

## Epilepsias e Hipertensão Arterial Sistêmica

Fulvio Alexandre Scorza\*, Ricardo Mario Arida\*\*, Marly de Albuquerque\*\*\*, Esper Abrão Cavalheiro\*\*\*\*

Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina

### RESUMO

**Introdução.** A epilepsia é a doença neurológica crônica grave mais comum. A hipertensão, severa e não controlada, pode aumentar o risco de surgimento das epilepsias. **Objetivos.** Sendo assim, enfatizamos nesta revisão a relação existente entre epilepsia, crises epiléticas e hipertensão. **Resultados.** Estudos experimentais e clínicos mostram uma direta relação entre esses distúrbios. **Conclusão.** Futuros estudos poderão elucidar com precisão a relação entre epilepsia e hipertensão.

**Unitermos:** epilepsia, hipertensão, crises epiléticas e hipocampo.

### ABSTRACT

#### *Epilepsy and Hypertension*

**Introduction.** Epilepsy is the most common neurological disorder. Hypertension, particularly severe and uncontrolled, might increase the risk of epilepsy. **Objectives.** Based on these facts, in this review the relationship between epilepsy, seizures and hypertension has been emphasized. **Results.** Experimental and clinical studies showed a direct relationship among these disorders. **Conclusion.** Future studies are needed to gain a better understanding between epilepsy and hypertension.

**Key words:** epilepsy, hypertension, seizure, hippocampus.

### EPILEPSIAS: ASPECTOS GERAIS

Desde os tempos mais remotos a epilepsia tem intrigado a humanidade. O caráter ictal, as manifestações convulsivas, a perda do controle volitivo e o desconhecimento por parte do paciente de todo o ocorrido durante o evento convulsivo suscitavam explicações mágicas. Inicialmente, as explicações das crises epiléticas tiveram como base a possessão do paciente por deuses ou demônios. Essa visão religiosa foi, em parte, responsável pelo estigma e preconceito que os pacientes epiléticos sofreram e continuam sofrendo nos dias atuais. Só no século XIX, com os trabalhos de Sommer, foi possível caracterizar a relação entre crises convulsivas e lesões localizadas no Sistema Nervoso Central (SNC).

Em função de suas características fisiopatogênicas, as epilepsias acometem os indivíduos independentemente de aspectos étnicos, climáticos ou regionais. No entanto, em decorrência de sua alta incidência e prevalência, provocam grandes repercussões nos aspectos socioeconômicos<sup>(1,2)</sup>.

Os estudos da prevalência e da incidência das epilepsias encontrados na literatura apresentam índices com grande variabilidade. Têm sido descritos valores para prevalência entre 0,9 e 57 casos/1.000 habitantes e para a incidência entre 26 e 190 casos/100.000 habitantes, porém essas variações são resultantes de problemas metodológicos durante as investigações. Os problemas metodológicos mais comuns são: utilização de diferentes critérios diagnósticos, de classificação e diferentes métodos de seleção de casos e definições de epilepsia<sup>(3-6)</sup>.

\* Professor Adjunto do Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

\*\* Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

\*\*\* Professora Adjunta de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

\*\*\*\* Professor Titular do Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

Received Sept 25, 2006; accepted Oct 20, 2006.

Apesar desses problemas, as informações obtidas nessas investigações indicam que as epilepsias continuam sendo um problema de saúde pública maior nos países em desenvolvimento. Os dados disponíveis indicam que a prevalência em países da África, América Latina e Ásia chega a ser 4 a 5 vezes maior que em países industrializados<sup>(7)</sup>. Essa constatação é altamente preocupante, uma vez que esses países enfrentam grandes dificuldades econômicas, têm baixo investimento em áreas sociais aliadas a um alto grau de subemprego e desemprego. A alta incidência das epilepsias nos países em desenvolvimento é decorrente da deficiente assistência pré-natal e maternal, alto índice de prematuridade, desnutrição, traumas durante o parto, convulsões febris da infância e de infecções, particularmente as decorrentes de parasitismo<sup>(4,8)</sup>.

O termo epilepsia se refere a um distúrbio da atividade cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e espontânea de atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais<sup>(5)</sup>. As crises epiléticas, por sua vez, são fenômenos clínicos transitórios, decorrentes da descarga excessiva e sincronizada da rede neuronal. Essas crises podem surgir espontaneamente ou ser desencadeadas por situações como: febre, distúrbio eletrolítico, intoxicação e alterações vasculares. As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes dependem das regiões envolvidas, podendo o paciente apresentar desde um simples sinal motor focal até crises motoras generalizadas. Neste caso, o paciente perde a consciência e apresenta atividade motora intensa acometendo toda a musculatura estriada<sup>(9)</sup>.

As crises epiléticas foram então classificadas em: parciais e generalizadas. As crises parciais por sua vez foram divididas em parciais simples e complexas. As crises parciais simples têm caráter focal, iniciando em um sítio cortical com preservação da consciência. As manifestações comportamentais das crises epiléticas são ditadas pelas funções normalmente exercidas pelas regiões corticais nas quais a crise começou, isto é, uma crise com origem no córtex motor se manifesta com atividade motora clônica da parte do corpo controlada pela região cortical de origem da crise. Da mesma forma, uma crise com origem no giro pós-central provoca o surgimento de sinais somestésicos na parte do corpo correspondente à zona de recepção cortical sensorial. Entretanto, a crise parcial pode generalizar-se secundariamente quando, então, se acompanhará de perda da consciência e da presença ou não de sinais convulsivos generalizados. As crises parciais complexas por sua vez são caracterizadas pela presença de sinais focais de origem límbica e são geralmente acompanhadas de alterações da consciência desde o início, com ou sem a presença de automatismos<sup>(10)</sup>.

Nas crises generalizadas ocorre o envolvimento das regiões corticais de ambos os hemisférios desde o início da

atividade epilética, sendo acompanhadas de perda da consciência. Crise de ausência, crises mioclônica e tônico-clônica são exemplos de crises generalizadas. Uma crise de ausência é caracterizada por uma interrupção da atividade, acompanhada de olhar para o infinito com duração de 5 a 15 segundos, seguida do retorno à atividade normal. A crise mioclônica consiste de breves abalos musculares, semelhantes a choques, os quais podem ser confinados a uma extremidade ou generalizados. Uma crise tônica consiste de contração muscular sustentada, enquanto que uma crise clônica consiste de contrações musculares alternantes dos músculos flexores e extensores. O mais freqüente é que o paciente apresente um período inicial de atividade tônica seguido por um período de atividade clônica<sup>(10)</sup>. As crises parciais complexas são as mais freqüentemente observadas na clínica. Caracterizam-se pela presença de automatismos, principalmente orofaciais, acompanhados de embotamento da consciência, e geralmente se iniciam no lobo temporal<sup>(11)</sup>.

Como mencionado anteriormente, um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de crise epilética. Baseado nesse aspecto, bem como em outros fatores (etiologia e idade do início das crises) e nos achados eletrográficos, foi criada uma nova classificação das síndromes epiléticas<sup>(11)</sup>. Nesse sentido, dentre todos os tipos de epilepsias, a do lobo temporal é a mais comum, ocorrendo em cerca de 40% de todos os casos de epilepsias<sup>(3)</sup>. A epilepsia do lobo temporal manifesta-se pela presença de crises parciais complexas, com ou sem generalização subsequente. Na grande maioria dos pacientes, o lobo temporal está acometido por lesões histologicamente demonstráveis e a sua ressecção pode eliminar completamente as crises convulsivas em 80 a 90 % dos pacientes<sup>(12)</sup>. O padrão histológico mais freqüentemente observado em tecidos ressecados de pacientes com epilepsia do lobo temporal é a chamada esclerose do Corno de Amon, caracterizada por acentuada perda de neurônios piramidais do hipocampo acompanhada de gliose. Em outros casos podem ser observados outros tipos de lesões como: neoplasias ou alterações vasculares<sup>(13,14)</sup>. Outro aspecto importante da epilepsia do lobo temporal é a alta refratariedade ao tratamento, onde apenas 30% dos casos são controlados em monoterapia. A maioria dos pacientes necessita receber mais de uma medicação antiepilética, e mesmo assim, a melhora ocorre em apenas 11% desses pacientes<sup>(9,10)</sup>.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E AS EPILEPSIAS: ASPECTOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS

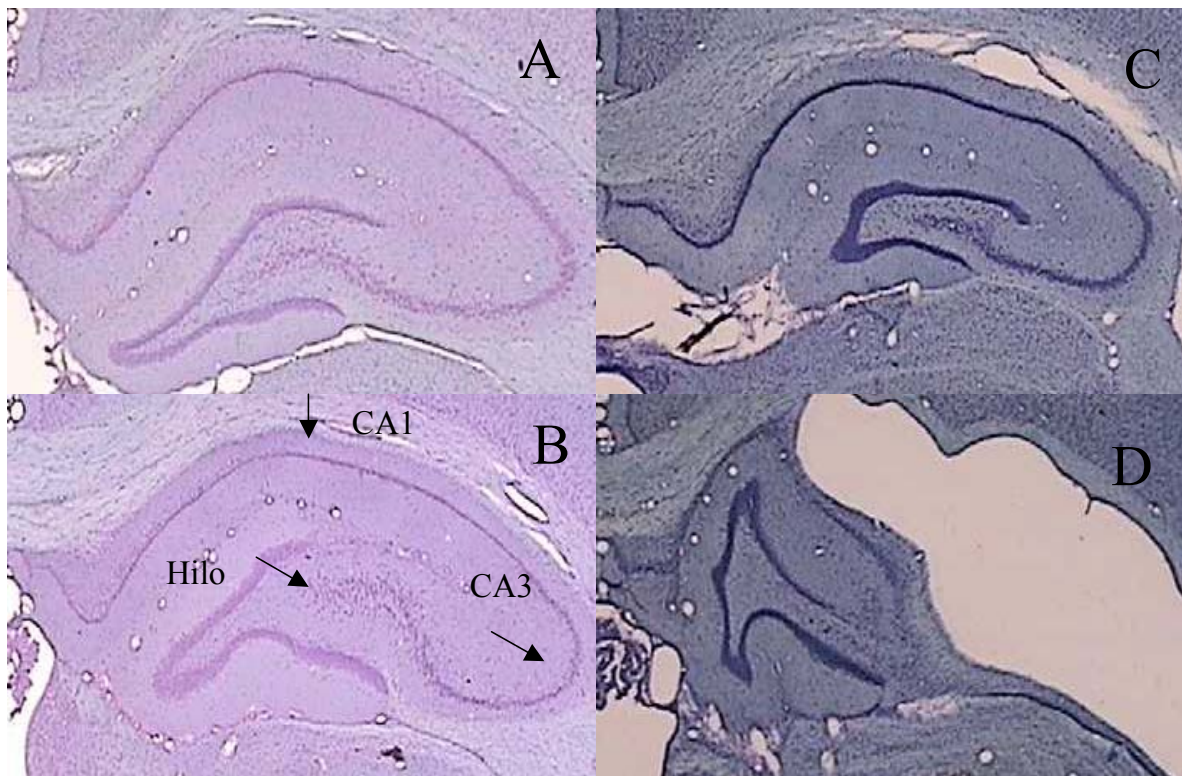
A epilepsias e a hipertensão arterial são doenças crônicas com alta incidência e prevalência na população brasileira. Com o intuito de entendermos melhor a associação entre estas patologias, nosso grupo de pesquisa

verificou, experimentalmente, a extensão das alterações histopatológicas cerebrais na vigência destas doenças<sup>(15)</sup>. Para esse fim, ratos espontaneamente hipertensos, os SHR (*Spontaneous hypertensive rats*), foram submetidos ao modelo de epilepsia induzida pela pilocarpina, o qual retrata com fidedignidade a epilepsia do lobo temporal em seres humanos<sup>(16)</sup>. Salientamos que para a análise das alterações histológicas citadas acima, utilizamos os métodos de neo-Timm e Nissl. O método de neo-Timm intensifica a coloração específica de zinco, produzindo melhor visualização das fibras musgosas, permitindo assim, fácil observação da reorganização sináptica hipocampal. O método de Nissl utiliza o cresil violeta, um corante básico utilizado para evidenciar o citoplasma de neurônios. O citoplasma contém várias estruturas, inclusive os corpúsculos de Nissl (ou substância de Nissl). Esses corpúsculos são compostos, basicamente, por RNA. Dessa maneira, tal coloração serve como indicador da viabilidade neuronal, pois com a ocorrência de lesão neuronal, esses corpúsculos podem desaparecer (fenômeno conhecido por cromatólise).

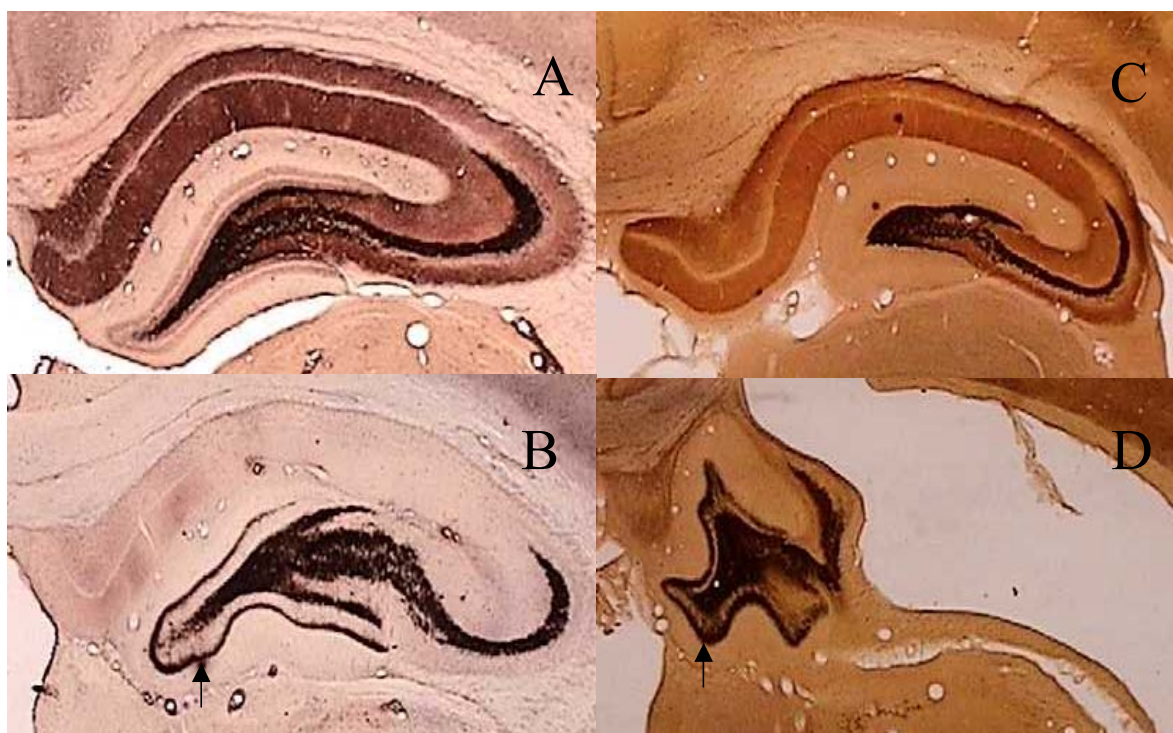
Resumidamente, nossos resultados mostraram que nos cortes histológicos dos cérebros dos animais Wistar pertencentes ao grupo controle submetidos à coloração de Nissl, observamos a manutenção das camadas celulares em

todas as regiões do hipocampo, bem como na região do hilo do giro dentado (Figura 1A). Em contrapartida, nos animais Wistar com epilepsia pudemos observar uma intensa morte neuronal predominando na região CA1 e CA3 do hipocampo (Figura 1B). Paralelamente, não foram observadas alterações morfológicas nos cortes histológicos cerebrais dos animais SHR controle (Figura 1C). Já o estudo histológico dos cortes cerebrais dos animais SHR com epilepsia revelou a presença de atrofia hipocampal com um profundo desarranjo das camadas celulares nessa região e uma importante dilatação do sistema ventricular (Figura 1D). A coloração de neo-Timm revelou a presença de brotamento supragranular em todos os animais que receberam pilocarpina e apresentaram *status epilepticus*, tanto nos somente Wistar com de epilepsia (Figura 2B), bem como nos SHR com epilepsia (Figura 2D).

Do ponto de vista clínico, é bem relatado que as crises epilépticas são comumente encontradas em pacientes com doenças sistêmicas. Entre os fatores capazes de desencadear tais crises está a hipertensão, pois alterações na permeabilidade e integridade vascular resultante da encefalopatia hipertensiva, podem levar a pequenas áreas de edema e hemorragia, sendo capazes de gerar crises. Essas crises epilépticas estão geralmente associadas com le-



**Figura 1.** Fotografia de corte coronal do cérebro de ratos no nível de hipocampo corado pela técnica de Nissl. A - Wistar controle; B - Wistar com epilepsia; C - SHR controle; D - SHR com epilepsia.



**Figura 2.** Fotografia de corte coronal do cérebro de ratos no nível de hipocampo corado pela técnica de neo-Timm. A - Wistar controle; B - Wistar com epilepsia; C - SHR controle; D - SHR com epilepsia.

targia, confusão mental e alterações visuais<sup>(17)</sup>. Além disso, a pressão sanguínea de pacientes que apresentam uma crise epiléptica deve ser verificada, uma vez que tal crise pode ser um sinal de encefalopatia ou de alguma anormalidade circulatória cerebral posterior. O aumento persistente da pressão sanguínea deve ser tratado, pois a resposta cardiovascular frente a uma crise epiléptica caracteriza-se por taquicardia e hipertensão aguda. Por outro lado, a pressão sanguínea retorna ao normal em um período de 1 a 2 horas. Pacientes em *status epilepticus*, o qual não está relacionado com encefalopatia hipertensiva, apresentam-se hipotensos após uma hipertensão aguda inicial. A administração intravenosa de fenitoína é freqüentemente utilizada em associação a terapia anti-hipertensiva no tratamento da encefalopatia hipertensiva aguda<sup>(17)</sup>.

Observa-se ainda que aproximadamente 50% da incidência das crises epilépticas após os 55 anos de idades não apresentam uma causa identificada<sup>(18)</sup>. No entanto, a incidência de tais crises nessa faixa etária é significativamente maior quando comparada com a incidência em indivíduos mais jovens<sup>(18,19)</sup>. Nesse sentido, devemos salientar que a hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco para o aparecimento de um acidente vascular cerebral e este por sua vez, é um importante fator de risco para o surgimento de crises epilépticas subsequentes<sup>(20)</sup>. Seguindo esta linha de raciocínio, Hesdorffer e colaboradores<sup>(21)</sup>

mostraram que indivíduos com hipertensão grave e incontrolável, na ausência de acidente vascular cerebral anterior, também apresentavam crises epilépticas. No entanto, foi demonstrado nesse mesmo estudo que os indivíduos com hipertensão grave e incontrolável e que não faziam uso de diuréticos, apresentavam uma maior incidência de crises epilépticas.

Outro aspecto importante a ser abordado é a correlação entre hipertensão e crises epilépticas não provocadas. Dessa maneira, alguns estudos sugerem que tais crises devem ocorrer em associação a episódios de encefalopatia hipertensiva e hipertensão maligna. Paralelamente, um aspecto importante nesse tópico envolve a Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR). A SLPR é uma desordem cerebral associada com hipertensão maligna a qual inclui disfunção do lobo occipital e crises epilépticas acompanhadas de lesões cerebrais. As crises do lobo occipital representam a maior manifestação neurológica da SLPR devido à hipertensão aguda, especialmente em pacientes com insuficiência renal<sup>(22)</sup>.

Finalmente, dois aspectos importantes devem ser abordados, o primeiro refere-se à relação existente entre crises epilépticas/transplante renal e o segundo entre crises epilépticas/processos de hemodiálise. Com relação ao primeiro aspecto, tem sido demonstrado que muitos eventos fisiopatológicos e terapias associadas com o transplante

renal em crianças aumentam o risco de crises epilépticas, no entanto, poucos estudos têm documentado essa incidência<sup>(23)</sup>. O principal fator etiológico das crises epilépticas após o transplante renal é a hipertensão arterial grave<sup>(23,24)</sup>. Em outro estudo, Awan e colaboradores<sup>(25)</sup> mostraram que crianças submetidas a transplante renal apresentavam crises epilépticas secundárias ao evento cirúrgico, no entanto, essas mesmas crianças exibiam um quadro hipertensivo imediatamente antes da ocorrência de suas crises epilépticas. Com relação ao segundo evento, devemos ressaltar que as crises epilépticas associadas com o processo de hemodiálise é uma das mais sérias complicações desse tipo de tratamento<sup>(26)</sup>. Essas crises epilépticas são geralmente reportadas como crises generalizadas tônico-clônicas<sup>(26,27)</sup> e os principais fatores de risco para tais crises são: história anterior de crises epilépticas e hipertensão<sup>(27)</sup>. A eficácia dos medicamentos antiepilépticos no tratamento ou prevenção dessas crises ainda não está bem estabelecido<sup>(27)</sup>, no entanto, o tratamento com fenobarbital aumenta o risco de aparecimento dessas crises epilépticas e o tratamento com diazepam previne a recorrência das mesmas<sup>(28)</sup>. Apesar destes dados estarem estabelecidos na literatura, nenhum trabalho abordando tal tema tinha sido desenvolvido no Brasil até o momento. Nesse sentido, nosso grupo desenvolveu um estudo o qual descreveu a ocorrência de crises epilépticas em pacientes em estágio final de insuficiência renal crônica sob tratamento dialítico no Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil<sup>(29)</sup>. Neste trabalho, foram revistos os prontuários de 189 pacientes, com o objetivo de investigar a ocorrência de crises convulsivas durante o tratamento dialítico. Salientamos que deste total, sete pacientes foram selecionados com história de crises e apenas cinco concordaram em participar do estudo. Destes, três pacientes apresentaram crises generalizadas tônico-clônicas, um apresentou crise parcial com generalização subsequente e um apresentou crise inclassificada. Três pacientes apresentaram crises durante o processo dialítico (crise única), sendo que um deles apresentou *status epilepticus* convulsivo. A partir destes resultados, concluímos que as crises convulsivas que ocorrem em pacientes com falência renal podem ser consideradas como eventos ocasionais e que usualmente não se tornam crônicas.

Em conclusão geral, evidências clínicas sugerem que a ocorrência concomitante da hipertensão arterial sistêmica e epilepsia altera a frequência de crises epilépticas. Por outro lado, cabe ressaltar que, a longo prazo, a hipertensão arterial pode resultar em lesões do SNC, facilitando tanto a epileptogênese pela própria lesão em si quanto pela desorganização morfofuncional das estruturas cerebrais. Sendo assim, futuros estudos deverão ser desenvolvidos na tentativa de elucidação dessas questões.

## REFERÊNCIAS

- Osuntokun BO, Adeuja AOG, Nottidge VA, Schoenberg BS. Prevalence of the epilepsies in nigerian africans: A community-based study. *Epilepsia*. 1987; 28:272-9.
- Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Chen XM, Zhou SS, Bolis CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia*. 1985; 26:391-4.
- Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1937. *Epilepsia*. 1975; 16:1-66.
- Sander JWAS, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1985; 50:839-49.
- Mcnamara JO. Cellular and Molecular basis of Epilepsy. *J Neuroscience*. 1994; 14:3413-25.
- Jallon P, Goumazm, Haengelli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizure in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia*. 1997; 38:547-52.
- Organización Mundial de la Salud. Aplicación de los progresos de las neurociencias en la lucha contra los trastornos neurológicos: Informe de un grupo de estudio de la OMS. Serie de Informes Tecnicos. 1978; 629.
- Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S, Sander Jwas. Prevalence of epilepsy: The Porto Alegre study. *Epilepsia*. 1992; 33:132.
- Pedley TA, Bazil CW, Morrell MJ. *Epilepsia*. In: Merritt. Tratado de neurologia. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Rowland LP; Lippincott-Raven Publishers; 2000. p.705-22.
- Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489-501.
- Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30:389-99.
- Dodril CB, Wilkus RF, Ojemann GA, Wyler AR, Van Belle G, Tamas L. Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol*. 1986; 20:2-12.
- Wolf HK, Wiestler OD. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathol*. 1993; 3:371-80.
- Wolf HK, Müller MB, Späle M, Zentler J, Schramm J, Wiestler OD. Ganglioglioma: a detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases. *Acta Neuropathol*. 1994; 88:166-73.
- Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, Scorza CA, De Albuquerque M, Cavalheiro EA. Qualitative study of hippocampal formation in hypertensive rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:283-88.
- Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci*. 1995; 16:33-7.
- Delanty N, Vaughan C, French J. Medical causes of seizures. *Lancet*. 1998; 352:383-90.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34:453-68.
- Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. *Epilepsia*. 1986; 27:135-41.
- Ng SKC, Hauser WA, Rust JCM, Susser M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1993; 43:425-8.
- Hesdorfer DC, Hauser WA, Annegers F, Rocca Wa. Severe, uncontrolled hypertension and adult-onset seizures: A case-control study in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*. 1996; 37:736-41.
- Heaton Eb, Brust D, Feinfeld Da, Thomson Ge. Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology*. 1982; 32:127-32.

23. Mcenery PT, Nathan J, Bates SR, Daniel SR. Convulsions in children undergoing renal transplantation. *J. Pediatr.* 1989; 532-6.
24. Gross MLP, Weny P, Fernando OM, Moorhead Jf. Rejection encephalopathy: an acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol. Sci.* 1982; 56:23-34.
25. Awan Aq, Lewis Ma, Postlethwaite Rj, Webb Nj. Seizures following renal transplantation in childhood. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13:275-7.
26. Glenn CM, Astley SJ, Watkins SL. Dialysis associated seizures in children and adolescents. *Pediatr Nefrol.* 1992; 6:182-6.
27. Rust RS, Chun WMR. Interrelationships between renal and neurologic diseases and therapies. In: Swaiman KF, editor. *Pediatric neurology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1994. p.815-6.
28. Sonmez F, Mir S, Tuntucuoglu S. Potential prophylactic use of benzodiazepines for hemodialysis-associated seizures. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:367-9.
29. Scorza FA, De Albuquerque M, Arida RM, Cysneiros RM, Henriques TM, Scorza CA, Cruz J, Kesrouani S, Gomes RA, Cavallheiro EA. Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63:757-60.

**Endereço para correspondência:**

Fulvio Alexandre Scorza  
Rua Botucatu, 862 – Ed. Leal Prado  
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil  
Fone: (0xx11)5576-4508 – Fax: (0xx11)5573-9304  
E-mail: scorza.nexp@epm.br