

Morte Súbita no Brasil: A Epilepsia deve ser Lembrada

Sudden Death in Brazil: Epilepsy Should be in Horizon

Fulvio Scorza e Paulo José Ferreira Tucci

Escola Paulista de Medicina – Unifesp, São Paulo, SP – Brasil

Atualmente, uma quantidade considerável de informações valiosas sobre o problema da morte súbita cardíaca (MSC) tem sido descrita. A incidência de MSC nos Estados Unidos varia entre 180000-400000 casos por ano¹. Martinelli e cols. demonstraram uma incidência de 21270 casos de MSC por ano na Região Metropolitana de São Paulo². Recentemente, Braggion-Santos e cols.³ descreveram as características da MSC em Ribeirão Preto, Brasil, de acordo com relatórios de autópsia. Na revisão de 4501 autópsias eles identificaram 899 casos de MSC (20%); a taxa foi de 30/100000 residentes/ano³. A grande maioria dos casos de MSC envolveu doença arterial coronariana (64%). Com base nos conhecimentos científicos disponíveis relacionados com a MSC, é extremamente importante identificar novas áreas de investigação que possam melhorar a compreensão do problema e estabelecer medidas preventivas eficazes para minimizar ou até mesmo controlar a ocorrência de MSC.

Embora estudos tenham mostrado que o aumento no número de casos de MSC é causado por uma combinação de fatores^{2,3}, um fator de risco igualmente importante para MSC não relatado e não explorado em cardiologia é a epilepsia. De fato, uma série de dados poderiam ser propostos para explicar esse fato.

A epilepsia afeta aproximadamente 65 milhões de indivíduos em todo o mundo e é uma das doenças neurológicas mais graves, crônicas e comuns^{4,7}. Nos países em desenvolvimento e países pobres, a incidência da epilepsia é maior quando comparada com a de países desenvolvidos^{4,7}. A evolução prognóstica tem mostrado claramente que as convulsões são controladas com sucesso por medicamentos antiepilépticos disponíveis atualmente em cerca de dois terços dos indivíduos com epilepsia, o que resulta em um terço com epilepsia refratária^{4,8}. Para esses pacientes, com convulsões descontroladas, a epilepsia deve ser considerada como uma condição maligna, uma vez que acarreta uma taxa de mortalidade 2 a 3 vezes

mais elevada do que na população em geral⁹. Assim, a morte súbita em epilepsia (SUDEP) é a causa mais frequente de morte relacionada com a epilepsia⁹⁻¹². Por definição, SUDEP é uma morte súbita, inesperada, com ou sem testemunhas, não traumática e sem afogamento, em pessoas com epilepsia, com ou sem evidência de convulsão, nas quais o exame necroscópico não revela uma causa toxicológica ou anatômica da morte¹³. Estudos epidemiológicos indicam que a SUDEP é responsável por 7,5% a 17% de todas as mortes na epilepsia, e tem uma incidência entre adultos entre 1:500 e 1:1000 pacientes/ano¹⁴. Os principais fatores de risco para a SUDEP incluem o número de convulsões tônico-clônicas generalizadas, convulsões noturnas, pouca idade no início da epilepsia, longa duração da epilepsia, demência, ausência de doença cerebrovascular, asma, sexo masculino, etiologia sintomática da epilepsia e abuso do álcool^{12,15}. A causa ou causas da SUDEP ainda são desconhecidas, mas um dos principais mecanismos propostos está relacionado com a desregulação autonômica, promovendo alterações cardíacas durante e entre as convulsões¹⁶⁻¹⁸.

Nessa linha de raciocínio, os nossos dados experimentais esclareceram algumas possibilidades. Usando o modelo de pilocarpina de epilepsia do lobo temporal, avaliamos a frequência cardíaca de ratos com epilepsia *in vivo* e em uma preparação isolada *ex vivo* (preparação de Langendorff)¹⁷. A frequência cardíaca basal *in vivo* em animais com epilepsia crônica (346 ± 7 bpm) foi mais alta do que em ratos controle (307 ± 9 bpm)¹⁷. De qualquer forma, não foi observada diferença na situação isolada *ex vivo* (animais controle: 175 ± 7 bpm; epilepsia crônica: 176 ± 6 bpm), sugerindo que a modulação autonômica do coração é alterada em animais com epilepsia, explicando a permanência da frequência cardíaca basal aumentada nesses animais¹⁷. Além disso, também avaliamos as respostas da frequência cardíaca durante o estágio 5 do modelo de kindling da amígdala, o estágio em que os animais desenvolvem convulsões generalizadas^{18,19}. Os animais não apresentaram diferenças significativas na frequência cardíaca basal; no entanto, a frequência cardíaca basal foi maior durante a fase 5 de kindling, possivelmente como resultado da ativação simpática causada pela condição epilética crônica^{18,19}. Como demonstrado em estudos anteriores²⁰, a intensa bradicardia no início de convulsão foi seguida por taquicardia de rebote^{18,19}. Além disso, a intensidade da taquicardia estava diretamente relacionada com o número de convulsões generalizadas, sugerindo que as convulsões tônico-clônicas generalizadas repetidas afetam o fluxo simpático^{18,19}. Por essa razão, uma explicação plausível é que a ativação simpática contínua e intermitente devido a convulsões sem controle é capaz de manter o ritmo cardíaco, modulando o coração no estado acelerado de forma permanente.

Palavras-chave

Morte Súbita/prevenção & controle; Morte Súbita Cardíaca; Doença da Artéria Coronariana/mortalidade; Epilepsia/mortalidade.

Correspondência: Paulo José Ferreira Tucci •

Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, Rua Estado de Israel, 181/94, Vila

Clementino, CEP 04022-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ptucci@cardiol.br, paulotucci@terra.com.br

Artigo recebido em 05/02/2015; revisado em 05/02/2015; aceito em 30/03/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150072

Considerando todas essas informações translacionais, torna-se claro que a mortalidade relacionada à epilepsia, particularmente a MSC, é uma questão de saúde pública. Assim, é fundamental que uma abordagem combinada e colaborativa seja implementada para resolver esse problema. Para isso, é extremamente necessária a existência de uma convergência real entre cardiologistas e neurologistas para avaliar e discutir cuidadosamente os registros do eletroencefalograma e eletrocardiograma, os resultados das imagens cardíacas e cerebrais e estudos histopatológicos detalhados, a fim de detectar ou prevenir a ocorrência de um evento fatal trágico entre os indivíduos com epilepsia.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por: UNIFESP, FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo); CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico); CEPID/FAPESP; FAPESP/PRONEX e FAPESP/CNPq/MCT (Instituto Nacional de Neurociência Translacional).

Referências

1. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(3):213-28.
2. Martinelli M, Siqueira SF, Zimmerman LI, Neto VA, Moraes AV Jr, Fenelon G. Sudden cardiac death in Brazil: study based on physicians' perceptions of the public health care system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(11):1326-31.
3. Braggion-Santos MF, Volpe CJ, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Schmidt A. Sudden cardiac death in Brazil: a community-based autopsy series (2006-2010). *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(2):120-7.
4. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59-70.
5. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy -- a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.
6. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe -- a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):245-53.
7. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(2):165-70.
8. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
9. Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord*. 2004;6(1):3-13.
10. Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): update and reflections. *Neurol Clin*. 2009;27(4):1063-74.
11. Nei M, Hays R. Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(4):319-26.
12. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-9.
13. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S6-8.
14. Schuele SU, Widdess-Walsh P, Bermeo A, Lüders HO. Sudden unexplained death in epilepsy: the role of the heart. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(Suppl 1):S121-7.
15. Hesdorffer DC, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy: potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013;27(2):113-9.
16. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010;51(5):738-44.
17. Colugnati DB, Gomes PA, Arida RM, de Albuquerque M, Cysneiros RM, Cavalheiro EA, et al. Analysis of cardiac parameters in animals with epilepsy: possible cause of sudden death? *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):1035-41.
18. Pansani AP, Colugnati DB, Sonoda EY, Arida RM, Cravo SL, Schoorlemmer GH, et al. Tachycardias and sudden unexpected death in epilepsy: a gold rush by an experimental route. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):546-7.
19. Pansani AP, Colugnati DB, Schoorlemmer GH, Sonoda EY, Cavalheiro EA, Arida RM, et al. Repeated amygdala-kindled seizures induce ictal rebound tachycardia in rats. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):442-9.
20. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Curr*. 2004;4(2):43-6.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Scorza F, Tucci PJF. Obtenção de dados: Scorza F. Análise e interpretação dos dados: Scorza F, Tucci PJF. Análise estatística: Scorza F. Redação do manuscrito: Scorza F, Tucci PJF. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tucci PJF.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP, CNPq, Capes e Unifesp.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.