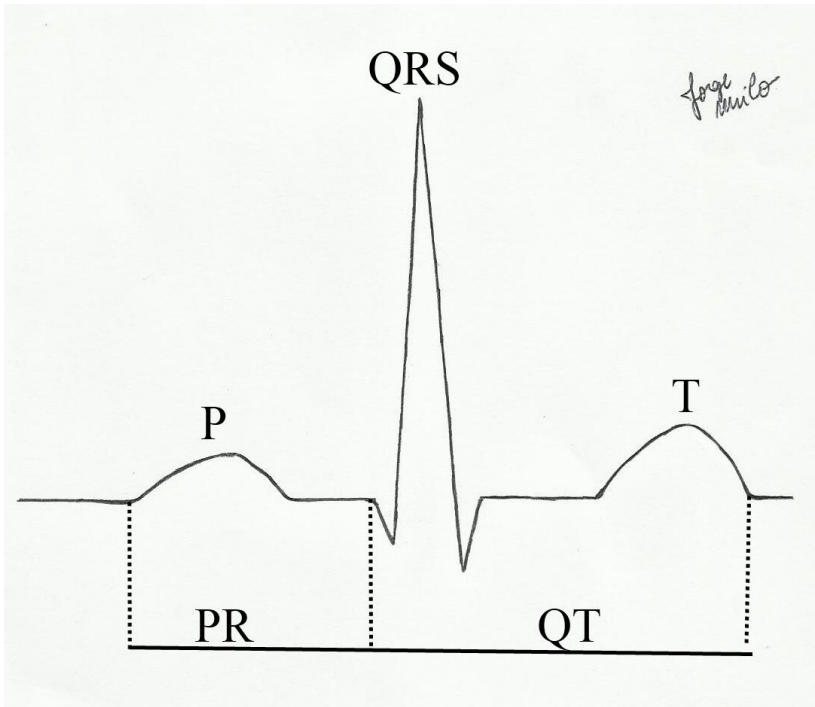


Figura 5. Representação Gráfica do ECG. Intervalo PR representa despolarização dos átrios, visto no eletrocardiograma (ECG) pelo segmento entre início da onda P e início do complexo QRS; intervalo QT representa despolarização e repolarização dos ventrículos, visto no ECG pelo início do complexo QRS e final da onda T.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

a) Identificar alterações eletrocardiográficas nos PCE.

### **2.2. Objetivos Específicos**

a) Identificar diferenças eletrocardiográficas entre PCE e controles.

b) Identificar associações entre possíveis alterações eletrocardiográficas e dados clínicos e terapêuticos nos PCE.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Pacientes e Controles

No período de março a julho de 2013, foi conduzido um estudo do tipo observacional, caso-controle. Foram estudados 119 indivíduos, destes 62 possuíam diagnóstico de epilepsia de acordo com os critérios da *ILAE*, apoiados por evidência eletrencefalográfica ou neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio). Estes 62 indivíduos eram acompanhados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), e neste trabalho chamaremos de pacientes.

Indivíduos saudáveis compuseram a população controle, que estiveram em consulta médica de rotina ou com objetivo de receber atestado para frequentar academia, piscina ou admissional para o trabalho; e que tiveram um ECG obtido.

Todos os participantes tinham história e exame clínico geral, cardiológico sem alterações dignas de nota.

Com objetivo de se alcançar a melhor homogeneidade da população em estudo, foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

- Idade: indivíduos com idade menor que 18 anos;
- Farmacológico: foram excluídos indivíduos que estavam em uso de antibióticos, carbonato de lítio, metadona, amiodarona, digitálicos, metilfenidato, beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos e neurolépticos (o uso destes medicamentos pode alterar a repolarização ventricular)(VAN NOORD et al., 2010).
- Indivíduos com marca-passo cardíaco, evidência clínica de qualquer cardiopatia prévia, ou história pregressa de PCR.
- Dados clínicos: presença de febre ou evidência clínica de infecção.

#### 3.2. Eletrocardiogramas (ECGs)

Um ECG de 12 derivações foi realizado em cada um dos participantes, em repouso, e naqueles que tinham diagnóstico de epilepsia foram realizados em período interictal de crise (não apresentaram nenhuma crise no dia da realização do ECG). Foram utilizados papéis milimétricos *Burdick/Spacelabs*, próprios para o referido exame. Em todos os sujeitos utilizou-se a velocidade

padronizada do papel de 25 milímetros/segundo e com uma sensibilidade de 1 milivolt/centímetro.

Todos os ECGs foram avaliados manualmente por um cardiologista, membro da Sociedade Brasileira de Cardiologia, de acordo com as recomendações da *AHA/ACCF/HRS Recommendations for Standardization and Interpretations of the Electrocardiogram* (RAUTAHARJU et al., 2009; SURAWICZ et al., 2009; KLIGFIELD et al., 2007; MASON et al., 2007).

As seguintes variáveis foram estudadas: eixo cardíaco em graus; intervalo RR (tempo em segundos entre duas sucessivas ondas R); duração da onda P (tempo em segundos do início até o final da onda P); duração do intervalo PR (tempo em segundos entre o início da onda P e o início do complexo QRS); duração do complexo QRS (tempo em segundos do início do complexo QRS até o ponto J); intervalo QT (tempo em segundos entre o início do complexo QRS até o final da onda T, definida como retorno a linha isoeétrica) – o intervalo QT varia de acordo com a FC, portanto foram corrigidos conforme os métodos de Bazett ( $QTc \text{ Bazett} = QT/\sqrt{RR}$ ) e Framingham ( $QTc \text{ Framingham} = QT + 0,154 \times (1 - RR)$ ). Foram demonstradas as médias das 12 derivações para cada QTc. Também foram avaliados: dispersão do intervalo QT corrigido (QTd) (diferença entre o maior e menor valor do QTc, nas 12 derivações, para cada participante). Foi considerada dispersão patológica do QT quando esta diferença foi maior que 50 milissegundos (ms) (SURGES et al., 2010; RAUTAHARJU et al., 2009; SURAWICZ et al., 2009).

A presença ou ausência de achados anormais nos ECGs também foram descritas: bloqueios completos ou incompletos dos ramos direito ou esquerdo, onda delta (envolvida na Síndrome de Wolf-Parkinson-White), sinais eletrocardiográficos de sobrecarga de átrios esquerdo (SAE) e direito (SAD), sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular direita (HVD) ou esquerda (HVE), bloqueio atrioventricular (BAV), onda Q patológica, onda T isquêmica e repolarização precoce.

### **3.3. Medicamentos Antiepilépticos (MAEs) e Características da Epilepsia**

Os pacientes foram classificados de acordo com os MAEs prescritos, dosagem e quantidade. Todas as doses diárias dos MAEs foram padronizadas conforme a razão *prescribed daily dose to defined daily dose* (PDD/DDD). DDD é considerada a média da dose diária efetiva, para dada indicação, e seus valores são fornecidos pela

Organização Mundial de Saúde e pelo Conselho Nórdico de Medicamentos (LAMMERS, 1995). E PDD representa a dose prescrita para cada MAE. A tabela 1 fornece os valores de equivalência de MAEs. Neste trabalho, quando o paciente estava em uso de mais de um MAE, o valor final da PDD/DDD foi a resultante da soma de cada MAE. Exemplificando, paciente em uso de 600 mg de carbamazepina, terá seu PDD/DDD resultando em 0,6 (PDD=600 e DDD=1000).

**Tabela 1. Dose diária definida (DDD) dos MAE**

MAE	DDD (mg/dia)
CBZ	1000
CLB	20
CNZ	8
PHT	300
PB	100
LTG	300
VGB	2000
OXC	1000
TPM	300
VPA	1500
GBP	1800

Medicamentos antiepiléticos (MAEs): carbamazepina (CBZ); clobazam (CLB); clonazepam (CNZ); fenitoína (PHT); fenobarbital (PB); lamotrigina (LTG); vagabatrina (VGB); oxcarbazepina (OXC); topiramato (TPM); ácido valpróico (VPA); gabapentina (GBP) (LAMMERS, 1995).

Foi adotada a classificação, terminologia e conceitos da *ILAE*: crise focal (com ou sem comprometimento da consciência), crise generalizada; etiologia: genética, estrutural/metabólica e desconhecida (BERG & SCHEFFER, 2011). A quantificação de crises epiléticas foi considerada a média mensal dos três meses imediatamente anteriores a data de realização do ECG (tanto para crises focais, generalizadas e aquelas focais com generalização secundária). Este dado foi consultado pelo pesquisador diretamente no prontuário médico do paciente e/ou diário de crises. Utilizou-se um instrumento de coleta destes dados conforme anexo A.

### **3.4. Análise Estatística**

Os dados coletados foram armazenados e analisados no software *SPSS for Windows, Standard Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*. Após análise descritiva das variáveis sócio-demográficas, foram realizados testes estatísticos para análise das variáveis numéricas paramétricas ou não-paramétricas, para a determinação de potenciais associações significantes. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### **3.5 Aspectos Éticos**

O estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque (“*WMA Declaration of Helsinki*,” 2013), Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina (CFM, 2010), com a aprovação do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da UFSC sob o protocolo de número 2007/13 (17/10/2011). Todos os participantes tiveram sua identidade mantida em sigilo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. A opção por não participar do estudo não trouxe prejuízo à assistência recebida.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Pareamentos

Um total de 62 pacientes e 57 controles foram incluídos. Ambos os grupos foram pareados de acordo com idade, sexo e índice de massa corporal (tabela 2).

**Tabela 2. Pareamento de Controles e Pacientes**

	Pacientes (N=62)	Controles (N=57)	<i>p</i>
Idade <sup>a</sup> (média ± DP)	39,58 ± 14,60	43,75±10,50	0,075 <sup>b</sup>
Sexo	35 F	40 F	0,121 <sup>c</sup>
IMC <sup>a</sup> (média ± DP)	26,49 ± 5,16	25,33 ± 3,67	0,182 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Distribuição normal conforme *Kolmogorov-Smirnov test*

<sup>b</sup> *Student's t test*

<sup>c</sup> *Pearson Chi-Square*

F = feminino

### 4.2. Características da Epilepsia

O tempo médio da epilepsia neste grupo de pacientes foi de 22,02 ± 14,96 anos. A frequência de crises epilépticas, apresentada na tabela 3, foi calculada com base na média mensal de crises dos últimos três meses. O número de pacientes que não apresentou nenhuma crise nos últimos três meses foi 19 (30,6%). A maior parte dos PCE apresentava epilepsia focal sintomática (90,3% - N=56), os demais, epilepsia generalizada idiopática (9,7% - N=6). A maioria dos PCE apresentavam epilepsia do lobo temporal (gráfico 1). As principais causas de epilepsia no grupo estudado estão expressas no gráfico 2.

**Tabela 3. Frequência de Crises**

Classificação Semiológica da Crise	Frequência Mensal*
Crises focais (com ou sem comprometimento da consciência)	4,33 ± 16,03
Crises focais com generalização secundária	0,87 ± 3,13
Crises generalizadas	0,62 ± 3,85
Total de Crises (Focais e Generalizadas)	5,83 ± 17,05

\*média mensal dos últimos três meses anteriores a realização do ECG

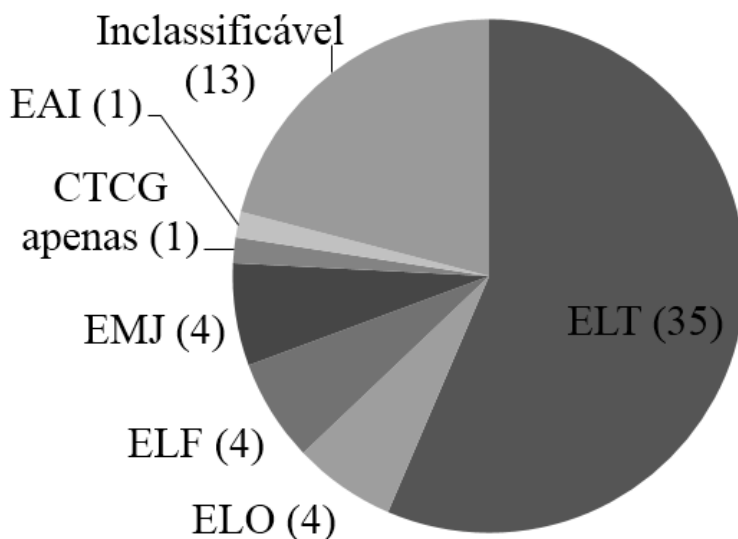


Gráfico 1. Frequência das síndromes epiléticas especificadas. Epilepsia do lobo temporal (ELT); epilepsia do lobo occipital (ELO); epilepsia do lobo frontal (ELF); epilepsia mioclônica juvenil (EMJ); Crise tônico-clônico generalizada apenas (CTCG apenas); epilepsia ausência da infância (EAI).

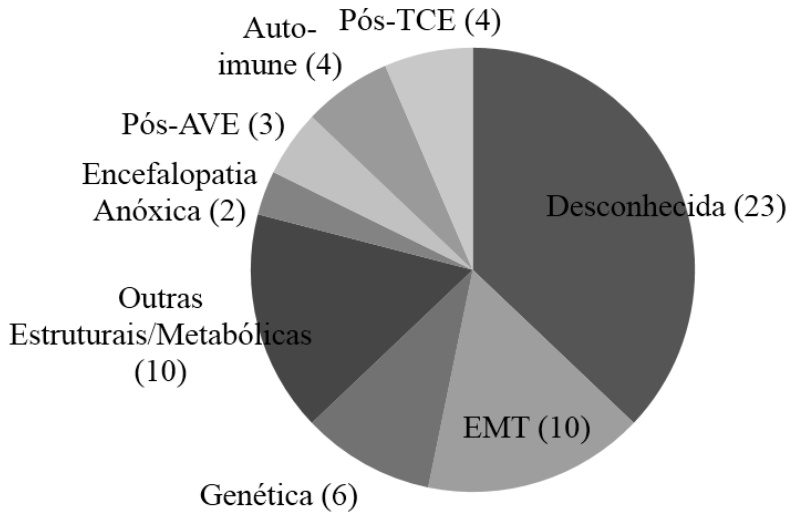


Gráfico 2. Etiologias da Epilepsia. Gráfico em pizza acima mostra as causas de epilepsia no grupo estudado. Esclerose mesial temporal (EMT) (EMT-esquerda=5; EMT-direita=2; EMT-bilateral=3); traumatismo crânio-encefálico (TCE); acidente vascular encefálico (AVE);

### 4.3. Terapêutica Farmacológica

A tabela 4 estratifica o número de MAEs prescritos. O gráfico 3 demonstra o número de pacientes que utiliza cada MAE encontrado neste estudo. Carbamazepina foi o MAE mais comumente utilizado na população de pacientes estudados, seguido por ácido valpróico.

O valor médio do PDD/DDD para os 62 pacientes foi de  $1,60 \pm 1,08$ . Como esperado, entre os pacientes, quanto maior o número de MAEs prescritos, maior também foi a razão PDD/DDD (correlação de Pearson com  $p < 0,0001$ ).



**Tabela 4. Número de MAEs Utilizados**

	Pacientes (N=62)
Nenhum MAE	1
Um MAE	34
Dois MAEs	20
Três MAEs	7

Medicamento Antiepiléptico (MAE)

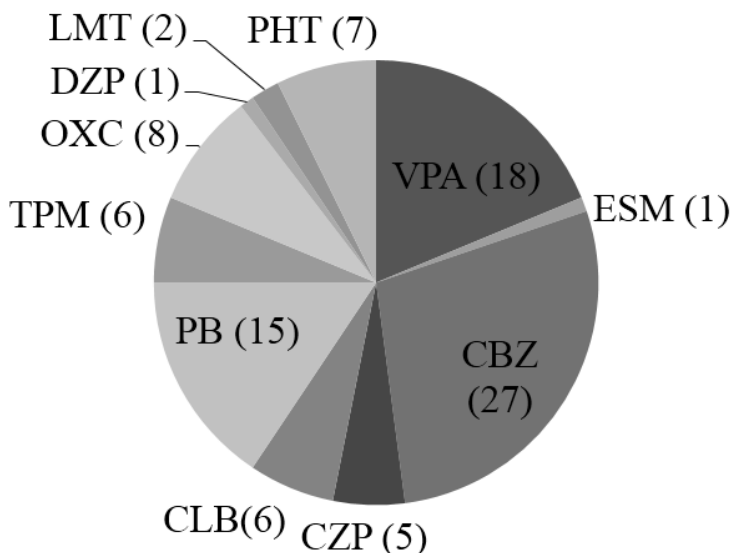


Gráfico 3. MAEs Especificados. Carbamazepina (CBZ) foi o medicamento antiepiléptico (MAE) mais prescrito, seguido por, ácido valpróico (VPA), fenobarbital (PB), oxcarbazepina (OXC), fenitoína (PHT), clobazam (CLB), topiramato (TPM), clonazepam (CZP), lamotrigina (LTM), e etossuximida (ESM) e diazepam (DZP).

#### 4.4. Achados Eletrocardiográficos

A tabela 5 resume os achados eletrocardiográficos de controles e pacientes. Enquanto não houve diferença entre frequência cardíaca (FC), intervalo RR e intervalo QRS, observamos onda P com tempo de duração significativamente maior nos pacientes, bem como intervalo PR e intervalos QTc maiores neste grupo. A tabela 6 resume os principais achados eletrocardiográficos anormais de pacientes e controles. Estes achados foram mais comuns em pacientes e encontrou-se significância estatística para sobrecarga do átrio esquerdo que predominou em PCE.

**Tabela 5. Achados Eletrocardiográficos em Pacientes e Controles**

	Pacientes (N=62)	Controles (N=57)	<i>p</i>
FC (bpm)	72 ± 14,3	75 ± 12,4	0,21 <sup>a</sup>
Intervalo RR (ms)	862,4 ± 158,29	820,9 ± 144,11	0,14 <sup>a</sup>
Onda P (ms)	94,7 ± 12,24	85,8 ± 10,51	< 0,0001 <sup>a*</sup>
Intervalo PR (ms)	157,7 ± 23,98	146,7 ± 22,94	0,01 <sup>a*</sup>
Intervalo QRS (ms)	82,3 ± 14,19	79,8 ± 16,64	0,39 <sup>a</sup>
Eixo QRS (graus)	41,05 ± 32,83	38,84 ± 40,59	0,36 <sup>a</sup>
QTc (Bazett) (ms) <sup>b</sup>	404,17 ± 23,03	392,97 ± 21,22	0,007 <sup>a*</sup>
QTc (Bazett) (ms) <sup>c</sup>	406,8 ± 20,7 (N=50)	394,30 ± 19,7 (N=48)	<0,001 <sup>a*</sup>
QTc (Framingham)(ms) <sup>b</sup>	394,23 ± 18,35	382,26 ± 18,66	0,001 <sup>a*</sup>
QTd (Bazett) (ms)	57,41 ± 26,17	42,10 ± 15,32	<0,001 <sup>a*</sup>
QTd (Framingham)(ms)	51,93 ± 24,01	37,19 ± 14,48	<0,001 <sup>a*</sup>
QTd Patológica (Bazett) (N)	30	10	<0,001 <sup>d*</sup>
QTd Patológica (Framingham) (N)	25	9	0,003 <sup>d*</sup>
QTd Patológica (Bazett e Framingham) (N)	25	8	0,001 <sup>d*</sup>

<sup>a</sup> Teste *t de Student*

<sup>b</sup> Média das 12 derivações eletrocardiográficas

<sup>c</sup> Intervalo QTc Bazett somente de indivíduos com FC entre 60 e 100 bpm

<sup>d</sup> *Pearson Chi-Square*

\*Significância estatística com *p* < 0,05

Batimento por minuto (bpm); Dispersão do intervalo QT corrigido (QTd); Frequência cardíaca (FC); Intervalo QT corrigido (QTc); milissegundo (ms).

**Tabela 6. Achados Eletrocardiográficos Anormais**

	Pacientes (N=62)	Controles (N=57)	<i>p</i>
SAE (N)	8	0	0,002 <sup>*a</sup>
SAD (N)	1	0	1,0 <sup>b</sup>
HVE (N)	0	0	-
HVD (N)	0	0	-
BRE (N)	0	1	0,47 <sup>b</sup>
BRD (N)	2	1	1,0 <sup>b</sup>
Bloqueio da Divisão Antero-Superior (N)	1	2	0,60 <sup>b</sup>
Bloqueio da Divisão Pósteroinferior (N)	0	0	-
Bloqueio incompleto ramo direito (N)	9	6	0,51 <sup>c</sup>
BAV (primeiro grau) (N)	3	0	0,24 <sup>b</sup>
Onda Q Patológica (N)	0	0	-
Onda T isquêmica (N)	0	0	-
Onda Delta (N)	0	0	-
SQTL	1	0	1,0 <sup>b</sup>
Repolarização Precoce (N)	6	2	0,27 <sup>b</sup>

Bloqueio atrioventricular (BAV); padrão de hipertrofia do ventrículo direito (HVD); padrão de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE); padrão de sobrecarga do átrio esquerdo (SAE); padrão de sobrecarga do átrio direito (SAD); Síndrome do QT-longo (SQTL)

<sup>a</sup> *tau* de Kendall

<sup>b</sup> Teste Exato de Fisher

<sup>c</sup> *Pearson Chi-Square*

\*Significância estatística com  $p < 0,05$

#### 4.5. Relações Entre Variáveis Eletrocardiográficas e Características da Epilepsia

A principal correlação encontrada foi entre frequência de crises (em paciente não *seizure-free*) (N=43) e FC (gráfico 4). Não se obteve significância estatística, porém tendência fraca para esta correlação ( $p = 0,082$ ) ( $r = 0,27$ ).

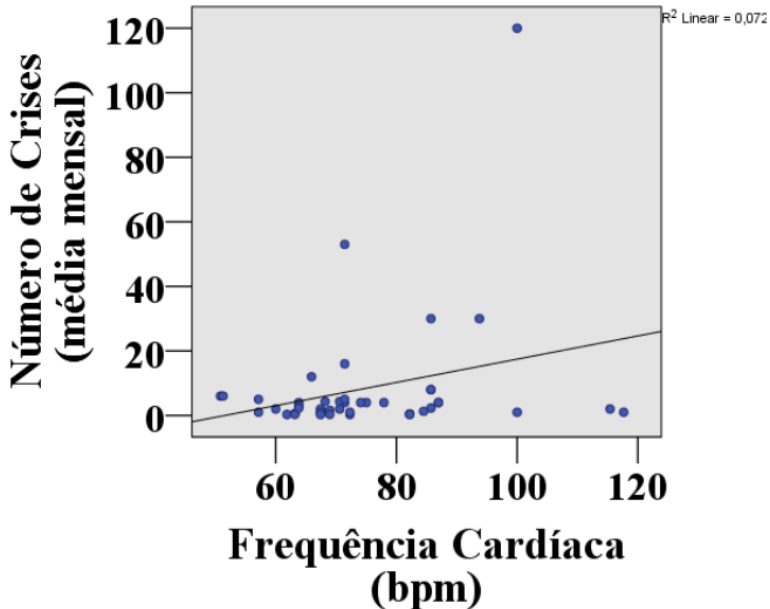


Gráfico 4. Correlação entre FC e Frequência de Crises. Gráfico mostra tendência ( $p=0,08$ ) ( $r=0,27$ ) para correlação positiva entre frequência cardíaca (FC) e frequência de crises em pacientes não *seizure-free* (N=43). Batimentos por minuto (bpm).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre demais achados eletrocardiográficos analisados e frequência de crises epiléticas (mesmo quando analisadas separadamente crises focais, generalizadas), síndrome epilética, tempo de doença e etiologia.

#### 4.6. Relações Entre as Variáveis Eletrocardiográficas e MAEs

Houve uma correlação positiva, estatisticamente significativa entre número de MAEs e frequência cardíaca (FC) ( $p < 0,001$ ) ( $r = 0,44$ ), bem como quando observada a relação PPD/DDD e FC ( $p = 0,02$ ); vide gráficos 5 e 6, respectivamente.

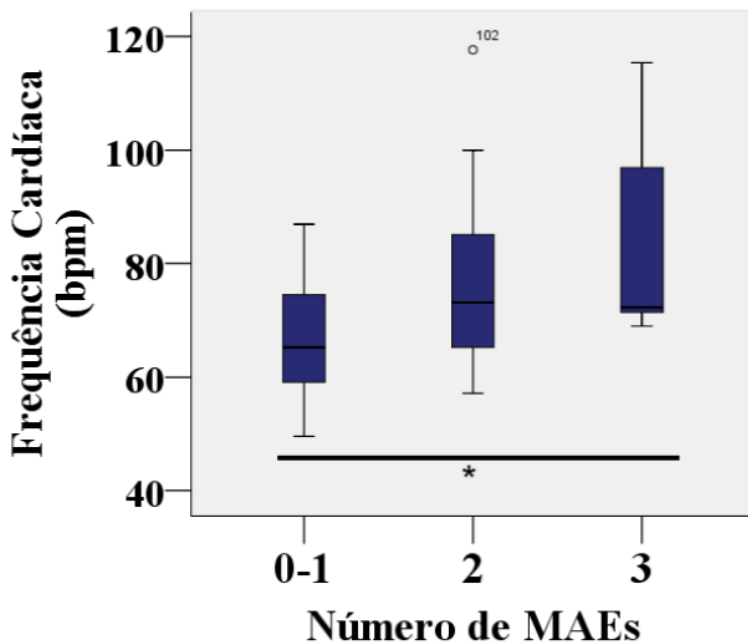


Gráfico 5. Correlação entre FC e MAEs. Gráfico mostra correlação positiva, estatisticamente significativa entre frequência cardíaca (FC) e número de MAEs ( $*p < 0,001$ ) ( $r = 0,44$ ) (N=62 pacientes com epilepsia). Batimentos por minuto (bpm). Medicamentos antiepilépticos (MAEs).

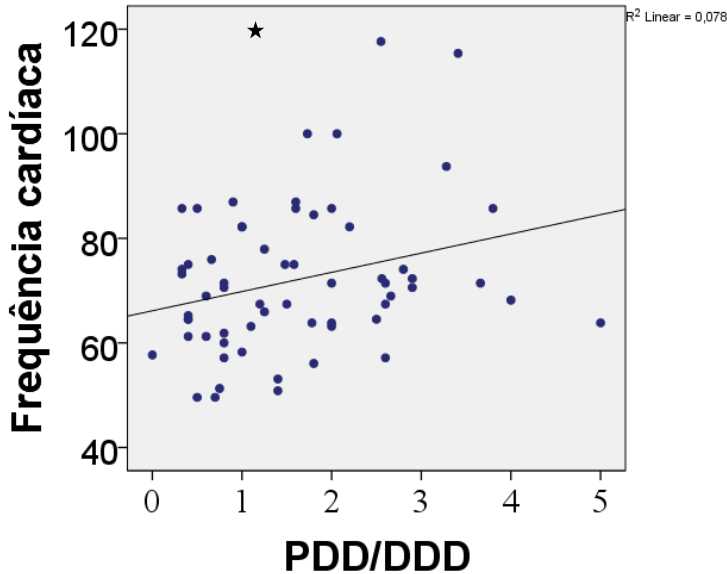


Gráfico 6. Correlação entre FC e PDD/DDD. Gráfico mostra correlação positiva, estatisticamente significativa\* ( $p=0,02$ ) ( $r=0,28$ ) entre frequência cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm) e *prescribed daily dose to defined daily dose* (PDD/DDD) em 62 pacientes com epilepsia.

O gráfico 7, a seguir, representa a correlação entre duração do intervalo QT corrigido pelo método de Bazzett (QTc Bazzett) expresso em segundos e número de MAEs. Esta correlação foi positiva e estatisticamente significativa quando avaliados todos os pacientes, porém quando analisados PCE somente com FC normal a significância estatística foi perdida (gráfico 8). Bem como, não houve correlação entre intervalo QTc Framingham e número de MAEs (gráfico 9). A associação entre intervalo QTc e PDD/DDD também não foi encontrada.

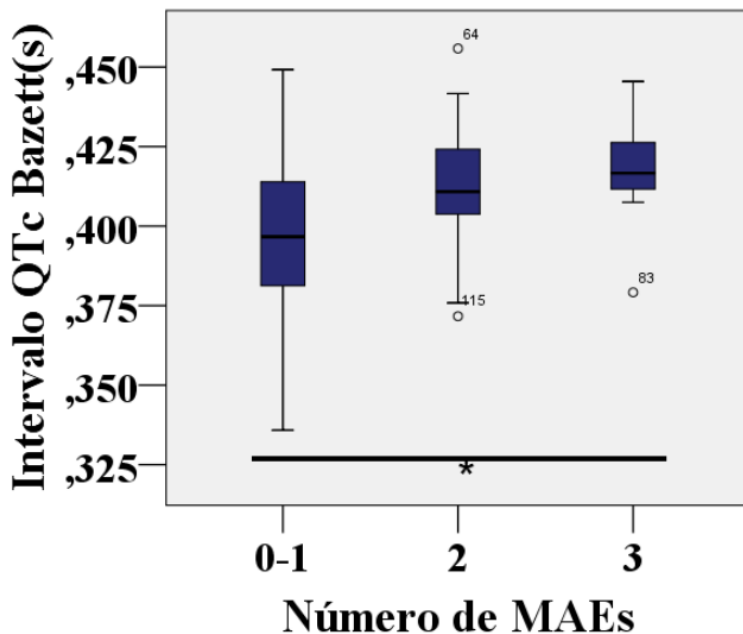


Gráfico 7. Correlação entre QTc Bazett e número de MAEs. Correlação positiva encontrada entre duração do intervalo QT corrigido pelo método de Bazett (QTc Bazett), expresso em segundos (s), e número de medicamentos antiepilépticos (MAEs) prescritos; N=62 pacientes com epilepsia (PCE); \*Significância estatística com  $p=0,005$ ;  $r=0,35$ .

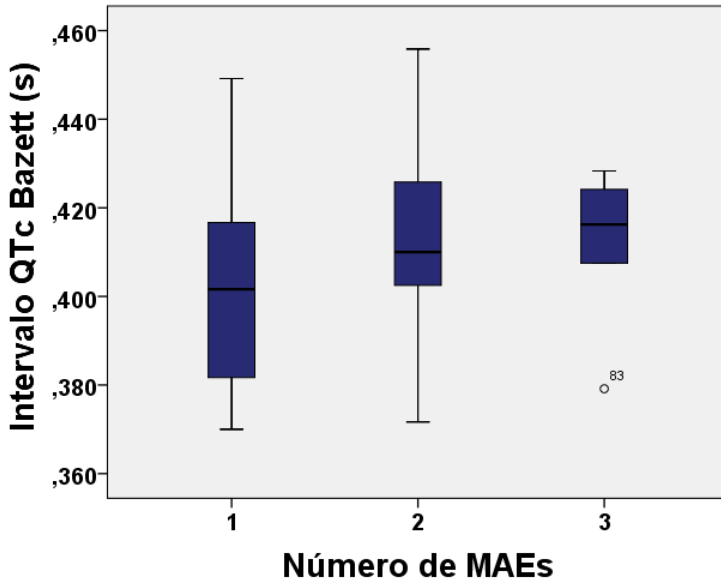


Gráfico 8. Correlação entre QTc Bazett e MAEs em PCE com FC normal. Intervalo QT corrigido pelo método de Bazett (QTc Bazett) expresso em segundos (s) de pacientes com epilepsia (PCE) com frequência cardíaca (FC) entre 60 e 100. A correlação estatística com número de medicamentos antiepilépticos (MAEs) vista anteriormente é perdida quando analisados somente pacientes com epilepsia (PCE)(N=43) com FC normal ( $p=0.18$ ) ( $r=0.19$ ).



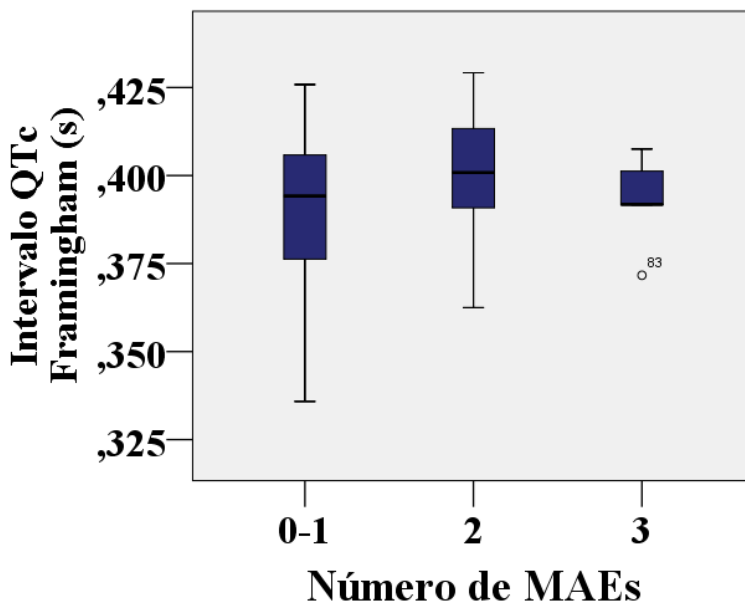


Gráfico 9. QTc Framingham e MAEs. Não houve correlação significativa entre intervalo QT corrigido por Framingham (QTc Framingham), expresso em segundos (s), e número de medicamentos antiepiléticos (MAEs) prescritos; ( $p=0,27$ ); ( $r=0,14$ );  $N=62$  pacientes com epilepsia.

O gráfico 10, a seguir, mostra correlação entre duração do intervalo QRS e número de MAEs prescritos. A correlação positiva mostrou uma tendência para significância estatística ( $p=0,06$ ), embora fraca ( $r=0,23$ ).

As demais análises entre os diversos parâmetros eletrocardiográficos avaliados neste trabalho, em especial aquelas que mostraram diferença comparadas com controles, e variáveis

relacionadas aos medicamentos antiepiléticos não mostraram associação significativa.

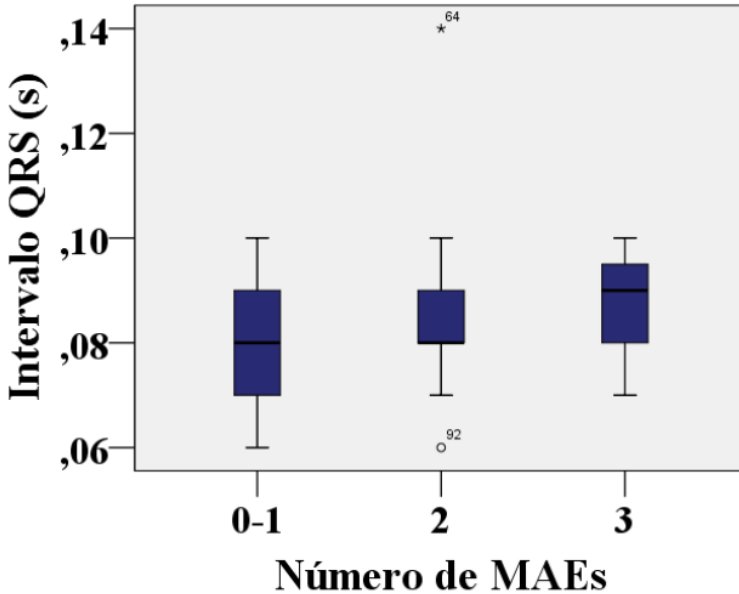


Gráfico 10. Correlação entre Intervalo QRS e Número de MAEs. Gráfico mostra correlação entre duração do intervalo QRS, expresso em segundos (s), e número de medicamentos antiepiléticos (MAEs) prescritos. Houve uma tendência para correlação positiva ( $p=0,06$ ); ( $r=0,23$ );  $N=62$  pacientes com epilepsia.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que existem diferenças eletrocardiográficas relevantes entre PCE e controles. A seguir serão discutidos separadamente estes parâmetros de ECG: onda P, intervalo PR, QTc, QTd, entre outros.

### 5.1. Onda P e Intervalo PR

No presente estudo, encontrou-se uma duração maior tanto da onda P, quanto do intervalo PR, de forma estatisticamente significativa, em PCE quando comparados com controles normais. Além disso três PCE apresentavam bloqueio AV de primeiro grau (intervalo PR maior que 200ms, considerado prolongamento patológico) enquanto nenhum controle apresentou tal alteração. Observou-se também, padrão eletrocardiográfico de sobrecarga do átrio esquerdo (SAE) predominando em PCE, com significância estatística obtida ( $p = 0,002$ ). Não foi encontrada correlação destes parâmetros com número de MAEs ou PDD/DDD.

Krishnan & Krishnamurthy (2013), também mostraram um intervalo PR significativamente mais longo em PCE que em controles e ausência de correlação com MAEs em estudo com metodologia semelhante. De fato existem poucos trabalhos publicados que estudaram intervalo PR de PCE e em sua publicação estes autores afirmaram tratar-se do primeiro estudo que encontrou este resultado.

Com relação ao achado anormal de SAE, a literatura médica é pobre em fornecer esta informação em PCE, possivelmente por falta de busca ativa dos seus critérios. A publicação de Ramadan e colaboradores (2013), em um dos raros trabalhos com ecocardiograma transtorácico em PCE com pelo menos 48 horas livres de crises epiléticas, mostrou que estes pacientes apresentavam um diâmetro do átrio esquerdo significativamente maior que indivíduos saudáveis ( $p < 0,001$ ), corroborando com achado do presente trabalho.

O estudo de Saetre e colaboradores (2009) comparou 60 PCE idosos com diagnóstico recente de epilepsia e realizou ECG antes do início do tratamento com MAEs e após 40 dias do uso de CBZ ou LTG, e não encontrou diferenças na duração do intervalo PR; sugerindo que

os achados eletrocardiográficos atriais não decorrem do uso de MAEs, mas da própria epileptogênese.

A duração da onda P, traduz o período de despolarização e contração dos miocárdios atriais, e o intervalo PR representa toda a fase atrial do ciclo cardíaco incluindo também o período da pausa fisiológica que ocorre no nó AV. Assim estes dois parâmetros representam o registro da atividade elétrica dos átrios. Estas medidas prolongadas refletem um atraso na condução do miocárdio atrial e/ou feixe his-purkinje e/ou no nó AV (THALER, 1997).

Em PCE, as repetidas ativações do SNA durante crises podem levar a lesões dos miócitos e estruturas cardíacas condutoras do impulso elétrico. Esta hipótese justificaria os achados de onda P e intervalo PR mais prolongados. De fato, um pequeno estudo *post-mortem* do tecido cardíaco de PCE que sofreram SUDEP foi capaz de mostrar fibrose intersticial e perivascular nestes pacientes (NATELSON et al., 1998).

Na população em geral, o intervalo PR mais longo associa-se com maior frequência à fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e necessidade de marca-passo, condições que aumentam mortalidade (CHENG et al., 2009). Embora o risco de morte súbita seja maior nas arritmias ventriculares, o conhecimento de alterações cardíacas atriais nos PCE também merece atenção e estudos adicionais.

## 5.2. Intervalo QT

Os resultados encontrados mostraram que PCE apresentaram intervalos QT, QTc Bazett e QTc Framingham, mais longos que controles, de forma estatisticamente significativa. Este trabalho também evidenciou um PCE com prolongamento patológico do QTc, enquanto nenhum controle apresentava esta alteração. Tratava-se de um paciente de 51 anos, com início das crises aos 5 anos de idade, refratário aos MAEs, com diagnóstico confirmado de esclerose mesial temporal à esquerda.

Observou-se também que a politerapia com medicamentos antiepilépticos não associou-se com o aumento do intervalo QTc, quando utilizado o método adequado de correção. A leitura pelo método de Framingham não se mostrou significativa ( $p=0.27$ ) quando comparada com o número de MAEs. Da mesma forma, não observamos correlação entre PDD/DDD e intervalos QTc. O método de correção de Bazett para o intervalo QT, aplica-se em indivíduos com uma FC entre 60-100 bpm. Assim, quando analisados somente PCE com FC dentro

desta faixa de FC (N=50), também não se obteve correlação com número de MAEs ( $p=0,18$ ).

Na literatura médica encontram-se alguns estudos que sugerem que o intervalo QTc mais longo em PCE ocorra por ação da própria epileptogênese. Um estudo em unidade de VEEG, demonstrou prolongamento do intervalo QTc associado com descargas epileptiformes subclínicas, em 6 de 11 pacientes que posteriormente sofreram SUDEP (TAVERNOR et al., 1996). Outro trabalho analisou o intervalo QTc durante a crise (156 crises, registradas em unidades de VEEG), encontrando valores deste parâmetro mais prolongados durante a crise quando comparados com período interictal; além disso o mesmo estudo mostrou que em 21 crises (9 pacientes) o valor deste parâmetro encontrou-se transitoriamente acima dos valores considerados normais (BROTHERSTONE et al., 2010). Da mesma forma, Surges e colaboradores, utilizando metodologia semelhante encontraram um intervalo QTc anormalmente elevado durante as crises em 13% dos PCE estudados (5/38)(SURGES et al., 2010).

Outro trabalho analisou o referido intervalo no período pós-ictal em população pediátrica com epilepsia (ECG dentro de 2 horas após uma crise epiléptica) e encontrou valores maiores que quando realizados no período interictal (KÄNDLER et al., 2005).

Esta medida eletrocardiográfica determina o período de despolarização e repolarização ventricular, sendo representado eletrocardiograficamente pelo início do complexo QRS e final da onda T. Quando prolongada cria um ambiente eletrofisiológico favorável para o desenvolvimento de arritmias, mais especificamente *torsades de points* (TdP) (figura 6), e possivelmente outras taquiarritmias ventriculares. TdP é uma taquiarritmia ventricular polimórfica que facilmente pode degenerar-se para fibrilação ventricular levando a morte súbita, sendo fator de risco para esta condição. TdP quando não evolui para morte súbita apresenta-se clinicamente com perda de consciência e tontura. Assim, um intervalo QT prolongado de forma patológica poderia justificar SUDEP (GOLDENBERG & MOSS, 2008).

Este parâmetro eletrocardiográfico depende do tempo entre um batimento e outro, ou seja, é dependente da FC. Em paciente mais taquicárdicos este intervalo torna-se mais curto, e vice-versa. Assim, o intervalo QT necessita correção conforme a FC, com objetivo de padronizá-lo. Apesar de não existir consenso sobre qual melhor método, algumas considerações devem ser feitas. A fórmula de Bazett é a mais comumente utilizada, tanto na literatura médica como na prática clínica. No entanto parece superestimar a correção para FC maior que 100 e

subestimar para valor de FC menor que 60. A utilização do método de Framingham (um tipo de correção linear) parece uniformizar melhor o intervalo QT quando a FC está fora da faixa considerada normal (60-100 bpm) (GOLDENBERG et al., 2006).



Figura 6. *Torsades de Points*. Imagem ilustra um eletrocardiograma durante episódio de *torsades de points* (HOROWITZ et al., 1981).

No presente trabalho, quando utilizados os métodos de correção adequados, não observou-se correlação entre número de MAEs e o referido parâmetro eletrocardiográfico. Todavia, a discussão se o aumento do QTc em PCE sofra influência dos MAEs seja sempre tema de questionamentos, uma vez que existem relatos que antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, macrolídeos, entre outros medicamentos aumentem QTc (VAN NOORD et al., 2010).

O único estudo até o momento conhecido que avaliou ECG de PCE antes e depois do início da terapêutica com MAEs não encontrou diferenças na duração do QTc pré e pós tratamento. O mesmo estudo quando avaliou nível sérico da CBZ encontrou correlação inversa ao QTc (quanto maior o nível sérico de CBZ, houve uma redução discreta (-0,007ms) da medida do QTc de forma estatisticamente significativa). Ao passo que com LTG este parâmetro não modificou-se significativamente (SAETRE et al., 2009).

Outra publicação, ao comparar CBZ, LMT e GBP, não observou eventos adversos cardíacos atribuídos a estes MAEs (ROWAN et al., 2005).

Admite-se um intervalo QTc patologicamente prolongado quando é maior que 450ms para homens e 460ms para mulheres (MACFARLANE et al., 1998). Embora *Food and Drug Administration* (FDA) em seu *Guidance for industry* sobre intervalo QT/QTc, afirma que não há consenso sobre os limites superiores de normalidade do intervalo QTc (FDA, 2005).

O presente estudo soma-se a literatura médica já existente mostrando que PCE, mesmo no período interictal, apresentam um QTc mais longo que pessoas saudáveis, possivelmente aumentando o risco de SUDEP. Efeito direto de crises epilépticas sobre o SNA cardíaco poderia justificar esta alteração.

### 5.3. Dispersão do Intervalo QT corrigido (QTd)

O presente trabalho também mostrou tanto uma maior QTd (correção por ambos métodos), quanto predominância de QTd patológica em PCE que em indivíduos controles; ambos achados mostraram significância estatística.

Um estudo com 34 crianças com epilepsia mostrou uma média de QTd superior quando comparada com 52 crianças saudáveis. Outra publicação envolvendo PCE, mostrou que 26% de um grupo de 34 pacientes, apresentavam valores de QTd maiores que 50ms (QTd patológico). Assim como no presente trabalho, nestes dois estudos não houve correlação entre QTd e número de MAEs (SURGES et al., 2010; AKALIN et al., 2003).

A QTd é a diferença entre o maior e menor valor do intervalo do QTc dentre as 12 derivações do ECG e reflete diferenças regionais na repolarização miocárdica (DAY et al., 1990). Admite-se uma QTd patológica quando esta diferença é maior que 50ms (MACFARLANE et al., 1998).

Há uma clara tendência de aumento dos valores da QTd em várias doenças cardíacas e tem sido relatadas em insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial e SQTL, além de estar implicada na gênese de arritmias ventriculares e morte súbita (MALIK & BATCHVAROV, 2000).

Grandes estudos prospectivos populacionais avaliaram a QTd como valor preditivo para mortalidade. No estudo *Rotterdam*, QTd foi encontrada como um preditor de mortalidade cardíaca em uma população de 5812 adultos de 55 anos ou mais, seguidos em média por 4 anos (DE BRUYNE et al., 1998). Além deste, outro estudo chamado *Strong Heart Study*, que avaliou 1839 índios americanos seguidos aproximadamente por 4 anos, foi capaz de mostrar um aumento de 34% do risco de mortalidade cardiovascular para cada 17ms aumentados na QTd, e um risco 3,2 vezes maior de mortalidade cardiovascular para aqueles indivíduos com uma QTd maior que 58ms (intervalo de confiança 1.8-5,7) (OKIN et al., 2002).

QTd é mais um parâmetro eletrocardiográfico deste trabalho que corrobora a existência de alterações cardíacas estruturais e/ou micro estruturais em PCE, podendo favorecer SUDEP.

#### 5.4. Frequência Cardíaca

O presente estudo, apesar de não mostrar diferença entre FC de controles e pacientes, mostrou uma tendência fraca ( $p=0,08$ ;  $r=0,27$ ) para correlação positiva entre frequência de crises epiléticas nos pacientes não *seizure-free* (N=43) e FC. A influência dos MAEs e doses dos mesmos (PDD/DDD) foi observada neste aspecto do ECG através de uma correlação positiva e estatisticamente relevante.

A FC tem importância ao se estudar pacientes com maior risco de morte súbita, pois quando mais elevada em repouso, foi considerada fator de risco independente para morte súbita em estudo de base populacional, com aumento linear do risco quanto maiores seus valores (JOUVEN et al., 2001).

O trabalho de Kasarskis e colaboradores (1992) mostrou efeitos diferentes da CBZ sobre a FC, conforme nível sérico. Pacientes que apresentavam nível sérico de CBZ elevados (maior que 23,0 ug/ml) mostravam-se mais taquicárdicos; enquanto aqueles com níveis séricos terapêuticos ou doses habituais, mostravam-se mais bradicárdicos. A publicação de Kasarskis e colaboradores (1992) apesar de observar apenas CBZ, corrobora com os resultados encontrados no presente estudo, sugerindo aumento da FC com aumento da dose de MAEs.

Todavia há controvérsias quando comparados os resultados do presente estudo com outros metodologicamente similares. A politerapia com MAEs não se associou com aumento da FC ou ao contrário, a correlação foi negativa (quanto maior o número de MAEs, menor a FC) (KRISHNAN & KRISHNAMURTHY, 2013; RAMADAN et al., 2013).

Quando observados ECGs de PCE idosos, pré e pós 40 dias do início de CBZ e LTG, a FC também não se alterou de forma significativa, sendo observada redução de 7,7 e 5,2 bpm, respectivamente (SAETRE et al., 2009).

Independente da possível influência dos MAEs, é verdadeiro afirmar que a FC tem sido o parâmetro clínico mais frequentemente utilizado para inferir alterações no SNA (EGGLESTON et al., 2014; DELAMONT & WALKER, 2011). O aumento da FC é descrito durante crises epiléticas, mesmo naquelas em que não ocorre generalização da mesma. Uma metanálise de 34 trabalhos que descreveu



alterações na FC em pacientes monitorizados em unidades de VEEG mostrou que inclusive em crises subclínicas a frequência de taquicardia variou de 4% a 41%. Em crises focais (com ou sem generalização) a taquicardia esteve entre 32,9% a 100% e naquelas classificadas como generalizadas uma FC maior que 100bpm foi vista em 48% a 100% (EGGLESTON et al., 2014).

Embora a FC nos PCE no presente trabalho, teve influência dos MAEs e da epileptogênese mais ativa, seu valor médio não diferiu de indivíduos saudáveis, e esteve dentro dos limites considerados normais na maioria dos indivíduos estudados.

### **5.5. Outros Parâmetros Eletrocardiográficos**

Dentre outros parâmetros eletrocardiográficos, foram mais frequentes no grupo dos PCE que em controles: repolarização precoce, bloqueio incompleto do ramo direito, bloqueio AV de primeiro grau, além da SAE já explanada anteriormente.

Embora estes resultados não atingiram significância estatística, possivelmente isto ocorreria em estudo com número maior de participantes. Destas alterações citadas, a chamada repolarização precoce merece consideração. Trata-se de uma condição até então benigna, que afeta de 1-5% da população em geral, mas que nos últimos anos tem sido associada com maior número de paradas cardíacas devido fibrilação ventricular idiopática (estudo multicêntrico com 206 casos – 31% deles apresentavam este achado eletrocardiográfico)(MIYAZAKI et al., 2010; HAISSAGUERRE et al., 2008).

Apesar de não se observar diferença entre PCE e controles para o parâmetro duração do intervalo QRS, notou-se uma tendência para correlação positiva deste achado com número de MAEs ( $p=0,06$ ). Porém não se encontrou correlação entre este intervalo e PDD/DDD.

Saetre e colaboradores (2009), não encontraram diferença na duração do intervalo QRS pré e pós tratamento com CBZ ou LTG em PCE; bem como quando realizada avaliação conforme nível sérico destes MAEs. Estudos adicionais são necessários para determinar a real influência de MAE no intervalo QRS de PCE.

Estudos realizados em pacientes sem epilepsia (coronariopatas) mostrou aumento do risco absoluto de morte súbita em 1,25% para cada 15ms do aumento do intervalo QRS (ABDELNOOR et al., 2000).

## 5.6. Outras Considerações

Resultados deste trabalho como QTd patológica, padrão de SAE, aumento do intervalo PR e QTc em PCE, sugerem em última análise alterações estruturais e/ou microestruturais do miocárdio. Uma possível explicação para presença destas alterações em PCE seria uma cardiomiopatia induzida pelo estresse da atividade simpática, exacerbada e repetida, em virtude de crises epiléticas. Isto é particularmente visto no ventrículo esquerdo, recebendo a denominação de Síndrome de Takotsubo, condição descrita em pacientes que apresentaram crises tônico-clônicas generalizadas ou estado de mal epilético. Outros fatores envolvidos na fisiopatologia da crise epilética que podem justificar lesão miocárdica seriam apneia, hipoxemia e aumento da demanda de oxigênio pelo coração, favorecendo injúrias (STÖLLBERGER et al., 2011; LEGRIEL et al., 2008).

Mesmo em crises epiléticas não complicadas, há descrição de correlação dos níveis de troponina I, um marcador sérico de lesão miocárdica, com número de crises (HAJSADEGHI et al., 2009).

De fato, um pequeno estudo *post-mortem* do tecido cardíaco de PCE que sofreram SUDEP foi capaz de mostrar fibrose intersticial e perivascular nestes pacientes (NATELSON et al., 1998).

É preciso citar também que no presente estudo os ECGs não foram totalmente isentos de influência de MAEs, especialmente nos parâmetros FC e duração do intervalo QRS.

A politerapia com MAEs é descrita como fator de risco para SUDEP, porém a não aderência ao tratamento é um fator de risco também importante (FAUGHT et al., 2008; LANGAN et al., 2005; BERAN et al., 2004; WALCZAK et al., 2001).

Nilsson e colaboradores (2001), avaliaram 57 casos de SUDEP de uma coorte de 6880 PCE, e apesar de identificarem fatores associados com este desfecho, como politerapia e nível sérico elevado de CBZ, afirmaram que estes dados podem apenas refletir epilepsia grave e refratária.

O presente estudo conseguiu demonstrar um perfil eletrocardiográfico geral diferente em pacientes *versus* controles, com alterações significativas predominando no grupo dos PCE. Isso pode

refletir lesões miocárdicas permanentes nestes PCE uma vez que o ECG foi realizado no período interictal. Embora seja necessário citar limitações deste estudo, como o desconhecimento do *status* hidroeletrólítico de pacientes e controles. Hipocalemia e hipomagnesemia, dentre outros, podem afetar o ECG, especialmente causando prolongando o intervalo QTc. Bem como, o nível sérico dos MAEs poderia fornecer informações ou correlações mais acuradas ao invés da simples conta do número de medicamentos. Também a falta de aquisição de ECG de 24h poderia fornecer mais informações como por exemplo a variabilidade da FC. Este parâmetro tem sido utilizado para aferir a integridade do controle autonômico do coração e casos de SUDEP foram associados à baixa variabilidade da FC (RAUSCHER et al., 2011). Por último, um número de participantes maior tornaria análises estatísticas mais consistentes especialmente quando analisadas variáveis da epilepsia (duração, classificação, entre outros).

De qualquer forma, este trabalho traz dados suficientes para encorajar pesquisas médicas adicionais nesta população, como ecocardiografia, ressonância magnética do coração, bem como ECGs seriados, pois se a hipótese de que a própria epilepsia é lesiva para o coração se esperaria ECGs com mais alterações ao longo do tempo.

Este trabalho também suporta a médicos generalistas e neurologistas solicitar ECG para seus PCE, buscando possíveis anormalidades tratáveis e se possível prevenindo uma das principais causas de óbito nestes pacientes: SUDEP.

## **6. CONCLUSÃO**

O perfil eletrocardiográfico de repouso de PCE é diferente de indivíduos saudáveis. Parâmetros como QTd patológica, intervalo QTc e PR mais longos apontam para alterações cardíacas nesta população e podem participar da patogênese de SUDEP.

## REFERÊNCIAS

ABDELNOOR, M. et al. Duration of preoperative eletrocardiographic QRS complex and the incidence of heart arrest after aorto coronary bypass surgery. **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 34, p. 186–191, 2000.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs**, 2005.

AKALIN, F.; TIRTIR, A.; YILMAZ, Y. Increased QT dispersion in epileptic children. **Acta paediatrica**, v. 92, p. 916–920, 2003.

AURLIEN, D.; TAUBØLL, E.; GJERSTAD, L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy - Increased risk of cardiac death? **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 115, p. 199–203, 2007.

BACON, G. On the modes of the death in epilepsy. **Lancet**, v. 1, p. 555–6, 1868.

BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; ALLEN HAUSER, W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review **Epilepsy Research**, v. 85, p. 31-45, 2009.

BATEMAN, L. M. et al. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, p. 2211–2214, 2010.

BERAN, R. G. et al. Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP) - A cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic **Seizure**, v. 13, p. 523-528, 2004.

BERG, A. T. et al. The epidemiology of epilepsy: Past, present, and future **Neurologic Clinics**, v. 14, p. 383-398, 1996.

BERG, A. T.; SCHEFFER, I. E. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1201-1203, 2011.

BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 2a, p. 199–204, 2004.

BROTHERSTONE, R.; BLACKHALL, B.; MCLELLAN, A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 51, p. 221–232, 2010.

CFM - Conselho Federal de Medicina. **Código de Ética Médica**. 2010. [acesso em: 02 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/integra.asp>.

CHENG, S. et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. **JAMA : the Journal of the American Medical Association**, v. 301, p. 2571–2577, 2009.

DASHEIFF, R. M. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 8, p. 216–222, 1991.

DAY, C. P.; MCCOMB, J. M.; CAMPBELL, R. W. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. **British Heart Journal**, v. 63, p. 342–344, 1990.

DE BRUYNE, M. C. et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. **Circulation**, v. 97, p. 467–472, 1998.

DELAMONT, R. S.; WALKER, M. C. Pre-ictal autonomic changes. **Epilepsy Research**, v. 97, n. 3, p. 267–72, dez. 2011.

DONNER, E. Partners Against Epilepsy Mortality in Epilepsy Conference Summary. **Epilepsy Currents**, v. 13, n. 2, p. 16, 2013.

EGGLESTON, K. S.; OLIN, B. D.; FISHER, R. S. Ictal tachycardia: the head-heart connection. **Seizure**, v. 23, n. 7, p. 496–505, 2014.

FAUGHT, E. et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study. **Neurology**, v. 71, p. 1572–1578, 2008.

- FERNANDES, J. et al. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. **Epilepsia**, v. 33, p. 132, 1992.
- FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.
- GLASSCOCK, E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 172-179, 2013.
- GOLDENBERG, I.; MOSS, A. J. Long QT Syndrome **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 24, p. 2291-2300, 2008.
- GOLDENBERG, I.; MOSS, A. J.; ZAREBA, W. QT interval: how to measure it and what is “normal”. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 17, n. 3, p. 333–336, 2006.
- HAISSAGUERRE, M. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. **New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 2016–2023, 2008.
- HAJSADEGHI, S. et al. Serum levels of cardiac troponin I in patients with uncomplicated epileptic seizure. **Archives of Medical Research**, v. 40, n. 1, p. 24–28, 2009.
- HENNESSY-M.J. et al. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. **Neurology**, v. 53, n. 6, p. 1276-1283, 1999.
- HITIRIS, N. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. **Epilepsy & behavior**, v. 10, p. 138–141, 2007.
- HOROWITZ, L. N. et al. Torsades de pointes: electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. **Circulation**, v. 63, p. 1120–1128, 1981.
- JOHNSON, J. N. et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. **Neurology**, v. 72, n. 3, p. 224-231, 2009.

JOUVEN, X. et al. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. **Cardiovascular Research**, v. 50, n. 2, p. 373–378, 2001.

KÄNDLER, L. et al. Early post-convulsive prolongation of QT time in children. **Acta Paediatrica**, v. 94, p. 1243–1247, 2005.

KLIGFIELD, P. et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology. **Circulation**, v. 115, p. 1306–1324, 2007.

KINNEY, H. C. et al. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. **Annual Review of Pathology**, v. 4, p. 517–550, 2009.

KRISHNAN, V.; KRISHNAMURTHY, K. B. Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 1, p. 240–246, 2013.

LAMMERS, M. W. et al. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assesment. **Epilepsia**, v. 36, n. 5, p. 440–446, 1995.

LANGAN, Y.; NASHEF, L.; SANDER, J. W. Case-control study of SUDEP. **Neurology**, v. 64, p. 1131–1133, 2005.

LEGRIEL, S. et al. Recurrent Takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus. **Neurocritical Care**, v. 9, p. 118–121, 2008.

LIVINGSTON, S. Living with epileptic seizures. **The Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 1, p. 128–137, 1961.

LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, 2006.

RAMADAN, M. et al. Interictal electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with generalized tonic-clonic seizures. **International Heart Journal**, v. 54, n. 3, p. 171–5, 2013.

MACFARLANE, P. W.; MCLAUGHLIN, S. C.; RODGER, J. C. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. **Circulation**, v. 98, p. 2160–2167, 1998.



MALIK, M.; BATCHVAROV, V. N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, p. 1749–1766, 2000.

MASON, J. W. et al. AHA / ACC / HRS Scientific Statement Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part II : Electrocardiography Diagnostic Statement List. **Circulation**, v. 115, p. 1325-1332, 2007.

MASSEY, C. A et al. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 5, p. 271–282, 2014.

MCKEE, J. R.; BODFISH, J. W. Sudden unexpected death in epilepsy in adults with mental retardation. **American Journal of Mental Retardation**, v. 105, p. 229–235, 2000.

MIYAZAKI, S.; SHAH, A. J.; HAÏSSAGUERRE, M. Early repolarization syndrome – a new electrical disorder associated with sudden cardiac death. **Circulation Journal**, v. 74, p. 2039–2044, 2010.

MOSELEY, B. D. et al. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. **Epilepsy Research**, v. 95, n. 3, p. 237–245, 2011.

NASHEF, L. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Terminology and Definitions. **Epilepsia**, v. 38, n. 11, p. S6–S8, 1997.

NASHEF, L. et al. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. **Epilepsia**, v. 53, p. 227-233, 2012.

NATELSON, B. H. et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. **Archives of Neurology**, v. 55, p. 857–860, 1998.

NILSSON, L. et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. **Lancet**, v. 353, p. 888–893, 1999.

NILSSON, L. et al. Antiepileptic Drug Therapy and Its Management in Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Case-Control Study. **Epilepsia**, v. 42, n. 5, p. 667–673, 2001.

NILSSON, L. et al. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. **Epilepsia**, v. 44, p. 575–581, 2003.

OKIN, P. M. et al. Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in American Indians: The strong heart study. **Circulation**, v. 105, p. 714–719, 2002.

OPPENHEIMER, S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: Cortical lateralization and clinical significance. **Clinical Autonomic Research**, v. 16, p. 6-11, 2006.

OPPENHEIMER, S. M. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. **Neurology**, v. 42, p. 1727-1732, 1992.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 5a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2005.

RAUSCHER, G. et al. Sudden unexpected death in epilepsy associated with progressive deterioration in heart rate variability. **Epilepsy & Behavior**, v. 21, n. 1, p. 103–105, 2011.

RAUTAHARJU, P. M. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 11, p. 982–991, 2009.

MARINO, R. J.; CUKIERT, A.; PINHO, E. Aspectos Epidemiológicos da Epilepsia em São Paulo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 44, p. 243–254, 1986.

ROWAN, A. J. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine. **Neurology**, v. 64, p. 1868–1873, 2005.

RYVLIN, P. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. **Lancet Neurology**, v. 12, n. 10, p. 966–77, 2013.

SAETRE, E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. **Epilepsia**, v. 50, n. 8, p. 1841–1849, 2009.

SAKAUCHI, M. et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. **Epilepsia**, v. 52, p. 1144–1149, 2011.

SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 50, p. 829–839, 1987.

SCHUELE, S. U. et al. Sudden unexplained death in epilepsy: the role of the heart. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 74, n. 1, p. S121–127, 2007.

SEYMOUR, N. et al. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. **Epilepsia**, v. 53, p. 267–271, 2012.

SPERLING, M. R. et al. Mortality after epilepsy surgery. **Epilepsia**, v. 46, p. 49–53, 2005.

STOKOWSKI, L. A. A primer on apnea of prematurity. **Advances in Neonatal Care**, v. 5, p. 155-170, 2005.

STÖLLBERGER, C.; WEGNER, C.; FINSTERER, J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. **Epilepsia**, v. 52, 2011.

SURAWICZ, B. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 11, p. 976–981, 17 mar. 2009.

SURGES, R. et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. **Epilepsia**, v. 51, p. 233–242, 2010.

SWARTZ, J. et al. **Eletrocardiografia: uma abordagem simplificada**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

TAVERNOR, S. J. et al. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges - A role in sudden unexplained death in epilepsy? **Seizure**, v. 5, p. 79–83, 1996.

THALER, M. **Eletrocardiograma**. 2.ed. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

THURMAN, D. J. The epidemiology of SUDEP: a public health perspective. **Epilepsy Currents.**, v. 13, n. 2, p. 5-21, 2013.

TIMMINGS, P. L. Sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. **Seizure**, v. 2, p. 287-290, 1993.

TOCCHIO, H. **Interpretação Clínica do Eletrocardiograma**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1986.

UTESHEV, V. V. et al. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. **Epilepsy Research**, v. 88, p. 183–188, 2010.

TERRA, V. C. et al. Mortality in children with severe epilepsy: 10 years of follow-up. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 69, p. 766-769, 2011.

VAN NOORD, C.; EIJGELSHEIM, M.; STRICKER, B. H. C. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, p. 16-23, 2010.

WALCZAK, T. S. et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. **Neurology**, v. 56, p. 519–525, 2001.

**Willem Einthoven - Nobel Lecture: The String Galvanometer and the Measurement of the Action Currents of the Heart**. [acesso em: 1 dez. 2014]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1924/einthoven-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1924/einthoven-lecture.html).

WMA Declaration of Helsinki. **Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**. 2013. [acesso em: 2 de dezembro de 2013]. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

**ANEXO A**

Instrumento para Coleta de Dados – Projeto de Pesquisa: Alterações Eletrocardiográficas em Pacientes com Epilepsia: estudo caso-controle

Paciente\_\_\_\_\_

Prontuário\_\_\_\_\_

Data de nascimento\_\_\_\_\_

Data da realização do ECG\_\_\_\_\_

Idade de início das crises\_\_\_\_\_

Frequência mensal de crises (média mensal dos últimos 3 meses)  
\_\_\_\_\_

Medicamentos antiepilépticos utilizados na data da realização do ECG  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nível sérico dos medicamentos antiepilépticos (última dosagem)  
\_\_\_\_\_

Peso\_\_\_\_\_

Altura\_\_\_\_\_

Diagnóstico sindrômico / etiológico / topográfico da Epilepsia  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

RM de Crânio  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

EEG  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_