

Guilherme Loureiro Fialho

**ANÁLISE AUTONÔMICO-FUNCIONAL E ESTRUTURAL
DO CORAÇÃO DE PACIENTES COM EPILEPSIA
DO LOBO TEMPORAL**

Tese submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Doutor em Ciências Médicas.
Orientador: Prof^ª. Dra. Katia Lin.
Coorientador: Prof. Dr. Peter Wolf

**Florianópolis
2018**

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

Fialho, Guilherme Loureiro
ANÁLISE AUTÔNOMICO-FUNCIONAL E ESTRUTURAL CORAÇÃO
DE PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL, 2018.
158 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis,
2018.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Epilepsia. 3.
Coração. 4. Morte Súbita. I. Lin, Katia. II. Wolf,
Peter. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo.
IV. Título.

Guilherme Loureiro Fialho

**ANÁLISE AUTONÔMICO-FUNCIONAL E ESTRUTURAL DO
CORAÇÃO DE PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO
TEMPORAL**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Doutor em Ciências Médicas” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 30 de Novembro de 2018.

Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Alexandre Scherlley Casimiro Onofre, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Ylmar Corrêa Neto, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Tales de Carvalho, Dr.
Universidade do Estado de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos pacientes
com epilepsia e a minha família.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, devo agradecer aos pacientes com epilepsia que gentilmente concordaram em participar do estudo.

Agradeço com carinho a minha esposa Sonia, mãe e esposa dedicada, excelente médica, com quem divido a caminhada.

Aos meus filhos Bernardo e Eduardo, meus tesouros, meus heróis, com quem aprendo todos os dias algo novo e para quem procuro me tornar uma pessoa melhor todos os dias da minha vida.

A minha querida orientadora, Professora Dr^a. Katia Lin, que é um exemplo de cientista, um exemplo de ética, dedicação e ao mesmo tempo uma amiga, simples e acessível em todo o processo desta tese. O seu exemplo de dedicação e competência foi um aprendizado para a minha vida.

Aos Professores Peter Wolf e Roger Walz com que tive a oportunidade de aprender tanto sobre neurologia, epilepsia e ciência. A presença efetiva deles engrandeceu este trabalho.

Agradeço ao acadêmico de medicina, Arthur Pagani, pela contribuição na pesquisa e pela ajuda com a coleta dos dados.

Agradeço a equipe do setor de cardiologia do Hospital Universitário (HU) pela ajuda em todo o processo, em especial a Margarida, Jaque, Sandrinha, Carol, Cidinha, Giovana, Cris e a enfermeira Penélope por toda ajuda.

Agradeço meu pai Chico e minha mãe Miriam por todo o estímulo desde tenra idade na busca do conhecimento e meus "pais agregados", Cris e Juninho pelo carinho e amor de sempre.

Agradeço ao meu irmão, Gustavo, por questionar quase tudo que conheço me fazendo refletir sobre as minhas verdades.

Somewhere, something incredible is
waiting to be known.

Carl Sagan, 1977

RESUMO

Cerca de 50 a 65 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de epilepsia. Indivíduos com epilepsia apresentam risco duas a três vezes maior de mortalidade quando comparados à população geral, seja por quedas, acidentes automobilísticos, afogamentos, suicídio, pneumonia, *status epilepticus* ou morte súbita. A principal causa de morte dos pacientes com epilepsia (PCE) é a morte súbita e inesperada (SUDEP), sendo que estes indivíduos apresentam risco 24 a 27 vezes maior do que a população geral para tal evento. Não se conhece o mecanismo exato para a ocorrência de SUDEP. Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial, envolvendo componentes do sistema nervoso autônomo (SNA) central e periférico, atuando no sistema cardiopulmonar. A estratificação de risco realizada pela cardiologia através das informações obtidas com exames como a ecocardiografia e ergometria (TE), poderia desempenhar um papel adicional na avaliação dos PCE. A questão levantada no presente estudo é se a resposta ao TE, através da análise de suas variáveis clínicas, eletrocardiográficas, hemodinâmicas e autonômicas apresenta alguma diferença entre indivíduos com e sem epilepsia, considerando indivíduos sem cardiopatia de base. Secundariamente, questionamos se as variáveis ecocardiográficas dos PCE são diferentes das variáveis ecocardiográficas de um grupo controle sem tal doença. Foram incluídos, consecutivamente, indivíduos com diagnóstico definitivo de epilepsia do lobo temporal (ELT) acompanhados no Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil, entre julho de 2015 a julho de 2016. O grupo controle foi composto de indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC), que buscavam avaliação cardiológica de rotina. Foram excluídos indivíduos com cardiopatia de base. Todos os indivíduos foram submetidos à anamnese, exame físico, eletrocardiograma, TE e ecocardiograma transtorácico. Foram incluídos 60 indivíduos (30 PCE e 30 controles). Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais foram semelhantes nos dois grupos. PCE apresentaram menor desempenho cardiorrespiratório no TE e alteração na resposta autonômica do coração ao esforço. Tais dados se correlacionaram com o número mensal de crises epilépticas e idade de início da epilepsia. Além disso, os PCE apresentaram maior rigidez ventricular ($\beta = 5,97 \pm 0,05$ vs $5,94 \pm 0,03$; $p = 0,02$), maior pressão de enchimento do ventrículo esquerdo ($9,7 \pm 1,3$ mmHg vs $9 \pm 0,8$ mmHg; $p = 0,02$) e maior volume do átrio esquerdo ($44,7 \pm 13,6$ ml vs $34,1 \pm 9,6$ ml; $p = 0,003$). Dentre os PCE, a

rigidez ventricular se correlacionou com a presença de resposta autonômica alterada ao TE, uso de politerapia para epilepsia e uso de carbamazepina/oxcarbazepina na regressão linear múltipla. A rigidez ventricular está associada à fibrose que por sua vez pode promover disfunção sistólica, diastólica e arritmogênese cardíaca. A interação entre disfunção do SNA, disautonomia e lesões sutis e subclínicas no coração podem ajudar a compreender o motivo pelo qual os PCE apresentam maior risco de morrer subitamente.

Palavras-chave: Epilepsia. Coração. Morte súbita.

ABSTRACT

Fifty to 65 million people suffer from epilepsy worldwide. Patients with epilepsy (PWE) have two to three-fold increased mortality risk compared to the general population due to falls, automobile accidents, drowning, suicide, pneumonia, status epilepticus or sudden death. The main cause of death in PWE is sudden unexpected death (SUDEP), and these individuals have a 24 to 27-fold increased risk of SUDEP compared to the general population. The exact mechanism of SUDEP is unknown. It probably involves the interaction between central and peripheral autonomic nervous system (ANS) and cardiac and respiratory systems. Risk stratification commonly performed in cardiology through exams such as echocardiography and treadmill test (TT) could be useful in PWE. The aim of our study was to analyze variables from TT, such as, clinical, electrocardiographic, hemodynamic and autonomic variables in PWE and compare them to a control group, both without structural heart disease. Secondly, we analyzed if PWE have different echocardiographic findings compared to a control group. To achieve this, we consecutively included individuals with a definite diagnosis of temporal lobe epilepsy (TLE) followed in the Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brazil, between July, 2015 to July, 2016. The control group was composed of healthy individuals, matched with cases by sex, age and body mass index (BMI) who were seeking routine medical advice. Individuals with known heart disease were excluded. All individuals were interviewed using a standard protocol and were submitted to physical exam, electrocardiogram, TT and transthoracic echocardiogram. We included 60 individuals (30 PWE and 30 controls). Classical cardiac risk factors were similar between groups. PWE had worse cardio-pulmonary performance in the TT and cardiac autonomic dysfunction during effort. These findings were related to the monthly number of seizures and age of epilepsy onset. Moreover, PWE had a greater ventricular stiffness ($\beta = 5.97 \pm 0.05$ vs 5.94 ± 0.03 ; $p = 0.02$), higher left ventricle filling pressure (9.7 ± 1.3 mmHg vs 9 ± 0.8 mmHg; $p = 0.02$) and greater left atrial volume (44.7 ± 13.6 ml vs 34.1 ± 9.6 ml; $p = 0.003$). Among PWE, ventricle stiffness was related to autonomic dysfunction measured with TT, polytherapy with antiepileptic drugs and carbamazepine/oxcarbazepine use in multiple linear regressions. Ventricle stiffness is related to fibrosis, which promotes systolic and diastolic dysfunction and cardiac arrhythmia. Interaction between ANS, autonomic function and subtle and subclinical lesions in the heart could

help explain why PWE have an increased risk to die suddenly.

Keywords: Epilepsy. Heart. Sudden death.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Geometria do ventrículo esquerdo (VE) de acordo com a sua massa indexada pela superfície corporal e conforme a relação da espessura com o seu diâmetro diastólico (espessura relativa)53
- Figura 2 - Etiologia da epilepsia conforme achados pela ressonância nuclear magnética encefálica58
- Figura 3 - Distribuição sócio-econômica dos indivíduos com epilepsia e controles60
- Figura 4 - Porcentagem de indivíduos com epilepsia e controles que atingiram critérios de competência cronotrópica63
- Figura 5 - Geometria do ventrículo esquerdo em pacientes com epilepsia e controles de acordo com sua massa indexada pela superfície corporal e pela sua espessura relativa68
- Figura 6 - Número de indivíduos com epilepsia e controles apresentando achados ecocardiográficos associados à morte súbita na população geral e soma total de tais achados por grupo70
- Figura 7 - Interações entre epilepsia, atividade física, disfunção autonômica e risco de SUDEP, morte súbita (cardíaca) ou mortalidade por todas as causas81
- Figura 8 - Interações entre epilepsia, atividade física, disfunção autonômica, fibrose miocárdica uso de DAEs e risco de SUDEP, morte súbita (cardíaca) ou mortalidade por todas as causas88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação atual de SUDEP (30)	32
Quadro 2 - Proposta de modificação da classificação atual de SUDEP (40)	33
Quadro 3 - Os 10 principais fatores de risco para SUDEP segundo DeGiorgio, et al. (47)	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínico -epidemiológicas dos indivíduos com epilepsia	57
Tabela 2 -	Drogas anti-epilépticas em uso	58
Tabela 3 -	Variáveis clínico-epidemiológicas dos indivíduos com epilepsia e controles	59
Tabela 4 -	Variáveis do questionário de Baecke et al. (178), dos indivíduos com epilepsia e controles	60
Tabela 5 -	Variáveis do teste de exercício nos indivíduos com epilepsia e controles	61
Tabela 6 -	Variáveis do teste de exercício nos indivíduos com epilepsia com uma ou menos crises epiléticas por mês, comparados com aqueles com mais crises	64
Tabela 7 -	Modelo final de regressão linear múltipla dos preditores independentes da menor aptidão cardiovascular e resposta autonômica em pacientes com epilepsia	65
Tabela 8 -	Variáveis ecocardiográficas relacionadas ao tamanho das cavidades e função contrátil sistólica dos ventrículos em indivíduos com epilepsia e controles	67
Tabela 9 -	Variáveis ecocardiográficas relacionadas com os índices diastólicos e rigidez do ventrículo esquerdo em indivíduos com epilepsia e controles	69
Tabela 10 -	Análise univariada da associação entre o coeficiente de rigidez miocárdico (β) com os dados clínicos e epidemiológicos dos indivíduos com epilepsia	71
Tabela 11 -	Preditores independentes da rigidez miocárdica (β) em indivíduos com epilepsia determinado por regressão linear múltipla	74
Tabela 12 -	Resumo da literatura sobre os estudos comparando achados ecocardiográficos em pacientes com epilepsia e controles	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
Bpm	Batimentos por minuto
CEPESC	Centro de Epilepsia de Santa Catarina
DAE	Drogas anti-epilépticas
DCV	Doença cardiovascular
DDD	Dose diária definida
DP	Desvio padrão
EDP	End diastolic pressure (pressão diastólica final)
EDV	End diastolic volume (volume diastólico final)
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
LVEDPVR	Left ventricle end diastolic pressure volume relationship (relação pressão-volume do ventrículo esquerdo na fase diastólica final)
LVEDV	Left ventricle end diastolic volume (volume diastólico final do ventrículo esquerdo)
MET	Metabolic equivalent of task (equivalente metabólico de tarefa)
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
NT-BNP	Fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCE	Pacientes com epilepsia
PDD	Dose prescrita diária
SNA	Sistema nervoso autônomo
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy (morte súbita não esperada na epilepsia)
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion (movimento sistólico do plano do anel tricúspide)
TCIV	Tempo de contração isovolumétrica
TCLE	Tempo de consentimento livre e esclarecido
TE	Teste ergométrico

TEV	Tempo de ejeção ventricular
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
V0	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo onde a pressão é = 0 mmHg
V30	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo onde a pressão é = 30 mmHg
VO2	Capacidade máxima de transporte e metabolização oxigênio durante um exercício
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

β Constante de rigidez ventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	29
1.1 EPILEPSIA	29
1.2 MORTE SÚBITA EM EPILEPSIA	31
1.3 INTERAÇÃO NEURO-CARDIOGÊNICA: O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O CORAÇÃO	39
1.4 O TESTE ERGOMÉTRICO NA ANÁLISE DE RISCO PARA SUDEP	42
1.5 O ECOCARDIOGRAMA NA ANÁLISE DE RISCO PARA SUDEP	44
2. OBJETIVOS	45
2.1 OBJETIVO GERAL	45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3. METODOLOGIA	47
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	47
3.2 LOCAL DO ESTUDO	47
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	47
3.4 TAMANHO DA AMOSTRA	48
3.5 POPULAÇÃO	48
3.5.1 Critérios de inclusão	49
3.5.2 Critérios de exclusão	49
3.6 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS	49
3.6.1 Teste ergométrico (ou teste de exercício)	50
3.6.2 Ecocardiograma	51
3.6.2.1 Medidas Convencionais	51
3.6.2.2 Avaliação não invasiva da curva pressão-volume do ventrículo esquerdo na fase diastólica final	54

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
4 RESULTADOS	57
4.1 DADOS CLÍNICOS E SÓCIO-ECONÔMICOS	57
4.2 DADOS RELACIONADOS AOS ACHADOS DO TESTE ERGOMÉTRICO.....	61
4.3 DADOS RELACIONADOS AO ACHADOS DO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	67
5 DISCUSSÃO.....	77
6 CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS	93
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	113
APÊNDICE B – Ficha de Avaliação Clínica (Casos e Controles)	117
APÊNDICE C – Ficha de Avaliação Clínica – dados da epilepsia (Casos)	119
APÊNDICE D – Avaliação Socio-Econômica - IBGE	121
APÊNDICE E – Avaliação do Estado Funcional – Baecke	123
ANEXO A – Parecer consubstanciado nº 2007/12, datado de 02/06/2011	125
ANEXO B – Aprovação do protocolo adicional pela Plataforma Brasil através do CEPESH/UFSC em 14/09/2015 sob o nº. 1.226.6361	131
ANEXO C – Aprovação do protocolo adicional pela Plataforma Brasil através do CEPESH/UFSC em 9/11/2015 sob o nº 1.315.273	135
ANEXO D – Primeiro artigo publicado – Dezembro de 2016 (Qualis B1)	139
ANEXO E – Segundo artigo publicado – Abril de 2017 (Qualis B1)	

.....	141
ANEXO F – Terceiro artigo publicado – Janeiro de 2018 (Qualis B1)	143
ANEXO G – Quarto artigo publicado – Março de 2018 (Qualis A1)	145
ANEXO H – Trabalho publicado em Anais de congresso internacional	147
ANEXO I – Trabalho aceito em congresso internacional – Setembro de 2017	149
ANEXO J – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro de 2018	151
ANEXO L – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro de 2018	152
ANEXO M – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro de 2018	153
ANEXO N – Trabalhos aceitos (4) em congressos nacionais	155

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico caracterizado por uma alteração na atividade elétrica normal do cérebro de forma temporária ou reversível que se exterioriza através de sinais e sintomas, causando grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e no orçamento da assistência à saúde (1-3). Ela é a segunda doença neurológica mais comum na atenção primária de saúde, estando à frente das doenças cerebrovasculares (4). Cerca de 50 a 65 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de epilepsia. Sua incidência anual em países desenvolvidos é de 50-100 casos para cada 100.000 indivíduos e a prevalência é de aproximadamente 5-8 casos por 1.000 indivíduos, chegando a 7-14 casos por 1000 indivíduos em países de baixa e moderada renda (5-7). No Brasil, assim como nos países em desenvolvimento em forma geral, as taxas de incidência e prevalência são maiores, principalmente em virtude da maior proporção de indivíduos jovens na população e de condições sanitárias e de saúde pública deficitárias, fazendo com que cerca de 80% dos indivíduos com epilepsia estejam vivendo em países de baixa e média renda (7-10).

O diagnóstico da epilepsia é fundamentalmente clínico e se baseia na recorrência de crises epiléticas não provocadas e nos antecedentes pessoais e familiares. Seu diagnóstico traduz uma anormalidade cerebral epileptogênica persistente capaz de gerar atividade elétrica paroxística espontânea (11, 12). Essa anormalidade elétrica cerebral pode ter início focal, definida como aquela que se origina em redes neuronais dentro de um único hemisfério cerebral, ou generalizada, definida como crises que se originam nos dois hemisférios (12). As crises focais podem ter ou não comprometimento do nível de consciência e podem evoluir para descargas bilaterais (antigamente denominadas de crises focais ou parciais com generalização secundária e hoje denominadas crises "focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais") (12). Subentende-se que crises generalizadas cursem com alteração do nível de consciência na grande maioria dos casos (se não em todos). As crises focais (com ou sem alteração da consciência), generalizadas ou focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais podem levar a sintomas motores (como crises com atonia, clônicas, tônicas, tônico-clônicas, mioclônicas, com automatismos etc.) ou não motores

(como é o caso das crises de ausência ou crises com alteração autonômica, cognitiva, emocional ou sensitiva) (12).

O exame neurológico clássico fora da crise é frequentemente normal, com exceção dos distúrbios de memória verbal ou não-verbal de acordo com o lado acometido e de paresia facial central unilateral sutil (13). Os exames complementares são, em geral, necessários para a confirmação diagnóstica e para a localização do foco epileptogênico, podendo ainda, auxiliar na definição da etiologia das crises. Enquanto o eletroencefalograma (EEG) interictal mostra, muitas vezes, espículas ou ondas agudas, o vídeo-EEG é a metodologia de excelência para o estudo detalhado da fenomenologia clínica e eletrográfica ictal. A ressonância magnética (RM), por sua vez, é considerada o padrão-ouro para a identificação da etiologia (3, 14, 15).

As epilepsias podem estar relacionadas a uma disfunção cerebral localizada ou não e podem apresentar etiologia conhecida (estrutural, metabólica, infecciosa, genética, imunológica) ou desconhecida (3, 11, 12). Uma vez definido o tipo de crise, passa-se a tentar diagnosticar o tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal e generalizada combinadas e desconhecida) e finalmente a síndrome epiléptica, já que em certos casos há prognóstico e tratamentos bem definidos (3).

A região cerebral onde mais frequentemente ocorrem focos epileptogênicos é o lobo temporal, sendo a epilepsia do lobo temporal (ELT) responsável por 40% de todas as epilepsias e 66% das epilepsias refratárias que necessitam tratamento cirúrgico (16, 17). É a síndrome epiléptica com melhor caracterização clínica e eletroencefalográfica (18). A principal etiologia da ELT é a esclerose do hipocampo a qual pode ter histórico familiar (17).

Há poucos estudos epidemiológicos sobre epilepsia no Brasil, com prevalências encontradas variando desde 11,9/1.000 indivíduos na cidade de São Paulo (19), 16,5/1.000 na cidade de Porto Alegre (20), até 18,6/1.000 em São José do Rio Preto (21).

Não há estatísticas quanto à prevalência real de epilepsia e suas conseqüências no estado de Santa Catarina (SC). Entretanto, um estudo de revisão dos encaminhamentos realizados pela perícia médica do Instituto Nacional de Seguridade Social – INSS/Florianópolis/SC – para avaliação neurológica especializada, no período compreendido entre 1997-1998, apontou a epilepsia como a entidade nosológica mais comum em ambulatório de perícia neurológica (22).

Hipoteticamente, se apenas um em cada cinco pacientes com epilepsia de difícil controle fosse afastado do trabalho por causa das crises relacionadas à resposta inadequada ao tratamento clínico e

recebesse um salário mínimo por mês (R\$ 954,00) teríamos um custo anual de R\$ 40.468.680,00 em salários de aposentadoria por invalidez relacionada à epilepsia, não se levando em conta o aumento dos custos decorrentes a prejuízos na produtividade, acidentes de trabalho, acidentes de trânsito, outros afastamentos temporários, hospitalizações e morte.

Sabe-se que o não tratamento adequado da epilepsia está associado com maior morbidade, mortalidade e risco de morte súbita, sendo, provavelmente, maior nos países em desenvolvimento como o Brasil (23).

1.2 MORTE SÚBITA EM EPILEPSIA

Indivíduos com epilepsia apresentam risco duas a três vezes maior de morte prematura quando comparados à população geral, seja por quedas, acidentes automobilísticos, afogamentos, suicídio, pneumonia, *status epilepticus* ou morte súbita (23-25). O risco relativo de morte prematura é 9,3 a 13,4 vezes maior naqueles com crises não tratadas quando comparado àqueles livres de crises (23).

A morte súbita e inesperada em pacientes com epilepsia (em inglês, *Sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP) ocorre em 2 a 18% dos pacientes com epilepsia (PCE) (26-31). A SUDEP tem uma taxa de incidência que varia de 0,09 a 9 casos por 1000 pacientes/ano, sendo 24 a 27 vezes maior do que na população geral, sendo considerada a principal causa de morte relacionada à epilepsia. Nos Estados Unidos da América, SUDEP é considerada a segunda causa neurológica de anos de vida potenciais perdidos, ficando atrás apenas do acidente vascular encefálico (24, 32-35). Alguns relatos falam de aumento de 20 a 40 vezes no risco de morte súbita quando comparado a população sem epilepsia (29) e um risco do evento durante o tempo de vida ("*life time risk*") de 7 a 35% (36, 37). Menor risco cumulativo é observado em crianças, aumentando durante a adolescência e atingindo seu ponto máximo no adulto jovem (35). Essas variações na incidência de SUDEP refletem diferentes desenhos de estudos, alguns avaliando a população geral, outros lidando com pacientes em clínicas especializadas de epilepsia ou com pacientes refratários ao tratamento ou em fila de cirurgia para epilepsia (24).

Classicamente, SUDEP pode ser conceituada como a morte súbita e inesperada em PCE excluindo-se a morte secundária a trauma, bronco-aspiração ou estado de mal epiléptico, em vigência ou não de

crises convulsivas, presenciadas ou não e quando, em análise anatomopatológica, excluíram-se causas estruturais ou tóxicas para tal evento (30, 38). Algumas classificações mais atuais subdividem SUDEP em diferentes classes conforme o grau de certeza do diagnóstico (quadro 1) (30, 39):

Quadro 1 – Classificação atual de SUDEP (30)

Classificação	Descrição
SUDEP definitivo (<i>Definite SUDEP</i>)	Morte súbita e não esperada, presenciada ou não, não traumática, não relacionada a afogamento, ocorrendo em circunstâncias benignas em indivíduo com epilepsia com ou sem evidência de crise epiléptica e após exclusão de <i>status epilepticus</i> (crise com mais de 30 minutos de duração ou crises seqüenciais sem recuperação entre elas), onde, em exame anatomopatológico não se revele outras causas de morte além da epilepsia.
SUDEP definitivo mais comorbidade (<i>Definite SUDEP plus</i>)	Quando uma condição clínica concomitante além da epilepsia for identificada antes ou depois da morte, se a morte possa ter ocorrido pelo efeito combinado de ambas as situações, mas se na autópsia ou na avaliação clínica/registros do evento terminal não se mostre que o achado concomitante foi a causa da morte
SUDEP provável (<i>Probable SUDEP</i>)	O mesmo que SUDEP definitivo, porém sem autópsia
SUDEP provável mais comorbidade (<i>Probable SUDEP Plus</i>)	O mesmo que SUDEP definitivo com comorbidade, porém sem autópsia
SUDEP possível (<i>Possible SUDEP</i>)	Um fator concomitante que possa explicar a morte súbita está presente

Quase SUDEP (<i>Near-SUDEP</i>)	Quando um PCE sobrevive por mais de 1 hora após manobras de reanimação cardiovascular onde na investigação subsequente não se encontre lesão estrutural para explicar o evento
Quase SUDEP com comorbidade (<i>Near-SUDEP Plus</i>)	Quando um PCE e outra comorbidade conhecida potencialmente passível de levar a morte, sobrevive por mais de 1 hora após manobras de reanimação cardiovascular onde na investigação subsequente não se encontre lesão estrutural para explicar o evento
Não SUDEP (<i>Not SUDEP</i>)	Uma causa alternativa e clara, que não seja SUDEP, explica a morte
Não classificada (<i>Unclassified</i>)	Não há informação suficiente sobre a causa de morte

Todavia, Devinsky *et al.*, em 2018, propuseram algumas mudanças na classificação vigente devido a dificuldades e confusões diagnósticas baseadas na classificação anterior (quadro 2) (40):

Quadro 2 – Proposta de modificação da classificação atual de SUDEP (40)

Classificação	Descrição
SUDEP definitivo	Semelhante à classificação anterior
SUDEP definitivo mais comorbidade	Semelhante à classificação anterior
SUDEP provável	O mesmo que SUDEP definitivo, porém sem autópsia. Inclui também os casos com autópsia limitada à alguns órgãos ou decomposição do corpo limitando a análise forense
SUDEP provável mais comorbidade	O mesmo que SUDEP provável, porém associado com causa sinérgica potencial de morte
SUDEP possível	Há uma causa potencial de morte

	baseado nas circunstâncias de como ocorreu o evento, história clínica, achados de autópsia ou quando o diagnóstico de epilepsia ou de crise recente é moderado a baixo
SUDEP reanimado	Semelhante a "quase SUDEP" da classificação anterior
Não SUDEP	Semelhante a classificação anterior
Não classificável	Semelhante a classificação anterior

Como fica evidente com as propostas de classificação, a diferenciação entre SUDEP e outras formas de morte súbita, como a morte súbita cardíaca ou ainda a síndrome da morte súbita infantil (SIDS - *sudden infant death syndrome*) e a morte súbita não explicada na infância (SUDC - *sudden unexplained death in childhood*) nem sempre é fácil e existe muita superposição dos diagnósticos, inclusive com possibilidade de quadros convulsivos em algumas delas (24).

Por toda esta dificuldade no diagnóstico (diagnóstico de exclusão, necessidade de exame anatomopatológico, mau registro e conhecimento sobre o problema), além da superposição de diferentes condições clínicas às vezes impostas pela própria epilepsia e da pouca integração entre epileptologistas, epidemiologistas, cardiologistas e patologistas (40), acredita-se que haja subestimação da real incidência de SUDEP (24). Em estudo no Reino Unido em 2006, Morton *et al.*, mostraram que apenas 5% dos neurologistas discutiam sobre SUDEP com seus PCE (41). Adicionalmente, SUDEP, diferente da morte súbita cardíaca, não apresenta um número próprio no Código Internacional de Doenças (CID).

Existem situações consideradas como potenciais fatores de risco para SUDEP. Pacientes com epilepsia iniciada em idade precoce, aqueles com crises tônico-clônico generalizadas freqüentes e quadros de difícil tratamento (como aqueles aguardando cirurgia para epilepsia, por exemplo), polimedicados (com drogas anti-epilépticas (DAE) como carbamazepina e lamotrigina), aqueles que apresentam baixa adesão ao tratamento, pacientes do sexo masculino, etilismo, jovens (20 a 45 anos), pacientes com alterações cognitivas e aqueles com maior número de crises noturnas, estão entre os indivíduos de maior risco (25-27, 32, 36, 42-46). DeGiorgio *et al.*, após revisão da literatura em 2017, elencaram os 10 principais fatores de risco para SUDEP ajustando a

razão das chances ("*odds ratio*") conforme o tamanho da amostra estudada e o intervalo de confiança obtido em cada estudo analisado (quadro 3) (47). Todavia, nem todos os estudos concordam com tais fatores (48) e nos faltam ferramentas para predizer de forma adequada quais pacientes tem maior risco de morte por SUDEP (49).

Quadro 3 - Os 10 principais fatores de risco para SUDEP segundo DeGiorgio, et al. (47)

Ranking	Fator de risco	Razão de chances ajustada
1	3 ou mais crise generalizadas por ano (contra nenhuma)	12,1
2	≥ 13 crises de qualquer tipo por ano (contra 0 a 2)	4,2
3	Sem DAEs (contra 1 ou 2 DAE)	3,78
4	3 DAEs (contra 1)	3,24
5	3 ou mais crises generalizadas no último ano (contra nenhuma)	3,04
6	11 a 20 crises generalizadas nos últimos 3 meses (contra 0 a 5)	2,39
7	Idade de início da epilepsia entre 0 e 15 anos (contra > 45 anos)	2,29
8	Coefficiente de inteligência < 70	2,23
9	3 a 5 mudanças em DAEs por ano (contra nenhuma)	2,16
10	≥ 3 DAEs na última visita (contra 0 a 2)	1,96

DAE = Drogas anti-epilépticas

Não se conhece o mecanismo exato para a ocorrência de SUDEP

(50, 51). A própria definição de SUDEP, que é atualmente um diagnóstico de exclusão, é um retrato da falta de um mecanismo universal que explique sua ocorrência (50). Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial, envolvendo componentes do sistema nervoso autônomo (SNA) central e periférico, atuando no sistema cardiopulmonar (51). Existem três principais mecanismos possivelmente relacionados à SUDEP (38, 51-52):

- Cardiovascular – englobando quadros de assistolia ictal, taquicardia e fibrilação ventricular, alteração na variabilidade da frequência cardíaca e fenômeno de *lock-step*;
- Neurogênico: edema agudo de pulmão neurogênico e silêncio elétrico cerebral;
- Pulmonar: apneia central ou obstrutiva e laringoespasmos.

Acredita-se que a atividade elétrica cerebral durante as crises epiléticas possa estimular áreas centrais relacionadas à ativação e modulação do SNA periférico, produzindo efeitos na resposta autonômica a curto e longo prazo (53-56).

Taquicardia sinusal ocorre na maioria dos quadros epiléticos, podendo ocorrer antes (0,7 a 49 segundos), durante ou após a crise (57-60). A taquicardia sinusal ictal está mais relacionada com epilepsias do lobo temporal e estímulo elétrico insular cortical direito (57-61). Tais quadros podem degenerar para arritmias mais complexas e SUDEP, além de aumentarem o consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular, podendo propiciar, por desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio, quadros isquêmicos cardíacos (62, 63).

A síndrome da bradicardia ictal, por outro lado, pode ser definida como uma redução importante da frequência cardíaca culminando com assistolia, síncope e possivelmente SUDEP (64, 65). A bradicardia está relacionada a descargas elétricas no córtex insular à esquerda e amígdala, inclusive com relatos de bloqueio atrioventricular após estimulação cortical de tais áreas (66-69).

O fenômeno *lock-step*, pode ser definido como uma sincronização da atividade elétrica cerebral durante uma crise epilética com descargas pós-ganglionares cardíacas, culminando em quadros graves de assistolia e até morte (69).

Outros marcadores cardíacos que podem estar relacionados com SUDEP, são alterações do intervalo QT, seja com seu aumento (70-72) ou redução (73), alternância da onda T e presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução (74, 75).

Apesar de tais evidências, não se sabe ao certo a ligação etiológica entre epilepsia, arritmia e SUDEP (76, 77). Outras possíveis explicações são a ocorrência de disfunção ventricular catecolaminérgica por crises epiléticas repetidas levando a cardiomiopatia adrenérgica (ou cardiomiopatia de *Takotsubo*) (78, 79) e/ou isquemia miocárdica, como observado em estudos avaliando a elevação de biomarcadores cardíacos após crise epilética (63, 80, 81). Importante ressaltar que tais biomarcadores, como a troponina I, poderiam ainda estar elevados em situações de injúria miocárdica não necessariamente ligadas à isquemia (82).

Outro dado intrigante é o fato de algumas doenças de canais iônicos (“canalopatias”) estarem ligadas tanto a quadros de arritmia (síndrome do QT longo, por exemplo) como à epilepsia (83, 84). Mutações no gene *SCN5A*, existente tanto no coração como no hipocampo e associado à QT longo e síndrome de Brugada, já foi demonstrada em caso de SUDEP (85).

Outros estudos ainda correlacionam a presença de epilepsia como fator de risco independente para mortalidade cardíaca (86, 87) e até mesmo como marcador de risco para infarto agudo do miocárdio (88). Em alguns pacientes com SUDEP a análise anatomopatológica revelou alterações sugestivas de isquemia miocárdica crônica (89).

O edema agudo de pulmão neurogênico, apesar de incomum, configura outra possível explicação para SUDEP (90, 91). Possivelmente a descarga simpática promoveria vasoconstrição no leito arterial pulmonar, aumentando a pressão hidrostática no interior do vaso e provocando exsudação para o espaço alveolar (91).

Há relatos de término do registro elétrico cerebral evoluindo com apneia, assistolia e posteriormente SUDEP (92-94).

O comprometimento pulmonar também já foi demonstrado como possível causa de SUDEP, seja por desencadear apneia central, laringo-espasmo ou por provocar apneia obstrutiva por aumento do tônus muscular durante a crise epilética (95, 96). Sabe-se que pacientes vítimas de SUDEP são comumente encontrados em pronação após crises noturnas não presenciadas, o que poderia levar a asfixia quando associado a perda da capacidade motora e reflexa de despertar (“*arousal*”) (97). Há também associação entre hipóxia com prolongamento do intervalo QT corrigido durante as crises epiléticas (70).

Todavia, apesar desses possíveis mecanismos para explicar a SUDEP, não se sabe exatamente o que faz uma determinada crise, dentre tantas outras, ser fatal. Talvez a interação de múltiplos fatores

como traços genéticos predisponentes associados a alterações estruturais cardíacas e autonômicas provocadas por repetidas crises, associadas à falta ou interação medicamentosa e crises não supervisionadas, culminem com aquelas alterações neurogênicas, pulmonares e/ou cardíacas que levam o PCE ao óbito (50).

Um modelo mais bem estudado de morte súbita é a morte súbita cardíaca. A morte súbita cardíaca é responsável por 20% de todas as mortes nos países industrializados (98). Ela pode ser conceituada como a condição onde há colapso hemodinâmico dentro de 1 hora após um evento agudo que alterou a situação cardiovascular prévia do indivíduo (99). Na vasta maioria dos casos (65 a 70%) é de origem isquêmica, incluindo eventos isquêmicos e arritmias malignas (como fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso). Em 10% dos casos ocorre por outras alterações estruturais cardíacas como miocardite, displasia arritmogênica do ventrículo direito, cardiomiopatia hipertrófica e outras. Em 15 a 35% das situações a morte súbita não é cardíaca e sim secundária a outros eventos como embolia de pulmão, hemorragia intracraniana, afogamento, trauma, hemorragia. Em 5 a 10% ocorre por doenças em um coração estruturalmente normal, como em algumas síndromes arrítmicas (síndrome de Brugada, QT longo ou curto, taquicardia polimórfica catecolaminérgica, Wolff-Parkinson-White, *commotio cordis*) (100-102). Provavelmente é neste último grupo que pelo menos algumas causas de SUDEP possam se encaixar. Na população geral, a presença de epilepsia, independente de outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais, está relacionada com um aumento em 3 vezes no risco de morte súbita cardíaca por taquicardia ou fibrilação ventricular (103).

O grande desafio na prevenção da morte súbita é o fato de 45% dos casos ocorrerem em indivíduos assintomáticos e até então saudáveis. Indivíduos com alterações discretas, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo >40%, são responsáveis por 40% dos casos de morte súbita, enquanto indivíduos com lesões mais graves somam apenas 13% dos casos de morte súbita. Alterações genéticas predispondo a arritmias colaboram, até aonde se sabe, com 2% dos casos de morte súbita (98). Esse maior número absoluto de eventos em uma população aparentemente saudável e de baixo risco, o chamado *paradoxo de Myerburg*, explica a dificuldade de se predizer o risco de morte súbita destes indivíduos e explica porque a maioria dos pacientes que morreram subitamente nem haviam sido considerados para terapias mais avançadas com implante de cardiodesfibrilador implantável, por exemplo (98, 104).

Geralmente para que haja morte súbita, os indivíduos com fatores predisponentes são confrontados com alguns gatilhos, como isquemia miocárdica aguda, alteração eletrolítica, autonômica ou medicamentosa (prolongando o intervalo QT, por exemplo) (105-107). Na análise dos indivíduos recuperados de morte súbita alguns exames complementares são fundamentais para o diagnóstico como a bioquímica sanguínea, eletrocardiograma, ecocardiograma e angiografia coronária (100, 101, 108).

1.3 INTERAÇÃO NEURO-CARDIOGÊNICA: O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O CORAÇÃO

A interação coração-cérebro via SNA merece destaque como possível mecanismo de SUDEP. William Harvey¹ em 1628 já dizia que "*Para todo acometimento cerebral levando a dor ou prazer, esperança ou medo, há uma agitação que se estende ao coração*" (109). O SNA é responsável pelo controle fisiológico do coração, incluindo o seu cronotropismo, dromotropismo, inotropismo, batmotropismo e lusitropismo, além de ter ação no miócito a nível celular e molecular (109, 110). Ele é composto por uma intrincada rede de neurônios que são divididos em extrínsecos e intrínsecos ao coração. O componente extrínseco é formado por fibras nervosas que ligam o coração ao sistema nervoso central através de fibras aferentes e eferentes simpáticas e parassimpáticas. Após entrar no saco pericárdico, as fibras nervosas do sistema nervoso autônomo passam a ser chamadas de intrínsecas, formando diversos plexos (em torno de 7) na superfície atrial (em regiões próximas ao nó sinusal, nó atrioventricular e na junção das veias pulmonares com o átrio esquerdo, por exemplo) e ventricular (próximo da origem das coronárias na raiz da aorta) englobando cerca de 94 mil neurônios na criança e 43 mil no adulto que fazem sinapse com as fibras simpáticas e parassimpáticas extrínsecas (109, 111, 112).

O aumento do tônus simpático e redução do parassimpático estão relacionados a risco arritmico e de morte súbita cardíaca (98). O aumento crônico do tônus simpático leva a remodelamento elétrico cardíaco, com aumento da concentração intracelular de cálcio e redução da corrente de potássio com conseqüente alteração na duração do potencial de ação celular e heterogeneidade na repolarização elétrica, favorecendo o automatismo elétrico e a deflagração de pós-potenciais

¹ Harvey, W., *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, Frankfurt, W. Fitzeri, 1628 apud (109).

elétricos e arritmia (113, 114). Estas modificações provocadas no coração pelo sistema nervoso autônomo têm um caráter dinâmico e flutuante, sendo intensificado por alterações isquêmicas no miocárdio (110, 113, 115). No miocárdio isquêmico ou no pós-infarto há crescimento neuronal alterado do sistema nervoso autônomo intrínseco principalmente nas regiões ao redor das áreas comprometidas ("*nerve sprouting*") gerando focos assimétricos de estímulo nervoso com favorecimento de arritmias malignas (109, 110, 113, 115). Em indivíduos com epilepsia do lobo temporal já foi demonstrado, através da cintilografia com captação de ^{123}I -metaiodobenzilguanidina, uma redução da inervação simpática cardíaca pós-ganglionar (116). Há relatos ainda de alteração de componentes extrínsecos do sistema nervoso autônomo (como o gânglio estrelado) associados à disfunção ventricular (117). Além disso, as flutuações das eferências do sistema nervoso autônomo têm um papel importante em desmascarar o fenótipo eletrocardiográfico de síndromes arrítmicas geneticamente inatas, precipitando o gatilho para eventos letais (118).

As epilepsias, focais ou generalizadas, afetam o sistema nervoso autônomo, seja durante o período ictal, ou nos períodos pós-ictal e interictal (119). Habitualmente há estímulo elétrico cerebral nascendo primariamente ou estimulando secundariamente áreas centrais autonômicas, como áreas corticais límbicas, incluindo a amígdala, córtex insular, giro cingulado anterior e o córtex orbitofrontal posterior (56). Destas regiões partem estímulos elétricos para as redes autonômicas secundárias como o hipotálamo, a região periaquedutal cinzenta, algumas regiões da ponte, núcleo do tracto solitário, núcleo ambíguo e bulbo ventrolateral. A ativação autonômica leva a alterações emocionais e viscerais sensitivas gerando manifestações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, cutâneas, urinárias, genitais e pupilares (56).

A resposta cardiovascular ao estímulo autonômico central apresenta variação conforme a lateralização do evento no sistema nervoso central, principalmente no período ictal. O estímulo do córtex insular esquerdo propicia bradicardia ictal enquanto que o estímulo desta mesma estrutura à direita, leva à taquicardia (57).

A taquicardia sinusal é a manifestação cardiovascular mais freqüente durante a crise epiléptica, ocorrendo em 85% das situações (59, 120). Interessante observar que a taquicardia sinusal pode preceder a crise em até 13 segundos em indivíduos com ELT e em 8 segundos em epilepsias extra-temporais (120). A bradicardia ictal é menos freqüente, ocorrendo em 2 a 6% das crises e 13 a 21% dos pacientes (121). Menos

freqüente ainda é a ocorrência de assistolia ictal, definida como a total ausência de complexos QRS do eletrocardiograma por pelo menos 4 segundos, ocorrendo em 0,3% das crises epilépticas com duração média de 20 segundos (122).

Alterações eletrocardiográficas na fase de repolarização ventricular como alterações na onda T ou segmento ST, ou então arritmias como bloqueios atrioventriculares, extra-sístoles e taquicardias ventriculares ou supraventriculares, e bloqueios de ramo podem ocorrer em 35 a 40% dos PCE (120, 123).

Alterações autonômicas interictais nos PCE já foram bem documentadas, geralmente apresentando elevações do tônus simpático e redução da variabilidade parassimpática e autonômica (77, 124, 125). Indivíduos com epilepsia apresentam elevações da frequência cardíaca de repouso, redução da variabilidade da frequência cardíaca e prolongamento do intervalo QT corrigido, compatíveis com um predomínio simpático (126, 127). Tais alterações interictais são atenuadas após lobectomia temporal e possivelmente isto representa um dos mecanismos de redução de risco de SUDEP após tal intervenção (69).

No estudo MORTEMUS (128) 11 pacientes sofreram SUDEP enquanto monitorizados por video-EEG e neste estudo ficou evidenciado a presença de taquipnéia e taquicardia pós ictal, evoluindo para ritmos bradicárdicos e extra-sistólicos culminando com apneia e/ou assistolia, mostrando a flutuação anormal e a coativação do sistema nervoso autônomo nestes pacientes (24). Em estudo interessante de 2017, Hampel et al. demonstraram uma redução de 79% da sensibilidade do baroreflexo no período pós ictal dos pacientes com crises bilaterais convulsivas mas não em indivíduos com crises focais (129).

Importante frisar que muitas das drogas utilizadas no combate às crises epilépticas, podem também alterar o sistema nervoso autônomo, como é o caso da carbamazepina, que apresenta propriedades anticolinérgicas, a fenitoína que pode levar a taquicardia em caso de dose elevada e o topiramato que pode alterar a temperatura corporal (119).

Existem várias ferramentas para avaliação do sistema nervoso autônomo, geralmente buscando variações relativas (e não medidas absolutas de linha de base) em aspectos eletrofisiológicos e hemodinâmicos. Medidas como a variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade do baroreflexo aórtico e carotídeo, turbulência da frequência cardíaca, desaceleração da frequência cardíaca e alternância da onda T no eletrocardiograma são alguns exemplos (109, 110). Há

relação entre aumento da mortalidade cardíaca após infarto agudo do miocárdio e índices alterados de variabilidade da frequência cardíaca e do baroreflexo (130). A turbulência da frequência cardíaca se relaciona a aumento da mortalidade súbita e mortalidade total em pacientes com doença coronariana e miocardiopatia dilatada (131). A desaceleração da frequência cardíaca se mostrou melhor preditora de morte após infarto do miocárdio do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (132). Todavia, pela complexidade de tais medidas e pelo seu valor preditivo limitado, outros exames, abordando alguns desses dados, possivelmente apresentam maior aplicabilidade clínica, como é o caso do teste ergométrico (ou teste de exercício) (98).

1.4 O TESTE ERGOMÉTRICO NA ANÁLISE DE RISCO PARA SUDEP

O Teste de esforço ou Teste ergométrico (TE) é um exame importante na propedêutica cardiológica, não apenas para o diagnóstico, mas para a avaliação prognóstica dos indivíduos com probabilidade de evento letal súbito (108). Variáveis clínicas, hemodinâmicas, eletrocardiográficas e autonômicas são utilizadas para incrementar a análise de risco de eventos letais e não letais (133).

Diversas variáveis do TE têm sido estudadas e ligadas à mortalidade cardiovascular e à mortalidade por todas as causas. Dentre as variáveis clínicas, a presença de dor torácica, palidez e sopros novos estão associados à anormalidade do teste (108, 133, 134).

Com relação às variáveis eletrocardiográficas relacionadas a eventos cardiovasculares, podemos citar as alterações do segmento ST (supra ou infra desnivelamentos), alterações da amplitude das ondas Q, R e S do eletrocardiograma, inversões da onda U e alterações na dispersão do intervalo QT maior do que 60 milissegundos provocadas pelo esforço (135-143). A detecção de arritmias, principalmente na fase de recuperação apresenta correlação com maior mortalidade por todas as causas (144).

Quanto às variáveis hemodinâmicas e autonômicas, alguns achados merecem destaque após estudos populacionais prolongados e com grande número de pacientes. A presença de incompetência cronotrópica, que pode ser definida como a incapacidade de atingir 85%, ou menos do que dois desvios padrão, da frequência cardíaca máxima prevista para idade, ou ainda, como a incapacidade de atingir 80% do índice cronotrópico, se correlaciona com eventos cardiovasculares futuros (145-147). O retardo da queda da frequência cardíaca na

recuperação, seja através de recuperação passiva ou ativa, se correlaciona com aumento da mortalidade cardíaca e por todas as causas (148-151).

O aumento dos níveis pressóricos na recuperação (pressão arterial no terceiro minuto maior do que a pressão arterial no primeiro minuto da recuperação) está relacionado com doença isquêmica cardíaca (152).

Um dos dados mais importantes avaliados pelo TE em termos de prognóstico, não apenas no que se refere à morte cardiovascular, mas também à morte por todas as causas, é a aptidão cardiorrespiratória ou física. Ela pode ser definida como a capacidade dos sistemas circulatório e pulmonar em fornecer oxigênio para a musculatura esquelética durante atividade física sustentada (153). Em estudo de Myers et al. (2002), foi demonstrado que a sobrevida em longo prazo apresentava correlação com a aptidão física, de forma mais estreita e direta, do que com o histórico de doença cardiovascular prévio. Em tal estudo, observou-se redução de 12% de mortalidade para cada aumento de um "MET" ("*metabolic equivalent of task*", medida de equivalente metabólico de dada tarefa, que se refere ao consumo de oxigênio) de aptidão física (154).

Estudos prévios demonstraram menor atividade elétrica cerebral anormal durante exercício e menor número de crises epiléticas durante atividade física e mental (155, 156). Alguns estudos com PCE mostraram redução, ou pelo menos ausência de aumento do número de crises após ingresso em programa de atividade física regular (157, 158). Todavia, a participação de PCE em programas estruturados de atividade física é baixa, tanto no cenário local como no exterior, talvez por receio de crises desencadeadas pelo esforço e acidentes, dentre outros fatores (159, 160). Tal fato leva a reflexões, dado que em grupos classicamente considerados como de alto risco, como diabéticos, coronariopatas ou portadores de insuficiência cardíaca a aptidão e a prática de atividade física se mostrou agente de proteção (108, 133, 161).

Poucos estudos analisaram de forma sistemática as variáveis do TE em PCE, geralmente focando em apenas alguns aspectos do teste. Yerdelen et al, em 2012, avaliaram a queda da frequência cardíaca na recuperação de 14 PCE comparados a controles, encontrando maior atividade parassimpática nos PCE (162).

Dado o exposto, a utilização do TE em PCE parece ser promissor como método de estratificação de risco nesta população.

1.5 O ECOCARDIOGRAMA NA ANÁLISE DE RISCO PARA SUDEP

O ecocardiograma é um exame importante na avaliação dos indivíduos recuperados de morte súbita e como ferramenta para estratificação de risco para os indivíduos com maior probabilidade de evento letal súbito, já que aqueles portadores de cardiopatia estrutural (insuficiência cardíaca, cardiomiopatia isquêmica ou hipertrófica, estenose valvar aórtica, displasia arritmogênica ventrículo direito, etc.) apresentam aumento de risco na ordem de 6 a 10 vezes para tais eventos (163, 164).

Adicionalmente, a análise da função sistólica e diastólica dos ventrículos, além das alterações estruturais relacionadas a diferentes fenótipos de hipertrofia ou alterações valvares, apresentam importância prognóstica em termos de morbi-mortalidade (165, 166).

Poucos estudos analisaram de forma sistemática os achados ecocardiográficos em PCE buscando marcadores de risco para morte súbita (167-170).

Desta forma, a estratificação de risco realizada pela cardiologia através das informações obtidas com exames como a ecocardiografia e ergometria, poderia desempenhar um papel adicional nos PCE. Assim, a questão levantada no presente estudo é se o TE, através da análise de suas variáveis clínicas, eletrocardiográficas, hemodinâmicas e autonômicas apresenta alguma diferença entre indivíduos com e sem epilepsia, considerando indivíduos sem cardiopatia estrutural de base. Secundariamente, questionamos ainda se as variáveis ecocardiográficas dos PCE são diferentes das variáveis ecocardiográficas de um grupo controle sem tal doença.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

1. Analisar os achados do TE e ecocardiográficos em uma população com epilepsia comparando-os com uma população controle, sem epilepsia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar os dados clínicos, eletrocardiográficos, hemodinâmicos e autonômicos durante o esforço e recuperação dos PCE comparando-os a uma população controle;
2. Avaliar variáveis ecocardiográficas (analisando função sistólica e diastólica ventricular e anatomia dos átrios e ventrículos) dos PCE e comparar os achados com uma população controle;
3. Mensurar a constante de rigidez miocárdica (β) de forma não invasiva, pela ecocardiografia;
4. Correlacionar as variáveis clínicas e epidemiológicas dos indivíduos com epilepsia com seus achados obtidos no TE.
5. Correlacionar as variáveis obtidas no TE com os achados ecocardiográficos nos indivíduos com epilepsia.

3. METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico do tipo caso-controle para avaliação das variáveis do TE em PCE comparando-os a população sem epilepsia, ambos sem doenças cardiovasculares conhecidas. A análise de variáveis ecocardiográficas também foi realizada e tais variáveis foram correlacionadas com as variáveis clínicas e ergométricas.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

O CEPESC/UFSC é o único centro de referência estadual de nível terciário para o tratamento multidisciplinar de epilepsia que conta com diversos especialistas certificados entre epileptologistas, neurofisiologistas clínicos, neurocirurgiões e neuropsicólogos, com uma área de abrangência de 7 milhões de habitantes (população de SC em 2017) (171) e uma população potencial de aproximadamente 140 mil PCE (considerando-se 2% da população com epilepsia).

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi conduzido de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (172). Este estudo é parte do projeto “Implementação do programa de atendimento integral do paciente com epilepsia e levantamento epidemiológico dos pacientes com epilepsia atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina” que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH/UFSC) através de parecer consubstanciado nº 2007/12, datado de 02/06/2011 (ANEXO A). O protocolo adicional do estudo foi aprovado pela Plataforma Brasil através do CEPSH/UFSC (em 14/09/2015 sob o nº 1.226.6361 e em 9/11/2015 sob o nº 1.315.273) (ANEXOS B e C), assim como foi aprovado também, o informe de consentimento, o qual foi assinado por todos os indivíduos que voluntariamente concordaram em participar do estudo (APÊNDICE A).

3.4 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado (para o teste t de Student) baseado em artigo de Yederlen et al. (2012) que investigaram a queda da frequência cardíaca após esforço máximo em indivíduos com epilepsia. Naquele estudo a diferença encontrada entre o desfecho investigado foi de 9 batimentos por minuto (bpm) com desvio padrão de 12 bpm (162). Considerando um erro alfa de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e um poder da amostra de 80%, o tamanho da amostra foi calculado em 28 indivíduos para cada grupo.

3.5 POPULAÇÃO

Foram incluídos, consecutivamente, indivíduos com diagnóstico definitivo de ELT acompanhados no Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil, entre Julho de 2015 a Julho de 2016. Os critérios diagnósticos de epilepsia foram baseados nos critérios do *International League Against Epilepsy* (ILAE) e confirmados por EEG e neuroimagem (11). Todos os pacientes apresentavam crises focais com perda de consciência. As DAEs usadas pelos PCE foram documentadas (dose, número de DAEs e duração do tratamento). Objetivando a comparação entre a equipotência dos diferentes regimes terapêuticos, seja utilizando-se mono ou politerapia, as doses diárias das DAEs foram padronizadas através da relação entre a dose diária definida (DDD) e a dose diária prescrita (PDD) (PDD/DDD) (173). A DDD é conceituada pela Organização Mundial de Saúde como a dose média diária de manutenção para um adulto para cada DAE, considerando a sua principal indicação após análise da literatura e registro da droga. A PDD é a dose de cada DAE usada pelo paciente (174, 175).

O grupo controle foi composto de indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC), que buscavam avaliação cardiológica de rotina, ou por situações clínicas como hipertensão arterial sistêmica de leve intensidade ou dislipidemia.

Os indivíduos que consentissem em participar do estudo, que preenchessem os critérios de inclusão e que não preenchessem os critérios de exclusão foram incluídos no estudo após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes acima de 18 anos com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia do lobo temporal de acordo com os critérios da ILAE (*International League Against Epilepsy*) atendidos no ambulatório de epilepsia do HU/UFSC de forma consecutiva, independente de sexo ou idade (11).

3.5.2 Critérios de exclusão

Todos os indivíduos (com epilepsia ou controles) com doenças cardiovasculares conhecidas foram excluídos. As seguintes condições foram consideradas para exclusão:

1. Doenças cardíacas isquêmicas - histórico de angina do peito ou infarto agudo do miocárdio, revascularização cirúrgica ou percutânea prévia;
2. Doenças estruturais cardíacas - cardiomiopatia hipertrófica, dilatada, restritiva ou por não compactação do miocárdio;
3. Doenças valvares significativas - estenose ou insuficiência valvar moderada ou importante;
4. Doenças cardíacas congênitas – cianóticas ou acianóticas;
5. Arritmias clinicamente significativas – fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardias ventriculares ou supraventriculares paroxísticas;
6. Hipertensão arterial sistêmica estágio II ou III conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (176);
7. Doença cerebrovascular prévia;
8. Doença arterial periférica conhecida;
9. Foram excluídos os pacientes que por razões clínicas não podiam se exercitar em esteira ergométrica.

3.6 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Os indivíduos participantes do estudo foram entrevistados através do uso de um protocolo padronizado (APÊNDICES B e C) o qual incluiu dados clínicos pessoais, história familiar cardiovascular dos parentes de primeiro grau, dados sobre tabagismo atual ou progresso, uso de bebida alcoólica, situação econômica (APÊNDICE D) (177) e

estado físico através do questionário de Baecke, et al. (APÊNDICE E) (178, 179). Tal questionário aborda a realização de atividade física em três esferas: atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e outras atividades de lazer e locomoção e já foi validado para nossa população (180, 181).

Foi realizada avaliação antropométrica (peso, altura, IMC) e exame físico completo, com medida pressórica nos dois membros superiores, frequência cardíaca em repouso além da avaliação geral e específica buscando sinais de aterosclerose ou cardiopatia subclínica, sopros cardíacos e/ou periféricos.

Todos os indivíduos foram submetidos a eletrocardiograma em repouso ((EKG – Cardiette ar600view – Cardioline S.p.A, Via de Zinis, 6 38011 Cavareno (TN) Italy info@cardioline.it; www.cardioline.it) TE (Super ATL, Imbramed, Brasil) e ecocardiograma transtorácico (General Electric Medical Systems, Vivid S6, Israel), equipado com transdutor matricial M4S-RS 1,5–3,6 MHz.

Os exames foram realizados em período interictal de pelo menos 24 horas por um cardiologista certificado (G.L.F.) de acordo com as diretrizes atuais (182, 183), entre 8:00 e 16:00 horas.

3.6.1 Teste ergométrico (ou teste de exercício)

O TE foi realizado em esteira rolante até a exaustão através do uso do protocolo de Bruce seguido de recuperação ativa com caminhada a 2,4 km/h e inclinação da esteira em 2,5% por 2 minutos, seguidos de pelo menos 3 minutos parado, em pé (182). A observação após o teste estendeu-se além do quinto minuto da recuperação se houvesse necessidade clínica. Todos os pacientes foram encorajados verbalmente para continuarem o exercício até a exaustão. Após término do exame, todos permaneciam no laboratório de ergometria por pelo menos 30 minutos, em repouso. Foram analisadas as seguintes variáveis do teste de exercício:

1. Variáveis clínicas antes, durante e após esforço, como dor torácica, sopro, síncope, lipotímia, tontura ou cianose;
2. Variáveis eletrocardiográficas como arritmias atriais ou ventriculares, bloqueios de ramo, desvios da onda T ou segmento ST do eletrocardiograma;
3. Variáveis autonômicas/hemodinâmicas como o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica antes, durante e após esforço, frequência cardíaca de

repouso, resposta cronotrópica cardíaca durante e após esforço (com especial atenção na frequência cardíaca no pico do esforço e no primeiro minuto da recuperação), duração do exercício e equivalente metabólico de tarefa (MET ou *Metabolic Equivalent of Task*) atingido. O escore de Duke foi calculado através da fórmula: {Tempo de exercício – (5 × desvio máximo de ST ao eletrocardiograma) – (4 × índice de angina)} (134).

O equivalente metabólico de tarefa (MET) é uma medida de gasto energético do indivíduo conforme dada tarefa e corresponde ao consumo de 3,5 ml de oxigênio por quilo de peso por minuto (3,5 ml O₂.Kg⁻¹.min⁻¹) (108, 134). Aproximadamente, 1 MET corresponde ao gasto energético de um indivíduo sentando em repouso.

A incompetência cronotrópica, definida como a incapacidade do coração em aumentar sua frequência de batimento em resposta ao exercício também foi analisada. A incompetência cronotrópica é definida quando o coração não atinge 85% da frequência cardíaca máxima predita pela idade, conforme a fórmula de Karnoven (220-idade), (184) ou a fórmula de Tanaka {208 – (0,7 x idade)}, (185) ou quando o coração não atinge 80% do índice cronotrópico, definido pela fórmula: (frequência cardíaca de pico – frequência cardíaca de repouso)/(220 – idade - frequência cardíaca de repouso). O índice cronotrópico também foi calculado com a fórmula de Tanaka como denominador no lugar da fórmula de Karnoven, ou seja: (frequência cardíaca de pico – frequência cardíaca de repouso)/({208 – (0,7 x idade)} - frequência cardíaca de repouso).

3.6.2 Ecocardiograma

3.6.2.1 Medidas Convencionais

As imagens ecocardiográficas foram obtidas com os pacientes em decúbito lateral esquerdo no cortes paraesternal longitudinal, paraesternal de eixo curto e apical e na posição dorsal para os cortes subcostal e supraesternal. As modalidades bidimensional, modo-M, Doppler pulsado, contínuo, tecidual e colorido foram utilizadas conforme recomendação das diretrizes atuais (183).

As câmaras cardíacas foram medidas conforme orientação das diretrizes, das seguintes formas (183):

1. Diâmetro e volume do ventrículo esquerdo pelo método bidimensional e pela regra de Simpson, respectivamente. Na regra de Simpson a área da cavidade é medida em dois planos ortogonais e depois reconstruída em três dimensões;
2. Diâmetro e volume do átrio esquerdo pelo método bidimensional e pela regra de Simpson, respectivamente. O volume do átrio esquerdo foi indexado pela superfície corporal;
3. O ventrículo direito foi medido em sua base e em sua porção média pelo corte apical voltado para as cavidades direitas;
4. O volume do átrio direito foi medido pela técnica de área-comprimento no corte apical.

A função sistólica do ventrículo esquerdo foi medida pela regra de Simpson conforme a fórmula: fração de ejeção do ventrículo esquerdo = (volume diastólico final – volume sistólico final)/volume diastólico final.

A função sistólica do ventrículo direito foi medida através do deslocamento sistólico do anel tricúspide (TAPSE - *Tricuspid annular plane systolic excursion*) medido pelo modo-M e pela velocidade de deslocamento sistólico do anel lateral tricuspídeo (s') medido pelo Doppler tecidual.

A espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo foi medida. A massa ventricular esquerda foi calculada conforme recomendação das diretrizes e indexada pela superfície corporal (183). A relação entre a espessura da parede posterior e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo foi usada para calcular o grau de remodelamento e hipertrofia do ventrículo esquerdo através da seguinte fórmula: (2 x espessura da parede posterior)/diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (Figura 1).

Figura 1 - Geometria do ventrículo esquerdo (VE) de acordo com a sua massa indexada pela superfície corporal e conforme a relação da espessura com o seu diâmetro diastólico (espessura relativa).

Espessura relativa do Ventrículo Esquerdo	> 0,42	Remodelamento Concêntrico	Hipertrofia Concêntrica
	≤ 0,42	Geometria Normal	Hipertrofia Excêntrica
		≤ 95 (Feminino) ≤ 115 (Masculino)	> 95 (Feminino) > 115 (Masculino)
Massa Ventricular Esquerda (g/m²)			

Fonte: Adaptado de Lang et al. (183)

Os diâmetros da raiz da aorta e aorta ascendente foram medidos pelo método bidimensional no corte paraesternal longitudinal.

O Doppler tecidual foi utilizado no corte apical para medir a velocidade de deslocamento do anel mitral em suas porções lateral e medial. Foram medidos o pico de deslocamento sistólico (s'), o deslocamento diastólico precoce (e') e tardio (a') do anel mitral. O e' médio foi calculado $\{(e'_{\text{septal}} + e'_{\text{lateral}})/2\}$.

O tempo de ejeção dos ventrículos (TEV), medido através do tempo de ejeção aórtico ou pulmonar na sístole pelo Doppler pulsátil, o tempo de contração isovolumétrica (TCIV), medido desde o fechamento da valva mitral ou tricúspide até a abertura da valva aórtica ou pulmonar, respectivamente, e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), medido desde o fechamento da valva aórtica ou pulmonar até abertura da valva mitral ou tricúspide, respectivamente, foram medidos e usados para calcular o índice de performance miocárdico ou Índice de

Tei $\{(TCIV + TRIV)/TEV\}$, um marcador da função sistólica e diastólica dos ventrículos esquerdo e direito (186).

O Doppler pulsátil foi utilizado para medir o pico da velocidade do fluxo sanguíneo inicial (onda E) e tardio (onda A) pela valva mitral para o ventrículo esquerdo. O TRIV do ventrículo esquerdo pelo Doppler pulsátil foi medido através da análise dos fluxos pelas valvas mitral e aórtica. A relação E/A e a relação E/(e' médio), índices importantes da função diastólica e da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo foram calculados (183).

3.6.2.2 Avaliação não invasiva da curva pressão-volume do ventrículo esquerdo na fase diastólica final

A estimativa não invasiva da curva pressão-volume diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDPVR) e da constante de rigidez β , foram mensuradas através do método descrito por Klotz et al. (187, 188). A LVEDPVR pode ser estimada pelo cálculo do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (LVEDV) o qual possui pressão = 0 mmHg (V_0), $\{V_0 = LVEDV \times [0,6 - (0,006 \times \text{Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo})]\}$ e o volume no qual a pressão é igual a 30 mmHg (V_{30}), $[V_{30} = V_0 + (LVEDV - V_0)/(\text{Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo} / 27,28)^{(1/2,76)}]$. A Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo pode ser estimada pela fórmula $4,4 + (0,85 \times E/e')$ (189). A LVEDPVR pode ser então estimada pela fórmula: $EDP = \alpha \times EDV^\beta$ e $\beta = \log(\text{Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo} / 30) / \log(LVEDV / V_{30})$, onde EDP é a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e EDV é o volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo software IBM® SPSS® para Windows, versão 17. As variáveis contínuas foram descritas como a média \pm desvio padrão (DP) e as categóricas como porcentagem do total. A distribuição normal foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff. Teste t de Student bicaudado foi usado para comparar variáveis quantitativas e o teste exato de Fisher (nas situações onde mais do que 20% das frequências esperadas nas tabelas de contigência apresentavam valores menores do que 5 ou quando alguma frequência esperada foi menor do que 2) ou Qui quadrado de Pearson foram usados para comparar variáveis categóricas e frequência de ocorrência.

Buscamos preditores independentes de índices relacionados à resposta autonômica e aptidão física medidos pelo TE, dentre as variáveis clínicas e demográficas nos PCE pelo método de entrada forçada. Dentre aquelas variáveis identificadas pela análise univariada com valor de " p " menor que 0,2, retivemos para o modelo final de regressão linear múltipla, as 2 ou 3 variáveis com maior plausibilidade biológica para explicar a variável dependente, devido ao tamanho da amostra.

Adicionalmente, buscamos preditores independentes da constante de rigidez β , (uma das variáveis obtidas pela ecocardiografia) dentre as variáveis demográficas, clínicas, ecocardiográficas e do teste ergométrico dos PCE através de regressão linear múltipla. Da mesma forma, aquelas variáveis identificadas pela análise univariada com valor de " p " menor que 0,2, usando o método de entrada forçada, retivemos para o modelo final de regressão linear múltipla, as 2 ou 3 variáveis com maior plausibilidade biológica para explicar a variável dependente, devido ao tamanho da amostra.

Os índices de rigidez miocárdica foram categorizados em rigidez alta (incluídos 20% dos indivíduos com maior rigidez) ou baixa. Foi realizada uma regressão logística binária para determinar a relação entre o diagnóstico de epilepsia com níveis mais elevados de rigidez. A associação determinou uma razão de chance com intervalo de confiança de 95% entre as duas variáveis.

Todos os testes estatísticos foram bicaudados e o nível de significância considerado significativo foi de 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 DADOS CLÍNICOS E SÓCIO-ECONÔMICOS

Foram incluídos 60 indivíduos de forma consecutiva (30 indivíduos com epilepsia e 30 controles). Os dados associados às características da epilepsia no grupo com a doença são apresentados na tabela 1 e figura 2. A tabela 2 apresenta o número de PCE usando as diferentes classes de DAE e a sua dose média diária. Além da DAEs, um PCE usava baixa dose de beta-bloqueador (propranolol 80 mg/dia), dois estavam em uso de benzodiazepínico e 1 PCE e 2 controles estavam usando antidepressivo.

Tabela 1 - Características clinico-epidemiológicas dos indivíduos com epilepsia

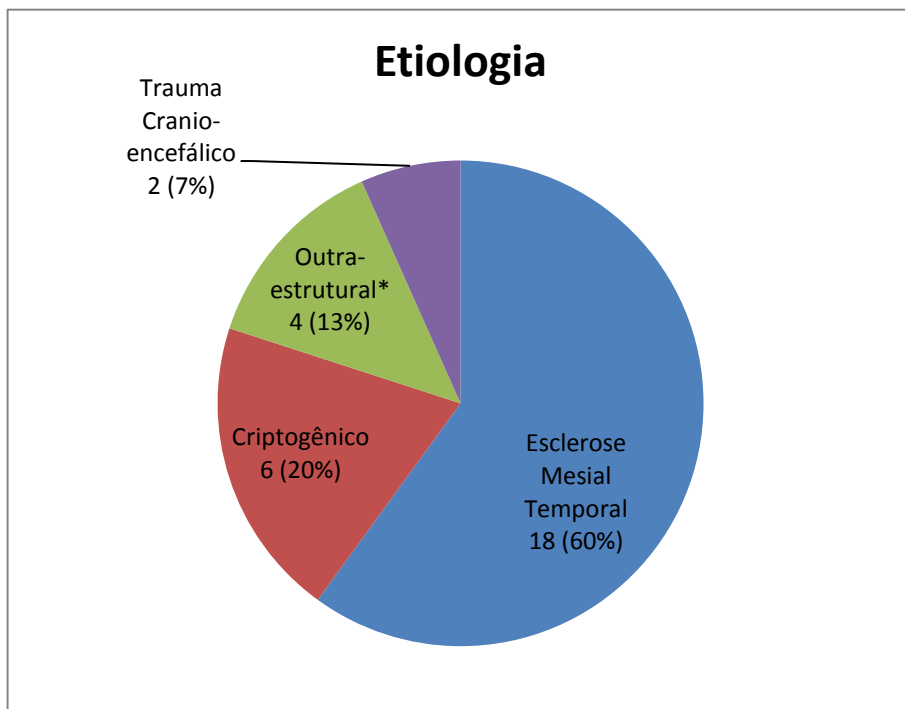
	Pacientes (n = 30)
Idade ^a (média ± desvio padrão)	37,4 ± 11,2
Sexo masculino/feminino	18 (60%)/12 (40%)
Início da epilepsia ^a (idade média ± desvio padrão)	15,2 ± 10,1
Crises mensais com perda de consciência ^a (média ± desvio padrão)	9,2 ± 21,65
Duração da epilepsia ^a (anos ± desvio padrão)	22,5 ± 10,67
Síndrome epiléptica	30 (100%) epilepsia do lobo temporal
Lado da lesão	13 (43,3%) direita; 13 (43,3%) esquerda; 4 (13,3%) bilateral
Número de DAEs ^a (média ± desvio padrão)	2,2 ± 0,92
Politerapia com DAEs ^b	24 (80%)

^a Distribuição normal conforme teste de Kolmogorov-Smirnov

^b Politerapia: indivíduos em uso de pelo menos 2 DAEs

DAEs = drogas anti-epilépticas

Figura 2 - Etiologia da epilepsia conforme achados pela ressonância magnética encefálica



* Outra-estrutural: 1 paciente com neurocisticercose; 1 paciente com tumor neuroepitelial disembríoblastico; 2 pacientes com displasia cortical

Tabela 2 - Drogas anti-epiléticas em uso

	Pacientes (n = 30) tratados com DAEs (total e %)	Dose média diária (mg)
Levetiracetam	4 (13,3%)	3000
Carbamazepina	19 (63,3%)	1193,8
Topiramato	4 (13,3%)	235
Fenobarbital	9 (30%)	194,4
Clobazan	7 (23,3%)	18,6
Lacosamida	2 (6,7%)	300
Valproato	6 (20%)	1416,7

Oxcarbazepina	5 (16,2%)	2220
Clonazepan	2 (6,7%)	1,8
Fenitoína	4 (13,3%)	350
Lamotrigina	3 (10%)	233,3

DAEs = Drogas antiepilépticas

Os dois grupos foram constituídos por indivíduos saudáveis com baixa incidência de fatores de risco para doença cardiovascular. A tabela 3 apresenta as variáveis clínico-epidemiológicas dos pacientes com epilepsia e controles. A figura 3 representa a distribuição sócio-econômica dos participantes de acordo com a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (177). A análise das respostas ao questionário de Baecke et al. (178), quanto à medida de atividade física são demonstradas na tabela 4.

Tabela 3 - Variáveis clínico-epidemiológicas dos indivíduos com epilepsia e controles

Variáveis ^a	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 30)	P
Idade ^b	37,4 ± 11,2	35,3 ± 9,3	0,44 ^c
Sexo			1,00 ^d
Masculino	18 (60%)	18 (60%)	
Feminino	12 (40%)	12 (40%)	
IMC ^b	25,6 ± 5,1	25,5 ± 4,1	0,92 ^c
IMC (>25 Kg/m ²)	16 (53,3%)	13 (43,3%)	0,44 ^d
Hipertensão	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,00 ^e
Dislipidemia	6 (20%)	5 (16,7%)	0,74 ^d
Diabetes	3 (10%)	0 (0%)	0,08 ^e
Tabagismo	5 (16,7%)	3 (10%)	0,45 ^e
Tabagismo atual ou prévio	6 (20%)	5 (16,7%)	0,74 ^d
Uso de Álcool	0 (0%)	19 (63,3%)	0,01^d
Sedentarismo	17 (56,7%)	11 (36,7%)	0,12 ^d
História familiar - DCV	6 (20%)	7 (23,3%)	0,75 ^d

^a Variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão (DP) e as categóricas como porcentagem do total

^b Distribuição normal conforme teste de Kolmogorov-Smirnov

^c Teste *t* de Student

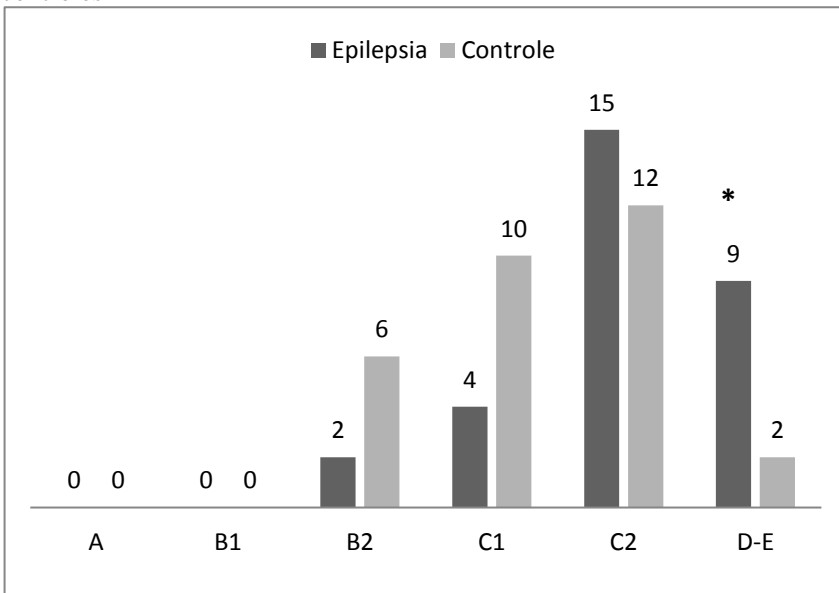
^d Qui quadrado de Pearson

^e Teste exato de Fisher

DCV = doença cardiovascular; IMC = Índice de massa corporal

Com relação aos indivíduos que estavam engajados em alguma atividade física regular, não houve diferença entre o tipo de atividade física realizada entre casos e controles, por exemplo, futebol, academia ou ciclismo. Dois controles praticavam artes marciais e dois praticavam surfe, contra nenhum PCE ($p = 0,15$).

Figura 3 - Distribuição sócio-econômica dos indivíduos com epilepsia e controles



Classificação sócio-econômica dos participantes conforme IBGE (177). *Qui Quadrado: $p = 0,02$ para classe D-E entre indivíduos com epilepsia e controles. Demais classes: A e B1: $p = 1$; B2: $p = 0,13$; C1: $p = 0,07$; C2: $p = 0,44$).

Tabela 4 - Variáveis do questionário de Baecke et al. (178), dos indivíduos com epilepsia e controles

Variáveis	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 30)	p^a
Atividades físicas ocupacionais	2,46	2,56	0,75

Exercício físico no lazer	2,45	2,7	0,3
Atividades – lazer e locomoção	2,68	3,09	0,03
Total	7,59	8,35	0,07

^a Teste *t* de Student

4.2 DADOS RELACIONADOS AOS ACHADOS DO TESTE ERGOMÉTRICO

Todos os indivíduos em ambos os grupos conseguiram realizar o teste de exercício em esteira rolante. Nenhum indivíduo apresentou complicações durante o exame. Um indivíduo com epilepsia apresentou uma crise focal com perda de consciência 12 minutos após o término do teste de exercício. Um controle e um caso apresentaram hipotensão arterial e lipotímia por provável aumento do tônus vagal no período de recuperação do exame. Nenhum indivíduo apresentou síncope ou dor torácica durante ou após esforço.

Os controles atingiram uma frequência cardíaca no pico do esforço mais elevada, assim como, um maior tempo de exercício, distância caminhada e METs desempenhado. Todos estes dados refletiram um maior escore de Duke e estágios mais avançados atingidos do protocolo de Bruce. O duplo produto (pico da pressão sistólica ao esforço x frequência cardíaca no pico do esforço), o qual reflete um maior desempenho cardíaco, foi maior nos controles (principalmente à custa da frequência cardíaca). A competência cronotrópica foi mais prevalente nos controles, seja usando o critério da frequência cardíaca máxima predita pela idade maior que 85% ou usando o critério de 80% do índice cronotrópico. A queda da frequência cardíaca no primeiro minuto não foi diferente nos dois grupos. Estes achados estão sumarizados nas tabelas 5 e figura 4.

Tabela 5 - Variáveis do teste de exercício nos indivíduos com epilepsia e controles

	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 30)	p ^a
FC § (bpm) em repouso (média ± DP ¶)	76 ± 9,86	80,6±14,88	0,19
FC § pico (bpm) ao exercício (média ±	163,9±21,28	180,9±12,52	0,0018

DP [¶])			
PAS & pico (mmHg) ao exercício (média ± DP [¶])	173,8±23,73	175,2±17,54	0,82
Tempo de exercício em segundos (média ± DP [¶])	673,6±148,27	784,4±155,72	0,004
MET ^b (média ± DP [¶])	12,8 ± 2,48	14,5 ± 2,46	0,0057
Distância caminhada em metros (média ± DP [¶])	876,9±290,7	1094±322,55	0,0069
Estágio de Bruce (média ± DP [¶])	4 ± 0,91	4,7±0,91	0,0039
Escore de Duke ^c (média ± DP [¶])	11,8±2,48	13,4 ± 2,28	0,023
Duplo produto ^d (média ± DP [¶])	28465,3±5113,17	31730±4132,14	0,025
% atingida da FC [§] máxima estimada por Karnoven	89,6 ± 9,35	98 ± 5,31	0,00085
% atingida da FC [§] máxima estimada por Tanaka	89,97±9,84	98,68±5,44	0,00084
Índice cronotrópico (Karnoven)	82,6±14,88	96,7 ± 9,72	0,00099
Índice cronotrópico (Tanaka)	83,24±15,72	98,01±10,13	0,00094
Queda da FC [§] no primeiro minuto da recuperação	23,8±12,08	26,6 ± 8,16	0,29

[§] Frequência cardíaca; [¶] Desvio padrão; & Pressão arterial sistólica;

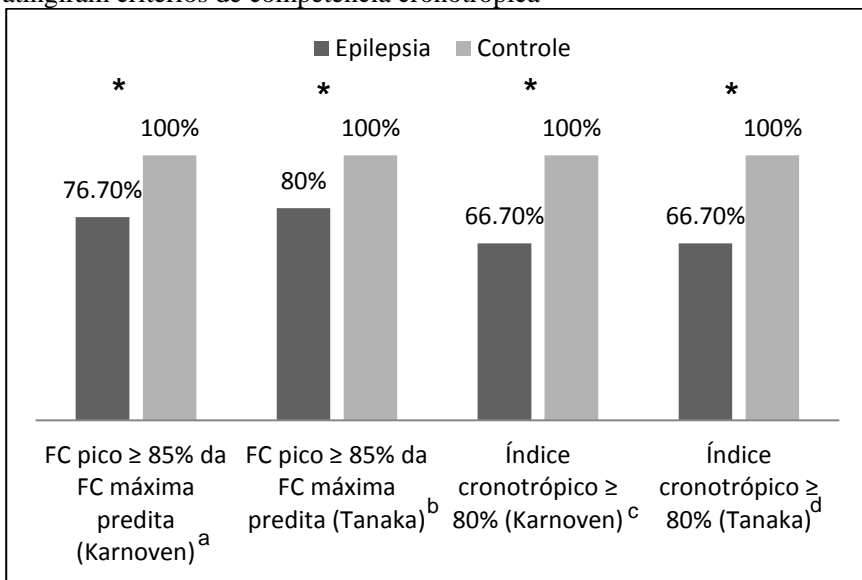
^a Teste *t* de Student

^b Equivalente metabólico de tarefa

^c Escore de Duke (134): Tempo de exercício – (5x desvio máximo do segmento ST) – (4x índice de angina)

^d Frequência cardíaca máxima no pico do esforço x Pressão arterial sistólica máxima no pico do esforço

Figura 4 – Porcentagem de indivíduos com epilepsia e controles que atingiram critérios de competência cronotrópica



Categorização da resposta cronotrópica conforme critérios de competência cronotrópica. FC = Frequência cardíaca; *Qui Quadrado: **p = 0,0049, 0,0098, 0,0005 e 0,0005** para FC pico \geq 85% (Karnoven), FC pico \geq 85% (Tanaka), Índice cronotrópico \geq 80% (Karnoven) e Índice cronotrópico \geq 80% (Tanaka), respectivamente.

^a Frequência cardíaca máxima predita = 220 - idade

^b Frequência cardíaca máxima predita = 208 - (0,7 x idade)

^c (Frequência cardíaca máxima - Frequência cardíaca repouso)/(220 - idade - Frequência cardíaca repouso)

^d (Frequência cardíaca máxima - Frequência cardíaca repouso)/(208 - (0,7 x idade) - Frequência cardíaca repouso)

Não houve diferença das variáveis ergométricas entre os indivíduos com uma ou menos crises de epilepsia por mês, comparados com aqueles com mais crises (tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis do teste de exercício nos indivíduos com epilepsia com uma ou menos crises epilépticas por mês, comparados com aqueles com mais crises

	Pacientes com ≤ 1 crise/mês (n = 8)	Pacientes com > 1 crise/mês (n = 22)	p^a
FC [§] (bpm) em repouso (média ± DP [¶])	73,5 ± 9,80	76,91 ± 9,96	0,41
FC [§] pico (bpm) ao exercício (média ± DP [¶])	169,8 ± 19,2	161,72 ± 22,01	0,37
PAS ^{&} pico (mmHg) ao exercício (média ± DP [¶])	166,88 ± 22,51	176,36 ± 24,16	0,34
Tempo de exercício em segundos (média ± DP [¶])	681,38 ± 83,58	670,77 ± 167,33	0,87
MET ^b (média ± DP [¶])	12,6 ± 1,06	12,9 ± 2,85	0,82
Distância caminhada em metros (média ± DP [¶])	871,5 ± 147,9	878,9 ± 330,75	0,95
Estágio de Bruce (média ± DP [¶])	4 ± 0,54	4 ± 1,02	1
Escore de Duke ^c (média ± DP [¶])	11,6 ± 1,06	11,9 ± 2,85	0,82
Duplo produto ^d (média ± DP [¶])	28238,8 ± 4405,33	28547,7 ± 5441,38	0,89
% atingida da FC [§] máxima estimada por Karnoven	91,9 ± 7,91	88,8 ± 9,85	0,41
% atingida da FC [§] máxima estimada por Tanaka	92,6 ± 8,57	89 ± 10,3	0,38
Índice cronotrópico (Karnoven)	87,3 ± 12,66	80,9 ± 15,5	0,30
Índice cronotrópico (Tanaka)	88,4 ± 13,77	81,4 ± 16,26	0,29

Queda da FC [§] no primeiro minuto da recuperação	28,6 ± 7,61	22 ± 13,03	0,19
--	-------------	------------	------

[§] Freqüência cardíaca; [¶] Desvio padrão; [&] Pressão arterial sistólica;

^a Teste *t* de Student

^b Equivalente metabólico de tarefa

^c Escore de Duke (134): Tempo de exercício – (5x desvio máximo do segmento ST) – (4x índice de angina)

^d Freqüência cardíaca máxima no pico do esforço x Pressão arterial sistólica máxima no pico do esforço

Não houve desvios do segmento ST, bloqueios atrioventriculares ou bloqueios de condução intraventricular induzidos pelo esforço. Arritmias ocorreram em 4 (13,3%) indivíduos de cada grupo ($p = 1$), as quais não foram significantes (extra-sístoles ventriculares ou supraventriculares isoladas no esforço e recuperação).

A tabela 7 mostra os achados de regressão linear múltipla relacionando as variáveis preditoras independentes relacionadas à menor aptidão cardiovascular e resposta autonômica dos pacientes com epilepsia.

Tabela 7 - Modelo final de regressão linear múltipla dos preditores independentes da menor aptidão cardiovascular e resposta autonômica em pacientes com epilepsia

Variável autonômica e de aptidão cardiovascular e seus preditores	R	R ²	R ² ajustado	Coefficiente B (Intervalo de confiança de 95%)	p
MET	0,65	0,42	0,35		0,004
Constante				16,81 (14,54 a 19,08)	< 0,001
Idade do início da epilepsia				-0,10 (-0,18 a -0,02)	0,009
Sexo				-2,21 (-3,78 a -0,64)	0,008
Politerapia				-1,86 (-3,74 a 0,01)	0,051

% da frequência cardíaca máxima atingida no pico do esforço (Karnoven)	0,60	0,36	0,31		0,004
					<0,001
Constante				96,49 (90,84 a 102,14)	
Idade do início da epilepsia				-0,40 (-0,71 a - 0,09)	0,012
Crise focais para bilaterais mensais				-2,41 (-4,52 a - 0,29)	0,027
% da frequência cardíaca máxima atingida no pico do esforço (Tanaka)	0,63	0,40	0,35		0,002
					<0,001
Constante				98,04 (92,25 a 103,83)	
Idade do início da epilepsia				-0,49 (-0,80 a - 0,17)	0,004
Crise focais para bilaterais mensais				-2,34 (-4,51 a - 0,18)	0,035
Índice cronotrópico - (Karnoven)	0,61	0,37	0,32		0,003
					<0,001
Constante				93,91 (85,03 a 102,80)	
Idade do início da epilepsia				-0,67 (-1,15 a - 0,18)	0,009
Crise focais para bilaterais mensais				-3,81 (-7,13 a - 0,49)	0,026
Índice cronotrópico - (Tanaka)	0,64	0,41	0,36		0,003
					< 0,001
Constante				96,36 (87,19 a 105,52)	
Idade do início da epilepsia				-0,79 (-1,30 a - 0,29)	0,003
Crise focais para bilaterais mensais				-3,73 (-7,16 a - 0,31)	0,034

MET = *Metabolic equivalent of task* (equivalente metabólico de tarefa)

* Os pressupostos de multicolinearidade, resíduos independentes, distribuição normal dos resíduos e homocedasticidade foram satisfeitos.

4.3 DADOS RELACIONADOS AO ACHADOS DO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

Os achados ecocardiográficos relacionados à massa, volume, função sistólica dos ventrículos, tamanho do átrio esquerdo e diâmetro da raiz da aorta estão demonstrados na tabela 8. Não houve diferença na espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE). Os padrões da geometria ventricular esquerda baseados em sua massa indexada pela superfície corporal e pela sua espessura relativa $\{(2 \times \text{espessura da parede posterior})/\text{diâmetro do VE}\}$ (183) estão representados na figura 5. A função sistólica do ventrículo direito (VD) medida pelo deslocamento sistólico do anel tricúspide (TAPSE) e pela onda s' do Doppler tecidual do anel lateral tricúspideo foram semelhantes nos dois grupos. Todavia, o índice de performance miocárdica do VD (índice Tei) foi menor e o tamanho do VD foi maior nos indivíduos com epilepsia.

Tabela 8 - Variáveis ecocardiográficas relacionadas ao tamanho das cavidades e função contrátil sistólica dos ventrículos em indivíduos com epilepsia e controles

Variáveis ^a	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 30)	p ^b
Ventrículo Esquerdo			
Diâmetro diastólico final (mm [§])	48,2 ± 4,2	47,6 ± 4	0,50
Diâmetro sistólico final (mm [§])	30,5 ± 3,8	30,6 ± 3,1	1,00
Volume diastólico final (ml [¶])	109,5 ± 21,9	106,3 ± 20,6	0,50
Volume sistólico final (ml [¶])	37,4 ± 11,2	37,2 ± 9,3	0,90
Fração de ejeção - Simpson (%)	62,8 ± 4,1	64,6 ± 5,2	0,20
Massa indexada (mg/m ² &)	98,7 ± 20,5	91,7 ± 16,4	0,20

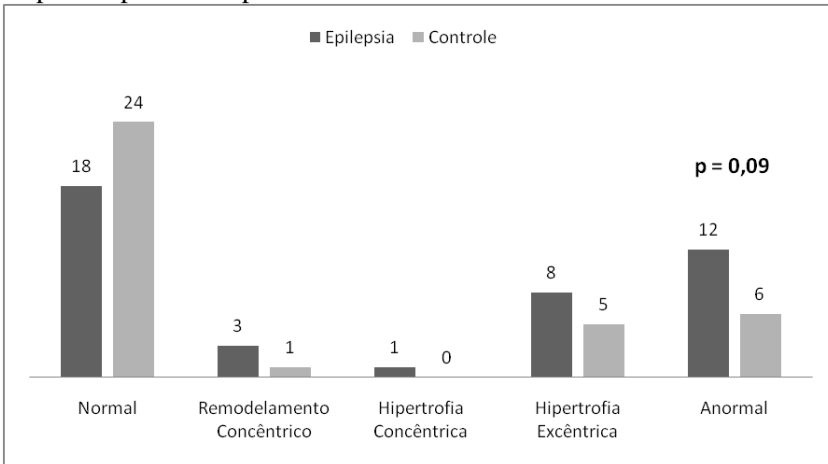
Ventrículo Direito			
Diâmetro da base	33,7 ± 6,2	29,9 ± 4,4	0,02
Diâmetro médio	27,6 ± 5,8	23,3 ± 3,9	0,002
Índice Tei	0,36 ± 0,15	0,47 ± 0,2	0,03
Átrio Esquerdo			
Diâmetro (mm §)	34,3 ± 4,7	33,2 ± 3,1	0,3
Volume (ml ¶)	44,7 ± 13,6	34,1 ± 9,6	0,003
Volume indexado (ml/m ² &)	24,3 ± 6,2	18,3 ± 4,2	< 0,001
Diâmetro da raiz da aorta(mm §)	31,5 ± 4,1	32,3 ± 3,1	0,4

§ Milímetros; ¶ Mililitros; & Miligramas/metro²;

^a As variáveis quantitativas foram expressas como a média ± desvio padrão (DP)

^b Teste *t* de Student

Figura 5 - Geometria do ventrículo esquerdo em pacientes com epilepsia e controles de acordo com sua massa indexada pela superfície corporal e pela sua espessura relativa ^a



^a "Normal" representa o ventrículo esquerdo (VE) com massa indexada e espessura relativa $\{(2 \times \text{espessura da parede posterior}) / \text{diâmetro diastólico do VE}\}$ normais (183); Remodelamento concêntrico: Massa indexada normal e espessura relativa aumentada; Hipertrofia concêntrica: Aumento da massa indexada e da espessura relativa; Hipertrofia excêntrica: Massa indexada aumentada e espessura relativa normal. "Anormal" representa qualquer geometria do VE diferente da geometria normal (183). Qui quadrado de Pearson para diferença entre os grupos quanto à normalidade da geometria: $p = 0,09$.

Os índices diastólicos e o coeficiente de rigidez (β) do VE estão representados na tabela 9. Parâmetros da função diastólica como o tempo de relaxamento isovolumétrico ou o tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral foram semelhantes nos dois grupos. Todavia, as relações E/(e' médio), E/e' lateral e E/e' septal foram maiores nos indivíduos com epilepsia comparado com os controles ($p < 0,05$). A pressão sistólica da artéria pulmonar foi passível de mensuração em 19 (63,3%) indivíduos com epilepsia e 16 (53,3%) controles com médias de $22,9 \pm 3,9$ mmHg e $21,2 \pm 2,8$ mmHg, respectivamente ($p = 0,18$). Nenhum PCE ou controle apresentou o diagnóstico de disfunção diastólica conforme diretrizes atuais (190).

Tabela 9 - Variáveis ecocardiográficas relacionadas com os índices diastólicos e rigidez do ventrículo esquerdo em indivíduos com epilepsia e controles

Variáveis ^a	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 30)	p ^b
Velocidade das ondas do fluxo mitral – VE [§]			
Onda E (cm/s)	82,2 ± 17,9	72,8 ± 12,6	0,02
Onda A (cm/s)	57,6 ± 15,2	54,9 ± 7,7	0,40
Razão E/A	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,04
Velocidade do anel mitral			
e' septal	11,7 ± 3,3	11,6 ± 2,4	1,00
e' lateral	15,8 ± 4,2	15,7 ± 3,8	0,90
e' médio	13,7 ± 3,3	13,7 ± 2,9	0,90
E/(e' médio)	6,2 ± 1,6	5,4 ± 0,9	0,02
E/(e' médio + s' médio)	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,6	0,01
Pressão de enchimento diastólica do VE [§] (mmHg) ^c	9,7 ± 1,3	9 ± 0,8	0,02
β (constante de rigidez)	5,97 ± 0,05	5,94 ± 0,03	0,02

[§] Ventrículo esquerdo

^a As variáveis quantitativas foram expressas como a média ± desvio padrão (DP)

^b Teste *t* de Student

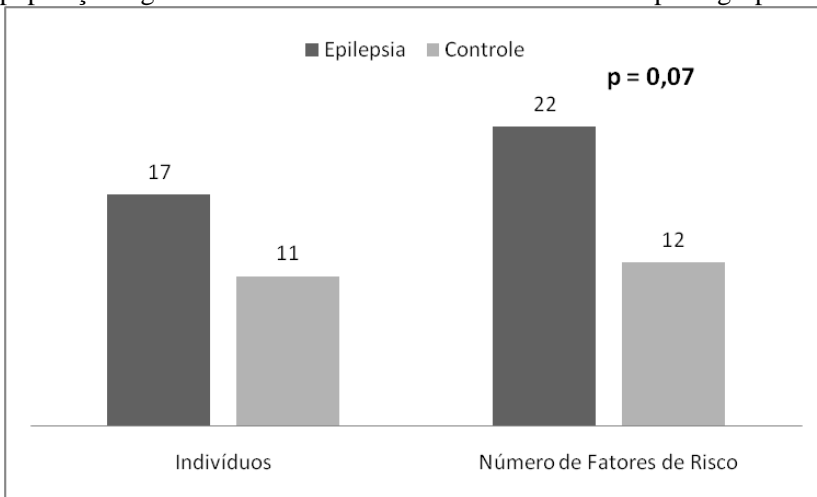
^c Pressão de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo = $4,4 + (0,85 \times E/e')$

Não encontramos diferenças relacionadas a doenças valvares entre os grupos. Insuficiência valvar tricúspide mínima ou leve foi encontrada em 18 (60%) indivíduos com epilepsia e 17 (56,7%)

controles ($p = 0,8$). Insuficiência valvar mitral e aórtica leve foi encontrada em 3 (10%) e 1 (3,3%) indivíduos com epilepsia versus 1 (3,3%) e zero controles, respectivamente ($p = 0,3$ para ambas as valvas).

Baseado em um grande estudo comunitário anterior (166), seis marcadores ecocardiográficos relacionados com maior risco de morte súbita na população geral (calcificação do anel mitral, redução da função sistólica do VE, massa indexada do VE aumentada, diâmetro atrial esquerdo aumentado e relação E/A menor que 0,7 ou maior que 1,5) foram avaliados. Dezesete (56,6%) indivíduos com epilepsia apresentaram 22 desses marcadores contra 11 (36,7%) controles com 12 marcadores (figura 6).

Figura 6 - Número de indivíduos com epilepsia e controles apresentando achados ecocardiográficos associados à morte súbita na população geral e soma total de tais achados por grupo ^a



^a Fatores de risco ecocardiográficos para morte súbita avaliados foram (166): calcificação do anel mitral; redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; aumento da massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corporal; aumento do diâmetro do átrio esquerdo; e razão E/A menor que 0,7 ou maior que 1,5. Qui quadrado para a diferença do número de indivíduos com alguma alteração foi de: $p = 0,12$. Qui quadrado para a diferença do número de fatores ecocardiográficos de risco encontrado foi de: $p = 0,07$.

Realizamos regressão linear univariada buscando associações entre a constante de rigidez β (variável dependente) com dados demográficos, clínicos, ergométricos e ecocardiográficos (tabela 10). Os

modelos finais da regressão linear múltipla que melhor explicaram a rigidez miocárdica estão demonstrados na tabela 11. Parâmetros autônômicos como a diferença entre frequência cardíaca máxima ao esforço menos a frequência cardíaca de repouso, a porcentagem da frequência cardíaca máxima predita pela idade atingida ao esforço e o índice cronotrópico explicaram 47% da variação na rigidez miocárdica (modelo 3 na tabela 11). A inclusão do uso da carbamazepina ou oxcarbazepina (modelo 2 na tabela 11) e do uso de politerapia com drogas antiepilépticas (modelo 1 na tabela 11) explicaram, adicionalmente, 5 e 10%, respectivamente, a variação no coeficiente de rigidez miocárdica.

Categorizando a rigidez miocárdica, buscando aqueles com o percentil 20 dos maiores valores (constante de rigidez miocárdica $\beta > 5,98$), 9 (81,8%) foram indivíduos com epilepsia e 2 foram controles (18,2%). A presença de epilepsia do lobo temporal aumentou em 6 vezes a chance de estar entre os 20% maiores níveis de rigidez miocárdica (β) quando comparados aos controles (razão de chances de 6,0, intervalo de confiança de 95% de 1,05 a 61,3, $p = 0,04$).

Tabela 10 - Análise univariada da associação entre o coeficiente de rigidez miocárdico (β) com os dados clínicos e epidemiológicos dos indivíduos com epilepsia

Variáveis clínicas e epidemiológicas	Coeficientes de Regressão Linear			p ^a
	B	r	r ²	
Idade	0,002	0,50	0,25	0,005
Idade de início da epilepsia (anos)	0,001	0,13	0,017	0,51
Duração da epilepsia (anos)	0,002	0,38	0,15	0,04
Frequência mensal de crises focais	0,000	0,19	0,04	0,31
Frequência mensal de crises generalizadas	0,000	0,19	0,037	0,31
Frequência mensal de crises	0,000	0,19	0,04	0,31

Diâmetro basal do ventrículo direito	0,000	0,02	0,000	0,93
Volume indexado do átrio esquerdo	-0,001	0,12	0,015	0,52
Tempo de exercício (segundos)	-0,001	0,27	0,075	0,14
% atingida do pico de frequência cardíaca predita (KARNOVEN)	-0,002	0,42	0,178	0,02
% Índice cronotrópico (KARNOVEN)	-0,001	0,40	0,161	0,03
Frequência cardíaca máxima – frequência cardíaca repouso	-0,001	0,52	0,272	0,003
PDD/DDD ^c	-0,006	0,18	0,033	0,34
	n (%)	Média	DP	p ^b
Lesão RM ^d				
Esclerose hipocampal	18 (60)	5,98	0,05	
Outras lesões ^e	06 (20)	5,95	0,02	
RNMG normal	06 (20)	5,95	0,05	0,34
Lesão temporal				
Mesial	20 (66,7)	5,98	0,05	
Não-mesial	10 (37,3)	5,95	0,01	0,20
Lado hemisférico da lesão				
Direita	13 (43,3)	5,97	0,05	
Esquerda	13 (43,3)	5,96	0,04	
Bilateral	4 (13,4)	5,98	0,05	0,56
Tratamento com DAE ^f				
Monoterapia	06 (20)	5,97	0,05	
Politerapia	24 (80)	5,97	0,04	0,79
Benzodiazepina				
Não	19 (63,3)	5,97	0,05	

Sim	11 (34,7)	5,96	0,04	0,61
Carbamazepina/oxcabazepina				
Não	06 (20)	5,94	0,02	
Sim	24 (80)	5,98	0,05	0,12
Fenitoína				
Não	26 (84,7)	5,97	0,05	
Sim	4 (13,3)	5,96	0,04	0,68
Fenobarbital				
Não	21 (70)	5,97	0,04	
Sim	9 (30)	5,97	0,06	0,96
Valproato				
Não	24 (80)	5,97	0,05	
Sim	6 (20)	5,96	0,05	0,49
Lamotrigina				
Não	27 (90)	5,97	0,05	
Sim	3 (10)	5,96	0,04	0,89
Lacosamida				
Não	28 (93,3)	5,97	0,05	
Sim	2 (6,7)	5,95	0,03	0,53
Topiramato				
Não	26 (84,7)	5,97	0,05	
Sim	4 (13,3)	5,96	0,01	0,66
Levetiracetam				
Não	26 (84,7)	5,97	0,05	
Sim	4(13,3)	5,95	0,02	0,46
PDD/DDD ^c >3				
Não	16 (53,3)	5,97	0,04	

Sim	14(46,7)	5,96	0,05	0,40
-----	----------	------	------	------

^a Regressão linear simples foi utilizada para determinar a associação (B, r, r² e p) entre variáveis clínicas e demográficas contínuas com o coeficiente de rigidez miocárdico (β). Variáveis com nível de associação demonstrando $p < 0,20$ foram incluídas na regressão linear múltipla (Tabela 11).

^b A associação entre as variáveis clínicas categóricas (variáveis independentes) com a média e o desvio padrão (DP) do coeficiente de rigidez miocárdico (variável dependente) foi determinado pelo teste *t* de Student ou ANOVA.

^c Dose diária prescrita/dose diária definida;

^d RM = Ressonância nuclear magnética;

^e Trauma craniano, displasia cortical, tumor neuroepitelial embrioblástico; neurocisticercose;

^f Drogas anti-epiléticas.

Tabela 11 - Preditores independentes da rigidez miocárdica (β) em indivíduos com epilepsia determinado por regressão linear múltipla

Variáveis preditoras	R	R ²	R ² ajusta do	Coefficiente B (Intervalo de Confiança de 95%)	p
Modelo 1	0,80	0,64	0,57		
Constante				6,94 (6,42 a 7,64)	<0,0001
Frequência cardíaca máxima - frequência cardíaca repouso				- 0,003 (-0,005 a -0,002)	<0,0001
% atingida da frequência cardíaca máxima predita ^a				- 0,22 (- 0,04 a - 0,01)	0,002
Índice cronotrópico ^b				0,02 (0,01 a 0,03)	0,002
Carbamazepina/oxcarbazepina				0,42 (0,01 a 0,03)	0,01
Politerapia				- 0,31 (- 0,06 a 0,01)	0,06

Modelo 2	0,76	0,58	0,52		<0,0001
Constante				6,94 (6,51 a 7,63)	<0,0001
Frequência cardíaca máxima - frequência cardíaca repouso % atingida da frequência cardíaca máxima predita ^a				- 0,01 (- 0,005 a -0,002)	0,003
Índice cronotrópico ^b				0,02 (0,01 a 0,03)	0,002
Carbamazepin a/oxcarbazepin ^a				0,03 (- 0,01 a 0,06)	0,06

Modelo 3	0,72	0,52	0,47		<0,0001
Constante				7,07 (6,14 a 6,86)	<0,0001
Frequência cardíaca máxima - frequência cardíaca repouso % atingida da frequência cardíaca máxima predita ^a				- 0,003 (-0,005 a -0,002)	<0,0001
Índice cronotrópico ^b				0,018 (0,008 a 0,028)	0,001

^a Frequência cardíaca máxima predita pela formula de Karnoven = 220 – idade

^b Índice cronotrópico: (Frequência cardíaca máxima – frequência cardíaca em repouso)/(220 – idade – frequência cardíaca em repouso)

* Os pressupostos de multicolinearidade, resíduos independentes, distribuição normal dos resíduos e homocedasticidade foram satisfeitos.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou alterações na resposta ao exercício físico além de alterações funcionais e estruturais incipientes e subclínicas nos pacientes com ELT comparados a um grupo controle pareados por sexo, idade e IMC. Nesta análise, os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, como a hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melitus, tabagismo, sedentarismo e o histórico familiar de doença coronariana precoce, foram semelhantes nos dois grupos, evidenciando indivíduos jovens sem doença cardiovascular estabelecida. Os controles consumiram mais álcool, possivelmente devido aos hábitos culturais da região e, por outro lado, pela recomendação médica de abstinência alcoólica para os PCE.

A maioria dos PCE pertencia às classes socioeconômicas mais baixas (C2 e D-E). Tal fato pode refletir, por um lado, o estigma social da doença com consequente dificuldade em obtenção de emprego e receio por parte dos empregadores de empregar tais indivíduos (191) e por outro lado um fator de risco *per se* para a própria epilepsia (192).

A resposta cardiovascular ao exercício é uma variável importante para predição de desfechos de longo prazo, como sobrevida, morte súbita e morte por todas as causas. Muitas destas variáveis, como a frequência cardíaca de repouso, a frequência cardíaca no pico do esforço, a queda da frequência cardíaca na recuperação e a variabilidade da frequência cardíaca podem ser mensuradas pelo TE e refletem o balanço autonômico e o equilíbrio simpático e vagal (193).

Todos os parâmetros relacionados a um menor desempenho durante o exercício foram mais prevalentes no grupo de PCE. O tempo de exercício durante o TE foi menor, o qual refletiu uma menor distância de caminhada, um menor escore de Duke, um menor estágio do protocolo de Bruce atingido e um menor número de METs atingidos. A capacidade/aptidão cardiopulmonar ou física é uma medida que integra a avaliação de múltiplos sistemas e funções, como a ventilação e difusão pulmonar, o funcionamento cardíaco, o acoplamento ventriculoarterial, o transporte e a utilização periférica de oxigênio e nutrientes, além do *feedback* central de tais ações (153, 194). A capacidade de se exercitar e a aptidão física do indivíduo se correlacionam com mortalidade cardiovascular e por todas as causas (195-198). Uma queda de 50% na mortalidade por todas as causas ocorre entre indivíduos cuja aptidão física está em um ponto mais baixo (menor do que 5 METs) comparados a indivíduos na categoria seguinte (5 a 7 METs) (153). Myers e colaboradores (2002) demonstraram em uma coorte de mais de

6 mil homens que a capacidade de exercício foi o mais importante preditor de morte, mesmo após ajuste para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Naquele estudo houve uma redução da mortalidade em 12% para cada 1 MET de incremento na capacidade física (154). Uma meta-análise analisando estas mesmas correlações mostrou uma redução de mortalidade ainda mais expressiva, na ordem de 13% a 15% para cada 1 MET adicional realizado (199). A diferença absoluta de METs atingidos entre os grupos foi de 1,7 METs, sendo menor nos PCE ($p = 0,0057$).

A politerapia com DAEs se relacionou com um menor MET atingido entre os PCE, após regressão linear múltipla. Isto poderia refletir uma doença mais grave, associado ou não a menor disposição dos pacientes de se exercitarem ou ainda a alterações diretas pelas drogas. Em estudo experimental, Hulbert, et al.(2017), demonstraram menor contratilidade e excitabilidade do miócito cardíaco com comprometimento do acoplamento eletromecânico após uso de carbamazepina, lamotrigina e levetiracetam, sendo tal achado mais relevante com o uso de associações destas drogas (200).

Os pacientes de sexo masculino tiveram melhor desempenho ao exercício conforme indicado pelo número de METs atingido na análise multivariada.

A frequência cardíaca é uma variável prognóstica em termos de risco de morte súbita cardíaca, havendo evidência quanto à relevância da frequência cardíaca de repouso, ao esforço e na recuperação do esforço (98, 201-203). A frequência cardíaca no pico do esforço foi menor nos PCE. Jouven et al. (2005) estudaram 5713 homens assintomáticos por um período de 23 anos e demonstraram que aqueles com incremento da frequência cardíaca menor do que 89 batimentos por minuto durante um TE, apresentavam um risco de morte súbita 4 vezes maior após ajuste para fatores de confusão (201). A média da diferença entre a frequência cardíaca no pico do esforço e em repouso entre os PCE e o grupo controle foi de $88 \pm 18,23$ versus $100 \pm 14,77$ ($p = 0,005$), respectivamente. Quatorze PCE (46,7%) e 7 (23,3%) controles tiveram um aumento da frequência cardíaca menor do que 89 batimentos por minuto durante o exercício ($p = 0,06$).

A incompetência cronotrópica pode ser definida de forma simplificada como a resposta inadequada da frequência cardíaca ao exercício (182). A incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima predita pela idade ou 80% do índice cronotrópico (o qual se refere à proporção da frequência cardíaca de reserva utilizada durante o exercício) define a incompetência cronotrópica. Esta resposta

cronotrópica anormal é um marcador bem documentado de morte cardíaca e morte por todas as causas (145, 146). Nossos achados mostraram uma menor resposta cronotrópica ao exercício em PCE, provavelmente refletindo uma menor capacidade física e disfunção autonômica. Por outro lado, o treinamento físico regular sabidamente modula o balanço autonômico, aumentando o tônus vagal e alterando a atividade baroreflexa e o *drive* simpático (204-206). A análise de regressão linear múltipla demonstrou uma correlação inversa entre o número de crises epiléticas focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais (ou com generalização secundária, como se denominava no passado) por mês com a resposta cronotrópica ao exercício. A frequência mensal de crises epiléticas, a qual reflete a gravidade da doença, pode ter contribuído com a disfunção autonômica, recomendações (possivelmente equivocadas) para abstenção ao exercício ou ambos.

A queda da frequência cardíaca na recuperação é outra variável facilmente obtida no TE e que apresenta implicações prognósticas importantes, de forma independente da capacidade física de base (201, 207-209). O seu ponto de corte depende do tipo de protocolo de recuperação adotado. Quando uma recuperação ativa caminhando por 2 minutos é usada (como no presente trabalho), uma queda da frequência cardíaca menor ou igual a 12 batimentos por minuto no primeiro minuto de recuperação está associada a um aumento de quatro vezes no risco de morte (148). Não houve diferença na frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação entre os grupos estudados. O fato de termos estudado uma população jovem, talvez explique esse achado, demonstrando alguma preservação do tônus vagal. No estudo de Yerdelen et al. (2012), 14 pacientes com epilepsia com média de idade de 25,7 anos submetidos a TE, apresentaram maior queda da frequência cardíaca no primeiro e terceiro minutos da recuperação quando comparados a um grupo controle (162).

Historicamente, os PCE têm sido desencorajados a praticar esportes ou realizar atividade física (210, 211). Em 1968, a Associação Médica Americana recomendou a restrição de atividade física para os PCE (211). Eles se exercitam menos do que a população geral (212, 213). O exercício não aumenta a ocorrência de crises epiléticas (212, 213). No nosso estudo, apenas um paciente (3,3%) com epilepsia farmacorresistente (3 crises por semana) apresentou crise epilética 12 minutos após o término do teste de exercício.

Outros estudos analisaram os achados do exercício máximo (até exaustão) em PCE (214-216). Camilo et al. em 2009 (214), submeteram

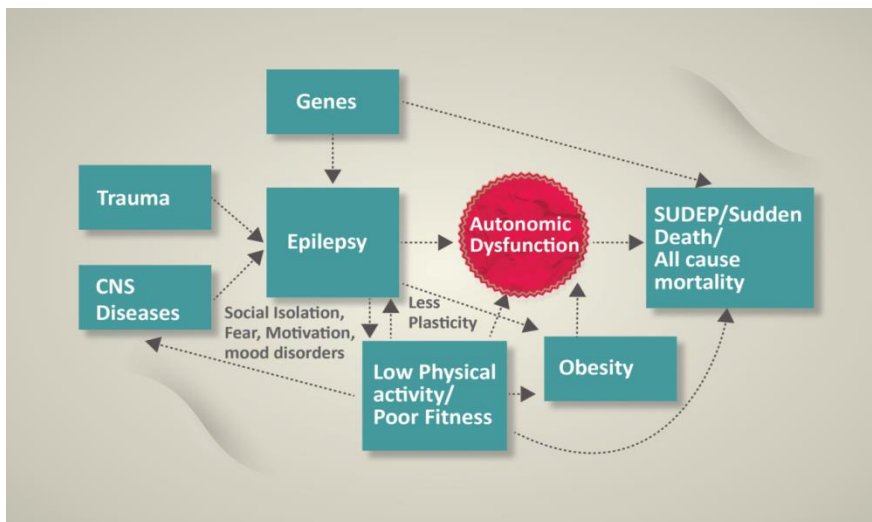
17 pacientes com ELT a um TE máximo (protocolo de Ellestad) e nenhum apresentou crise. Vancini et al. (2010) e De Lima et al. (2011), submetem 19 e 12 pacientes, respectivamente, a um TE máximo e encontraram uma redução de padrões epileptogênicos no EEG durante (215) ou depois (216) do exercício. Nenhum paciente apresentou crise epiléptica. Interessantemente, esses estudos também demonstraram menor capacidade física nos PCE.

Pacientes com epilepsia apresentam maior risco de morte súbita. Isto está relacionado, possivelmente, com disfunção autonômica que por sua vez está relacionada à própria epilepsia, fatores genéticos e baixa capacidade funcional (a qual provavelmente também se relaciona a fatores socioeconômicos e clínicos). A inatividade leva a um aumento do tônus simpático, o qual favorece arritmias e mortalidade na população geral (193). Por outro lado, a redução da capacidade física no início da vida pode estar relacionada a um aumento do risco futuro de epilepsia, conforme demonstrado em uma coorte sueca com mais de um milhão de indivíduos acompanhados em média por 23,8 anos (217). Destaca-se que uma idade de início da epilepsia mais tardia se relacionou com menor número de METs desempenhado e com menor resposta cronotrópica ao esforço. Poderíamos questionar se a baixa capacidade física no início da vida desses indivíduos favoreceu o surgimento da epilepsia mais tarde. A figura 7 apresenta estas relações.

Levantamos a questão se os PCE têm maior risco de morte súbita devido à baixa capacidade funcional (e conseqüente disfunção autonômica), descargas epilépticas bombardeando o sistema nervoso autônomo ou por uma interação destes fatores. Não se pode excluir ainda o papel das DAEs na resposta ao exercício.

Além de um possível papel na redução da incidência de epilepsia (217) e na redução na ictogênese de pacientes já com epilepsia estabelecida (215, 216), o exercício poderia ainda ajudar no tratamento de comorbidades como depressão, obesidade e outros fatores de risco cardiovasculares (211-213, 218).

Figura 7 - Interações entre epilepsia, atividade física, disfunção autonômica e risco de SUDEP, morte súbita (cardíaca) ou mortalidade por todas as causas



CNS = *Central Nervous System* (sistema nervoso central)

Fonte: O próprio autor

Encontramos ainda, diferenças na rigidez e na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo nestes jovens PCE com baixa prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais comparados a um grupo controle. O aumento da rigidez ventricular está associado a um aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, representado por um aumento da relação E/A, E/(e' médio), maior volume do átrio esquerdo e das dimensões do ventrículo direito. Houve uma tendência à presença de alguma anormalidade geométrica do ventrículo esquerdo e de agrupamento de preditores ecocardiográficos de morte súbita nos PCE.

A função sistólica dos ventrículos foi semelhante nos dois grupos, o que foi comparável aos achados de Ramadan *et al.* (169), porém diferente dos achados de Bilgi *et al.* (167) que encontraram menor fração de ejeção (todavia, ainda dentro dos valores normais) em PCE. No presente estudo, porém, a fração de ejeção foi calculada pelo

método de Simpson, o qual é o modo recomendado de avaliação da fração de ejeção por ser mais confiável já que não exige correções matemáticas e extrapolações geométricas para seu cálculo (183). Interessante citar que no *Oregon Sudden Unexpected Death Study* de 2013 (170), dos 106 PCE (idade média de 55 ± 25) que tiveram morte súbita cardíaca, 30 (34%) tinham um ecocardiograma prévio e 40% destes pacientes apresentaram uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 50%. Naquele estudo não houve relatos de outros achados ecocardiográficos.

A característica principal da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a disfunção diastólica sendo que a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e a rigidez ventricular são marcadores deste processo (219-221).

Encontramos aumento na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo nos PCE, conforme demonstrado por uma aumento na relação $E/(e' \text{ médio})$. Bilgi *et al.* (167), de forma semelhante, avaliaram 30 pacientes com epilepsia recém diagnosticada e encontraram um maior valor de $E/(e' \text{ médio})$ neste grupo. O aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo está ligado a pior prognóstico cardiovascular (220, 222).

Os PCE apresentaram maior $E/(e' \text{ médio} + s' \text{ médio})$. Esta variável foi relacionada com maior risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e exacerbação de insuficiência cardíaca de forma independente de outros fatores predisponentes em indivíduos com insuficiência cardíaca (223). Naquele estudo o ponto de corte para pior prognóstico na ICFEP foi de $E/(e' \text{ médio} + s' \text{ médio}) \geq 3,58$ com uma razão de chances de 1,16 para eventos maiores. No nosso estudo, encontramos um $E/(e' \text{ médio} + s' \text{ médio})$ de $3,6 \pm 0,8$ em pacientes com epilepsia e $3,2 \pm 0,6$ nos controles ($p = 0,01$).

O volume do átrio esquerdo tem sido chamado de "barômetro do coração" já que ele reflete a exposição crônica a pressões anormais de enchimento do ventrículo esquerdo (224). Isto poderia explicar porque a população do presente estudo, com idade média de $37,4 \pm 11,2$ anos, exposta a maiores pressões de enchimento por maior tempo, evoluíram com aumento do volume do átrio esquerdo, enquanto populações de estudos prévios (167) com pacientes mais jovens (idade média = $27,6 \pm 9,64$) não encontraram tal associação. Ramadan *et al.* (169) encontraram um maior diâmetro do átrio esquerdo em 120 pacientes com epilepsia com crises generalizadas tônico-clônicas (idade média: $25,2 \pm 9,3$) comparados a controles, apesar de que neste estudo, o volume atrial esquerdo não foi mensurado. O volume atrial é um

preditor importante de desfechos cardiovasculares como morte, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca e superior ao diâmetro atrial (183, 225).

O aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo apresentado pelos PCE poderia explicar o aumento das dimensões do ventrículo direito e um menor índice Tei do ventrículo direito. O índice Tei é um marcador da função sistólica e diastólica dos ventrículos (esquerdo ou direito). Elevações na pressão de enchimento do átrio direito poderiam reduzir de forma falsa o índice Tei (183). A tabela 12 mostra um resumo dos estudos ecocardiográficos em PCE versus controles.

Este foi o primeiro estudo que investigou a medida não invasiva da rigidez do ventrículo esquerdo usando o ecocardiograma transtorácico em PCE. A rigidez miocárdica aumentada explica o aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo representado pela relação $E/(e' \text{ médio})$, maior volume do átrio esquerdo e aumento das dimensões do ventrículo direito. Kasner, et al. estudaram pacientes com ICFEP e encontraram um valor médio da constante de rigidez β de 5,96 naquela população comparado a 5,86 em um grupo controle (226). A constante de rigidez β medida pelo ecocardiograma apresenta boa correlação com a rigidez medida de forma invasiva por cateterismo cardíaco e pela medida da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-BNP) (189, 226).

A rigidez ventricular está relacionada a fibrose e esta, por sua vez, através da deposição de matriz extracelular aumentada, promove disfunção sistólica, diastólica e favorece a arritmogênese (227, 228).

Schwarzl e colaboradores mostraram que a medida da rigidez ventricular esquerda, mensurada em mais de 15 mil indivíduos sem doença cardiovascular estabelecida no estudo populacional, *Gutemberg Health Study*, esteve associada à presença de fatores de risco cardiovasculares como idade, hipertensão, obesidade e diabetes, além do sexo feminino e, principalmente, relacionado diretamente à mortalidade por todas as causas (229).

Encontramos uma correlação entre a disfunção autonômica e a rigidez do ventrículo esquerdo. A disfunção autonômica é comum nos PCE (230) assim como nos pacientes com ICFEP (193, 231).

Tabela 12 - Resumo da literatura sobre os estudos comparando achados ecocardiográficos em pacientes com epilepsia e controles

Autor/ano	Bilgi, et al. /2013 (167)	Ramadan, et al. /2013 (169)	Hocker et al. /2013 (168)	Stecker et al. /2013 (170)
n	30	120	14	30
Idade	27,6 ± 9,64	25,2 ± 9,3	50,5 ± 21,1	55 ± 25
% Sexo ♂	53	63,3	57,1	58
PCE#	EGP §	CGTC ¶	SER &	Histórico de convulsão antes da parada cardíaca (epilepsia?)
Achados PCE #	Fração de ejeção menor; Maior E/(e' médio)	Maior diâmetro do átrio esquerdo	2 PCE com disfunção sistólica global dos ventrículos; 1 com disfunção global do VE [§] ; 1 com disfunção contrátil em parede inferior	40% de PCE com fração de ejeção <50% (similar aos controles)
Comentário	Simpson não usada para cálculo da fração de ejeção; População jovem	Volume atrial não medido; Fração de ejeção sem diferença; Doppler tecidual não usado	Retrospectivo; Achados reversíveis; Pacientes mais velhos	Retrospectivo; populacional; Indivíduos pós parada cardíaca; Eco realizado antes da parada cardíaca

- # Pacientes com epilepsia
- § Epilepsia generalizada primária
- ¶ Crises generalizada tônico-clônica
- & *Status Epilepticus* refratário
- § Ventrículo esquerdo
- ♂ Sexo masculino

O aumento da atividade simpática (ictal e interictal) em PCE poderia provocar o aumento de fibrose e rigidez ventricular através de apoptose do miócito cardíaco (232) e inflamação com consequente instabilidade elétrica (233), como já demonstrado em pacientes com insuficiência cardíaca (231, 234). Inclusive, a redução do estímulo simpático em pacientes com insuficiência cardíaca através do uso de beta-bloqueadores é um dos pilares do tratamento e prevenção de morte nesta população (220).

Em análise anatomopatológica de 52 de pacientes com SUDEP, P-Codrea e colaboradores em 2005 (235) encontraram em 22 pacientes (42%) sinais de fibrose miocárdica e em 11 pacientes (21%) sinais de hipertrofia do miócito cardíaco. Zhuo et al. em 2012, mostraram fibrose multifocal subendocárdica em 6 pacientes de um total de 15 (40%) que sofreram SUDEP e em nenhum controle (236). Além de fibrose, encontra-se também cardiomegalia e doença coronariana nos pacientes com epilepsia levados a estudo anatomopatológico (237).

Sabe-se que além de alterações elétricas primárias levando a um aumento do risco de morte súbita como em alguns casos de canalopatias, as alterações estruturais, as vezes incipientes, podem favorecer a expressão fenotípica de alterações elétricas antes quiescentes favorecendo o risco de arritmias letais, como demonstrado em modelos humanos e murinos de hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda (238). Talvez seja este sinergismo entre predisposição genética e estímulos ambientais que propicie um maior risco de morte súbita em alguns indivíduos e possivelmente o controle de tais fatores ambientais possa exercer um papel relevante na prevenção cardiovascular (239).

Modificações cardiovasculares agudas durante ou após crises epilépticas ou secundárias a outros insultos neurológicos, como em acidentes vasculares isquêmicos, hemorragia subaracnóidea, tumores cerebrais ou síndrome de Guillian-Barré, podem se manifestar com alterações do ritmo cardíaco, disfunção ventricular transitória direita ou esquerda, global ou segmentar e até como miocardiopatia adrenérgica ou de Takotsubo (168, 240-242). Espasmo microvascular e/ou

miocardiopatia induzida por desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio secundário a taquicardia evoluindo com isquemia miocárdica ou efeito tóxico direto pelas catecolaminas levando a alterações eletrolíticas como acúmulo de cálcio e necrose por banda de contração no miócito são mecanismos potenciais da relação entre miocardiopatia e disautonomia (242-244).

O aumento de noradrenalina e adrenalina plasmática e no líquido cefalorraquidiano foi documentada até 30 minutos após a crise (245). Em modelo murino, foi demonstrado que a disfunção autonômica com aumento do tônus simpático e redução do parassimpático associou-se com modificações no manejo do cálcio pelo miócito cardíaco e disfunção mitocondrial, culminado com aumento da rigidez muscular tecidual (246). O aumento da deposição de colágeno e da infiltração de macrófagos no coração após crises epiléticas, propiciando dano inflamatório já foi documentado em estudo experimental (244).

Remodelamento de canais iônicos após *status epilepticus* foi demonstrado também em modelo murino, com aumento do risco de arritmias letais pelos 12 a 14 dias seguintes após o evento neurológico inicial (247, 248). Bealer et al. em 2010, demonstraram em ratos 1 e 2 semanas após *status epilepticus*, uma redução de 60% dos canais iônicos miocárdicos Kv4.2, relacionados com a corrente de saída rápida de potássio ($I_{to,f}$), responsável pela fase 1 do potencial de ação, provocando prolongamento da despolarização miocárdica e desbalanço elétrico transmural entre as camadas epicárdicas e endocárdicas, favorecendo arritmias letais (248). Nestes modelos, o uso de drogas beta-bloqueadoras (como atenolol), seja no momento imediatamente antes da crise epilética (248), ou de forma continuada, em período pós crise e interictal (249, 250) esteve associado com redução da liberação de troponina cardíaca, alargamento do intervalo QT (o qual propicia *Torsade de Pointes* e arritmias ventriculares) e menor susceptibilidade de arritmias letais como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, sem alterar, todavia, o dano neuronal cerebral (248).

Em humanos, Bagnall et al. em 2016, investigando 61 indivíduos vítimas de SUDEP (54 SUDEP definitivo, 2 SUDEP definitivo mais comorbidade e 5 SUDEP provável) encontraram em 46% dos casos, alterações genéticas associadas a canalopatias relacionadas a arritmia cardíaca (251). Alterações em outros genes responsáveis por canais iônicos e equilíbrio eletrofisiológico cardíaco e cerebral como, KCNQ1 e KCNH2 (associados com síndrome do intervalo QT longo), RYR2 (associado a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica) e SCN5A (associado a síndrome de Brugada, síndrome do QT longo tipo

3 e doença do nó sinusal), dentre outros, estão associados tanto à presença de epilepsia quanto a morte súbita cardíaca (121). Cerca de 20% dos pacientes com a síndrome do QT longo tipo 1 (a síndrome do QT longo herdada mais comum, associada a alterações no gene *KCNQ1*) e 39% dos pacientes com a síndrome do QT longo tipo 2 (associado a mutações no gene *KCNH2*) apresentam um fenótipo epiléptico (83, 252). Indivíduos com síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia iniciada na infância, apresentam as maiores taxas de incidência de SUDEP (9,23 casos por 1000 indivíduos) e, em 80% dos casos, manifestam uma mutação no gene *SCN1A* associada ao canal de sódio voltagem dependente (251). Ainda não se sabe ao certo se estas alterações nos canais iônicos são causa ou consequência das crises epiléticas. Acredita-se que o estímulo adrenérgico anormal no coração, secundário a epilepsia, exerça efeitos na transcrição de certos genes que resultam em alterações na expressão fenotípica de certos canais iônicos (121). Além disso, há confusão diagnóstica entre crises epiléticas não-provocadas e crises desencadeadas por hipóxia cerebral secundária a arritmias cardíacas e hipoperfusão central (crises sintomáticas agudas) (253).

Descargas adrenérgicas crônicas e repetitivas como encontrado nos PCE, podem levar a alteração cardiovasculares, inicialmente microestruturais e sutis, não necessariamente induzindo alterações estruturais ou anatômicas grosseiras (254). Estes insultos repetitivos podem ser parte de um *continuum* de disfunção autonômica, lesões nos miofilamentos, deposição de matriz extracelular, fibrose e rigidez tecidual, expressão fenotípica anormal de canais iônicos, com consequente alteração microestrutural e posteriormente funcional e anatômica, culminando com maior arritmogênese e risco de SUDEP. A fibrose está relacionada com pior prognóstico cardiovascular e morte súbita como já demonstrado em diferentes populações na cardiologia, como naqueles com insuficiência cardíaca, miocardiopatia, doença cardíaca isquêmica e portadores de fatores de risco para doença coronariana (229, 255). A figura 8 representa estas inteirações.

Figura 8 - Interações entre epilepsia, atividade física, disfunção autonômica, fibrose miocárdica uso de DAEs e risco de SUDEP, morte súbita (cardíaca) ou mortalidade por todas as causas



Fonte: O próprio autor

Nosso trabalho apresenta limitações. Sendo este um estudo caso-controle, podemos apenas demonstrar correlações entre epilepsia, capacidade física, disautonomia e alterações ecocardiográficas sem poder definir relações causais. A capacidade máxima de transporte e metabolização de oxigênio durante um exercício (VO_2) foi medido de forma indireta através do TE, o qual é menos preciso do que o teste cardiopulmonar para esta mensuração. Apesar disso, as evidências apontam que o VO_2 medido de forma direta ou indireta apresenta forte correlação com o prognóstico (153). Além disso, apesar do presente trabalho ter sido o maior a submeter PCE a um TE máximo e analisar de forma completa a sua resposta ao esforço, além de ser o primeiro (e único até o presente momento) a avaliar de forma não invasiva a rigidez ventricular esquerda em PCE, ainda assim o número de pacientes foi limitado e restrito a indivíduos com ELT. Algumas ferramentas ecocardiográficas mais avançadas como a análise do *strain* miocárdico

poderiam ter adicionado informações sobre alterações mais precoces e sutis da função sistólica e diastólica. O uso de outras técnicas para avaliação de fibrose miocárdica, como a ressonância magnética cardíaca, poderiam ser de valia, apesar de estudos experimentais terem demonstrado achados normais com tais métodos, apesar de alterações eletrofisiológicas existentes (249). Ainda, a mensuração do nível plasmático das DAEs teria sido importante para aprofundar a relação de tais medicamentos com as alterações encontradas. Finalmente, uma coorte multicêntrica maior seria ideal na avaliação prospectiva de desfechos importantes como mortalidade.

O fato de uma crise epiléptica específica dentre tantas outras acabe sendo fatal não é conhecido (50) e temos poucos dados relacionados à prevenção desta grave situação (256). Ainda assim, o estudo atual fornece algumas pistas sobre alterações cardíacas funcionais e microestruturais em fase pré-clínica em PCE. Tais achados podem encorajar a criação de protocolos de estratificação de risco que levem em consideração a capacidade física e alterações cardíacas precoces e sutis, com a intenção de estratificar os indivíduos com epilepsia que apresentam maior risco de morrer subitamente.

6 CONCLUSÃO

Estudamos uma jovem população de pacientes com ELT sem doença cardíaca aparente e encontramos, após comparação com um grupo controle:

- 1- Aumento de alguns marcadores de risco de morte súbita medidas através do TE máximo como disfunção autonômica, medida através da resposta cronotrópica e redução na aptidão cardiorrespiratória nos PCE.
- 2- Alteração de variáveis ecocardiográficas associadas com alteração diastólica incipiente, como uma maior relação E/A, E/(e' médio), E/(e' médio + s' médio), aumento do volume do átrio esquerdo, aumento do diâmetro do VD e aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.
- 3- Aumento da constante de rigidez miocárdica (β), associada a aumento da rigidez ventricular esquerda nos PCE.
- 4- Associação inversa dos achados do TE relacionados a aptidão cardiorrespiratória com a idade do início da epilepsia, sexo feminino e uso de politerapia com DAE.
- 5- Associação inversa dos achados do TE associado a resposta cronotrópica com a idade de início da epilepsia e o número de crises epilépticas mensais.
- 6- Associação entre maior rigidez ventricular esquerda medida de forma não invasiva pela ecocardiografia com o uso de politerapia com DAEs, uso de carbamazepina/oxcarbazepina e com índices autonômicos relacionados à resposta cronotrópica medida no TE.

REFERÊNCIAS

- 1- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
- 2- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- 3- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- 4- Atlas: country resources for neurological disorders. Geneva: World Health Organization & World Federation of Neurology. 2004.
- 5- Berg A, Testa F, Levy S, Shinnar S. The epidemiology of epilepsy: past, present, and future. *Neurol Clin*. 1996;14:383-98.
- 6- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:S2-26.
- 7- WHO. World Health Organization: Epilepsy. WHO Factsheet, 8 Feb 2018.
- 8- Campos M, Barragán P, Cuadra L. Realidad actual de las epilepsias em Chile y latinoamerica. *Rev Med Clin Condes*. 2013;26(6):891-902.
- 9- Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:219-26.
- 10- Shorvon S. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37:S1-S3.
- 11- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
- 12- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542.
- 13- Lin K, Carrete H Jr, Lin J, Oliveira PAL, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, et al. Facial paresis in patients with mesial temporal sclerosis: clinical and quantitative MRI-based evidence of widespread disease. *Epilepsia*. 2007;48:1491-9.

- 14- Cendes F, Kobayashi E. Epilepsia de lobo temporal. In: Guerreiro C, Guerreiro M, Cendes F, Lopes-Cendes I, editors. Epilepsia. São Paulo: Lemos editora; 2000. p. 201-13.
- 15- Bustamante V, Sakamoto A. Epilepsias do lobo temporal: características clínicas e semiologia crítica ao vídeo-EEG. In: Yacubian EMT GE, Sakamoto AC, editor. Vídeo-eletrencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias. São Paulo: Lemos editora; 1999. p. 73-81.
- 16- Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat.* 2012;751510:1-10.
- 17- Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *J. epilepsy clin. Neurophysiol.* 2005;11(3):141-144.
- 18 - Tatum WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):356-65.
- 19- Marino RJ, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr.* 1986;44:243-54.
- 20- Fernandes JWAS, Schmidt M, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia.* 1992;33:132.
- 21- Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:199-205.
- 22- Trevisol-Bittencourt PC, Ferreira MA, Marasciulo AC, Collares CF. Condições mais frequentes em um ambulatório de perícia neurológica. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59:214-8.
- 23- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(1):17-26.
- 24- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1075-88.
- 25- Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;363:2522.
- 26- Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology.* 2001; 56:519.
- 27- Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav.* 2009;14:280.

- 28- Mu J, Liu L, Zhang Q, Si Y, Hu J, Fang J, et al. Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*. 2011;77:132.
- 29- Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol*. 2006;5:481–487.
- 30- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227–233.
- 31- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S6–S8.
- 32- Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:1801–1811.
- 33- Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998;51:1270–1274.
- 34- Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia*. 2013;54(9):1613–20.
- 35- Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479–85.
- 36- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011;378:2028–2038.
- 37- Thurman DJ. The epidemiology of SUDEP: a public health perspective. *Epilepsy Curr*. 2013;13 (Suppl. 2):9.
- 38- Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:349.
- 39- Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S9–12.
- 40- Devinsky O, Bundock E, Hesdorffer D, Donner E, Moseley B, Cihan E, et al. Resolving ambiguities in SUDEP classification. *Epilepsia*. 2018;59(6):1220–1233.
- 41- Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):199–202.
- 42- Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 1989; 26:195.

- 43- Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:888.
- 44- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-9
- 45- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*. 2012;53(2):249-52
- 46- Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*. 2012;53(2):253-7.
- 47 - DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R, Moseley BD. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8:473.
- 48- Opeskin K, Berkovic S. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003;12:456–64.
- 49- Shankar R, Walker M, McLean B, Laugharne R, Ferrand F, Hanna J, et al. Steps to prevent SUDEP: the validity of risk factors in the SUDEP and seizure safety checklist: a case control study. *J Neurol*. 2016;263:1840–1846.
- 50- Tomson T, Nashef L, Ryvlin R. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet neurol*. 2008;7(11):1021-31.
- 51- Jansen K, Lagae L. Cardiac Changes in Epilepsy. *Seizure*. 2010;19:455–460.
- 52- Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9:19–30.
- 53- Widdess-Walsh P, Kotagal P, Jeha L, Wu G, Burgess R. Multiple auras: clinical significance and pathophysiology. *Neurology*. 2007;69:755–61.
- 54- Fogarasi A, Janszky J, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovacs N, et al. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;11:125–9.
- 55- Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic seizures. *Epilepsia*. 2006;47:584–8
- 56- Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*. 2001;3:103–16.

- 57- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992;42:1727–32.
- 58- Mayer H, Benninger F, Urak L, Plattner B, Geldner J, Feucht M. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63:324–8
- 59- Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44(3):348–54.
- 60- Di Gennaro G, Quarato P, Sebastiano F. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiol*. 2004;115:1169–77.
- 61- Galimberti CA, Marchioni E, Barzizza F, Manni R, Sartori I, Tartara A. Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. *Epilepsia*. 1997;37:742–7.
- 62- Espinoza PS, Lee JW, Tedrow UB, Bromfield EB, Dworetzky BA. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology*. 2009;72(19):1702–3.
- 63- Woodruff BK, Britton JW, Tigarán S, Cascino GD, Burritt MF, McConnell JP, et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. *Neurology*. 2003;60:1690–2.
- 64- Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006;47:737–44.
- 65- Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long term study. *Lancet*. 2004;364:2212–9.
- 66- Healy B, Peck J. Bradycardia induced from stimulation of the left versus right central nucleus of the amygdala. *Epilepsy Res*. 1997;28:101–4.
- 67- Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Res*. 1991;550:115–21.
- 68- Altenmuller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia*. 2004;45:1640–4
- 69- Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dutsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2002;125:985–95.

- 70- Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia*. 2011;52:2105.
- 71- Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia*. 2010;51:221.
- 72- Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, Scott CA, Bell GS, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2010;51:233.
- 73- Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*. 2010;74(5):421-6.
- 74- Strzelczyk A, Adjei P, Scott CA, et al. Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2011;52:2112.
- 75- Rejdak K, Rubaj A, Główniak A, Furmanek K, Kutarski A, Wysokiński A, et al. Analysis of ventricular late potentials in signal-averaged ECG of people with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2118.
- 76- Hirsch LJ, Donner EJ, So EL, Jacobs M, Nashef L, Noebels JL, et al. Abbreviated report of the NIH/NINDS workshop on sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2011;76(22):1932-8.
- 77- Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012;53(2):272-82.
- 78- Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia*. 2011;52(11):e160-7.
- 79- Seow SC, Lee YP, Teo SG, Hong EC, Lee CH. Takotsubo cardiomyopathy associated with status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2008;15(6):e46.
- 80- Tigarán S, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2003;60:492-5.
- 81- Alehan F, Erol I, Cemil T, Bayraktar N, Ogu' s E, Tokel K. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction. *Epilepsia*. 2009;50(4):760-75.
- 82- Hajsadeghi S, Afsharian S, Fereshtehnejad SM, Keramati MR, Mollahoseini R. Serum levels of cardiac troponin I in patients with uncomplicated epileptic seizure. *Arch Med Res*. 2009;40:24-8.

- 83- Johnson JN, Hofman MS, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72:224-31.
- 84- Jorge C, Marques JS, Veiga A, Nóbrega J, Cruz J, Peralta R, et al. Nova mutação na síndrome de QT Longo em doente com diagnóstico prévio de epilepsia. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(12):929-935.
- 85- Aurlien D, Leren TP, Taubøll E, Gjerstad L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure*. 2009;18:158-160.
- 86- Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(10):1062-8.
- 87- Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5(10):823-7.
- 88- Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2798-804.
- 89- Natelson BH, Suarez RV, Terrence CF, Turizo R. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol*. 1998;55:857-60.
- 90- Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(4):447-55.
- 91- Sedy J, Zicha J, Kunes J, Jendelova P, Sykova E. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res*. 2008;57(4):499-506.
- 92- Bateman LM, Spitz M, Seyal M. Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia*. 2010;51(5):916-20.
- 93- Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2010;68(6):787-96
- 94- Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia*. 2012;53(5):825-31.
- 95 - Cohen HA, Ashkenazi H, Barzilai A, Lahat E. Acute nocturnal laryngospasm in children: a possible epileptic phenomenon. *J Child Neurol*. 2000;15(3):202-4.
- 96- Nelson DA, Ray CD. Respiratory arrest from seizure discharges in limbic system. *Arch Neurol* 1968;19(2):199-207.

- 97- Kloster R, Engelskjon T. Sudden unexpected death in epilepsy: a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:439–44.
- 98- Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1642-51.
- 99- Myerburg RJ, Castellanos A. Emerging paradigms if the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2006;3(2):235-9.
- 100- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
- 101- Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997; 336(23):1629-33
- 102- Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-54.
- 103- Bardai A, Lamberts RJ, Blom MT, Spanjaart AM, Berdowski J, van der Staal SR, et al. Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS One*. 2012;7(8):e42749.
- 104- Steffel J. The Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator. *Eur Heart J*. 2017;38(4):226–228.
- 105- Viskin S, Halkin A, Olgin JE. Treatable causes of sudden death: not really "treatable" or not really the cause? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6):1725-7.
- 106- Ruskin JN, McGovern B, Garan H, DiMarco JP, Kelly E. Antiarrhythmic drugs: a possible cause of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1983;309(21):1302-6.
- 107- Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):I70-6.
- 108- Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE; Albuquerque PF; Serra SM, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl. 1):1-26.
- 109- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004-21.
- 110- Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):2005-19.

- 111- Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1997;247(2):289-98.
- 112- Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec.* 2000;259(4):353-82.
- 113- Taggart P, Critchley H, Lambiase PD, Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia. *Heart.* 2011;97(9):698-708.
- 114- Heath BM, Xia J, Dong E, An RH, Brooks A, Liang C, et al. Overexpression of nerve growth factor in the heart alters ion channel activity and beta-adrenergic signalling in an adult transgenic mouse. *J Physiol.* 1998;512:779-91.
- 115- Liu YB, Wu CC, Lu LS, Su MJ, Lin CW, Lin SF, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res.* 2003;92(10):1145-52.
- 116- Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain.* 2001;124(Pt 12):2372-82.
- 117- Ajjola OA, Wisco JJ, Lambert HW, Mahajan A, Stark E, Fishbein MC, et al. Extracardiac neural remodeling in humans with cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):1010-116.
- 118- Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(1):2-11.
- 119- Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr.* 2004;4(2):43-46.
- 120- Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res.* 2002;52(2):117-27.
- 121- Ravindran K, Powell KL, Todaro M, O'Brien TJ. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;127:19-29.
- 122- van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(1):69-74.
- 123- Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41(5):542-8.

- 124- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV, Isojärvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(1):42-7.
- 125- Isojärvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllylä VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(4):420-6.
- 126- Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(4):338-45.
- 127- Neufeld G, Lazar JM, Chari G, Kamran H, Akajagbor E, Salciccioli L, et al. Cardiac repolarization indices in epilepsy patients. *Cardiology*. 2009;114(4):255-60.
- 128- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966-77.
- 129- Hampel KG, Elger CE, Surges R. Impaired Baroreflex Sensitivity after Bilateral Convulsive Seizures in Patients with Focal Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8:210.
- 130- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
- 131- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353(9162):1390-6.
- 132- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006;367(9523):1674-81.
- 133- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patient with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.
- 134- Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
- 135- Specchia G, de Servi S, Falcone C, Bramucci E, Angoli L, Mussini A, et al. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST

- segment elevation in patients with variant angina. *Circulation* 1979;59:948-54.
- 136- Chaitman BR, Waters DD, Thérroux P, Hanson JS. S-T segment elevation and coronary spasm in response to exercise. *Am J Cardiol*. 1981;47(6):1350-8.
- 137- Neill J, Shannon H, Morton A, Muir A, Harbinson M, Adgey JA. ST segment elevation in lead aVR during exercise testing is associated with LAD stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):338-345.
- 138- Michaelides AP, Psomadaki ZD, Richter DJ, Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Stefanadis C, et al. Significance of exercise-induced simultaneous ST-segment changes in lead aVR and V5. *Int J Cardiol*. 1999;71(1):49-56.
- 139- Morales-Ballejo H, Greenberg PS, Ellestad MH, Bible M. Septal Q wave in exercise testing: angiographic correlation. *Am J Cardiol*. 1981;48(2):247-51.
- 140- Bonoris PE, Greenberg PS, Castellanete MJ, Ellestad MH. Significance of changes in R wave amplitude during treadmill stress testing: angiographic correlation. *Am J Cardiol* 1978;41(5):846-51.
- 141- Edward H, Katzeff IE. Relation between ST segment depression and S wave amplitude. *Am J Cardiol*. 1975;36(2):270-1.
- 142- Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, McHenry PL. Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation*. 1979;60(5):1014-20.
- 143- Stoletniy LN, Pai RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation*. 1997;96(3):904-10.
- 144- Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*. 2003;348(9):781-90.
- 145- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281(6):524-9.
- 146- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93(8):1520-6.
- 147- Lauer MS, Pashkow FJ, Larson MG, Levy D. Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(3):897-903.
- 148- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.

- 149- Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):552-5.
- 150- Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1980-7.
- 151- Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation.* 2001;104(16):1911-6.
- 152- Hsu JC, Chu PS, Su TC, Lin LY, Chen WJ, Hwang JS, et al. Predictors for coronary artery disease in patients with paradoxical systolic blood pressure elevation during recovery after graded exercise. *Int J Cardiol.* 2007;119(2):274-6.
- 153- Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(24):e653–e699.
- 154- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793-801.
- 155- Kuijjer A. Epilepsy and exercise, electroencephalographical and biochemical studies. In: Wada JA, Penry JK, editors. *Advances in epileptology: The 10th Epilepsy International Symposium.* New York. Raven Press; 1980. p.543.
- 156- Cordova F. Epilepsy and sport. *Aust Fam Physician.* 1993;22(4):558-62.
- 157- Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1994;35(6):1256-64.
- 158- Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 1990;31(1):88-94.
- 159- Arida RM, Scorza FA, de Albuquerque M, Cysneiros RM, de Oliveira RJ, Cavalheiro EA. Evaluation of physical exercise habits in Brazilian patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(5):507-10.
- 160- Bjørholt PG, Nakken KO, Røhme K, Hansen H. Leisure time habits and physical fitness in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 1990;31(1):83-7.

- 161- Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of Long-Term Prognosis in 12 169 Men Referred for Cardiac Rehabilitation. *Circulation*. 2002;106(6):666-71.
- 162- Yerdelen D, Erol T, Koc C. Heart Rate Recovery in Epilepsy. *Int J Neurosci*. 2012;122(9):515-8.
- 163- Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997;95(1):265-72.
- 164- Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136(2):205-12.
- 165- Bayés de Luna A, Elosua R. Sudden death. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(11):1039-1052.
- 166- Konety SH, Koene RJ, Norby FL, Wilsdon T, Alonso A, Siscovick D, et al. Echocardiographic Predictors of Sudden Cardiac Death. The Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):1-10.
- 167- Bilgi M, Yerdelen D, Colkesen Y, Müderrisoğlu H. Evaluation of left ventricle diastolic function by tissue Doppler imaging in patients with newly diagnosed and untreated primary generalized epilepsy. *Seizure*. 2013;22(7):537-541.
- 168- Hocker S, Prasad A, Rabinstein AA. Cardiac injury in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(3):518-522.
- 169- Ramadan MM, El-Shahat N, Omar AA. Interictal Electrocardiographic and Echocardiographic Changes in Patients With Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Int Heart J*. 2013;54:171-175.
- 170- Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Gunson K, et al. Relationship Between Seizure Episode and Sudden Cardiac Arrest in Patients With Epilepsy. A Community-Based Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:912-916.
- 171- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [página na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - cidades [acesso em 7 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/panorama> (171).
- 172- WMA Declaration of Helsinki, 2014. Ethical principles for medical research involving human subjects. [acessado em 10 de Julho 2016]. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3> (172).
- 173- Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO, van Lier H. Monotherapy or polytherapy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia* 1995;36(5):440-446.

- 174- St Louis EK. Truly rational polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions drug load, and adverse effects. *Curr.Neuropharmacol.* 2009;7:96–105.
- 175- WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines, 1991. Guidelines for DDD. WHO/NCM, Oslo.
- 176- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;107(3 Supl. 3):1–83.
- 177- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [página da internet]. Critério de Classificação Econômica Brasil [acesso em 2 de Maio de 2015]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- 178- Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(5):936-42.
- 179- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
- 180- Florindo AA, Latorre MRDO. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(3):129-135.
- 181- Garcia L, Osti R, Ribeiro E, Florindo AA. Validação de dois questionários para a avaliação da atividade física em adultos. *RBAFS.* 2013;18(3):317-331.
- 182- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training. A Scientific Statement From the American Heart Association on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2013;128(8):873-934.
- 183- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
- 184- Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The Effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35(3):307-15.

- 185- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6.
- 186- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-366.
- 187- Klotz S, Hay I, Dickstein ML, Yi GH, Wang J, Maurer MS, et al. Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *Am J Physiol*. 2006;291(1):H403-H412.
- 188- Ten Brinke EA, Burkoff D, Klautz RJ, Tschöpe C, Schaliq MJ, Bax JJ, et al. Single-beat estimation of the left ventricle end-diastolic pressure-volume relationship in patients with heart failure. *Heart*. 2010;96(3):213-219.
- 189- Kasner M, Sinning D, Burkoff D. Diastolic pressure-volume quotient (DPVQ) as a novel echocardiographic index for estimation of LV stiffness in HFpEF. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:955-963.
- 190- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
- 191- Jacoby A, Gorry J, Baker GA. Employers' attitudes to employment of people with epilepsy: still the same old story? *Epilepsia*. 2005;46(12):1978-87.
- 192- Hesdorffer DC, Tian H, Anand K, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. Socioeconomic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. *Epilepsia*. 2005;46(8):1297-303.
- 193- Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):342-62.
- 194- Fujiyoshi A. Cardiorespiratory fitness, a promising modality for treatment and risk prediction. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(3):306-308.
- 195- Gupta S, Rohatqi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011;123(13):1377-1383.
- 196- Shah RV, Murthy VL, Colangelo LA, Reis J, Venkatesh BA, Sharma R, et al. Association of Fitness in Young Adulthood With Survival and Cardiovascular Risk: The Coronary Artery Risk

- Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):87-95.
- 197- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 1993;328(8):533-7.
- 198- Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA.* 2003;290(12):1600-7.
- 199- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:2024–2035.
- 200- Hulbert J, Elger CE, Meyer R, Surges R. Antiepileptic Drugs Impair Shortening of Isolated Cardiomyocytes. *Front Neurol.* 2017;8:133.
- 201- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1951-8.
- 202- Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, et al. Relation of heart rate at rest and long term (> 20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol.* 2009;103:279-283.
- 203- Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol.* 1999;149(9):853-62.
- 204- Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol.* 2002;92:446–454.
- 205- Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:169–189.
- 206- Potts JT. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. *Exp Physiol.* 2006;91:59–72.
- 207- Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol.* 2004;93:445–449.
- 208- Lauer MS, Froelicher V. Abnormal heart-rate recovery after exercise. *Lancet.* 2002;360:1176–1177.

- 209- Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284:1392–1398.
- 210- Bjorholt PG, Nakken KO, Rohme K, Hansen H. Leisure time habits and physical fitness in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31:83-87.
- 211- Pimentel J, Tojal R, Morgado J. Epilepsy and physical exercise. *Seizure*. 2015;25:87-94.
- 212- Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, Patten SB, Parker R, Wiebe S, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions: a national population-based study. *Epilepsia*. 2010;51:853–61.
- 213- Jalava M, Sillanpaa M. Physical activity, health-related fitness, and health experience in adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. *Epilepsia*. 1997;38(4):424-9.
- 214- Camilo F, Scorza FA, Albuquerque M, Vancini RL, Cavalheiro EA, Arida RM. Evaluation of intense physical effort in subjects with temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1007-12.
- 215- Vancini RL, De Lira C, Scorza FA, de Albuquerque M, Sousa BS, de Lima C, et al. Cardiorespiratory and electroencephalographic responses to exhaustive physical exercise in people with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):504-8.
- 216- De Lima C, Vancini R, Arida R, Guilhoto LM, de Mello MT, Barreto AT, et al. Physiological and electroencephalographic responses to acute exhaustive physical exercise in people with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(4):718-22.
- 217- Nyberg J, Aberg MA, Torén K, Nilsson M, Ben-Menachem E, Kuhn HG. Cardiovascular fitness and later risk of epilepsy. A Swedish population-based cohort study. *Neurology*. 2013;81:1051-7.
- 218- Landino LD, Hernández-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF. Obesity and its association with generalized epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2014;16(3):343-53.
- 219- Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*. 2004;110:1799-805.
- 220- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

- 221- Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowsky P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:253–261.
- 222- Sato K, Grant ADM, Negishi K. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *Am Heart J.* 2017;189:28-39.
- 223- Obokata M, Takeuchi M, Neigishi K, Ohte N, Izumo M, Yamashita E, et al. Relation Between Echocardiogram Based Cardiac Parameters and Outcome in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1356-1362.
- 224- Lancellotti P, Henri C. The left atrium: an old 'barometer' which can reveal great secrets. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1047-8.
- 225- Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size - Is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1018-23.
- 226- Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007;116:637-647.
- 227- Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Nishikawa N, Mano T, Yoshida J, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive hearts. *Cardiovascular Research.* 2002;55:76-82.
- 228- Al Hattab D, Czubyrt MP. A primer on current progress in cardiac fibrosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;8:1-9.
- 229- Schwarzl M, Ojeda F, Zeller T, Seiffert M, Becher PM, Munzel T, et al. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure-volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J.* 2016; 14;37(23):1807-14.
- 230- Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep.* 2016;4(11):e12826.
- 231- De Ferrari GM. Vagal stimulation in heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):310-320.

- 232- Legriel S, Bruneel F, Dalle L, Appere-de-Vecchi C, Georges JL, Abbosh N, et al. Recurrent takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2008;9:118-121.
- 233- Shimizu M, Kagawa A, Takano T, Masai H, Miwa Y. Neurogenic stunned myocardium associated with status epilepticus and postictal catecholamine surge. *Intern Med*. 2008;47:269-273.
- 234- De Ferrari GM, Schwartz PJ. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions. *Heart Fail Rev*. 2011;16(2):195-203.
- 235- P-Codrea Tigarar S, Dalager-Pedersen S, Baandrup U, Dam M, Vesterby-Charles A. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol*. 2005;26(2):99-105.
- 236- Zhuo L, Zhang Y, Zielke HR, Levine B, Zhang X, Chang L, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: Evaluation of forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int*. 2012;223(1-3):171-5.
- 237- Nascimento FA, Tseng ZH, Palmiere C, Maleszewski JJ, Shiomi T, McCrillis A, et al. Pulmonary and cardiac pathology in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav*. 2017;73:119-125.
- 238- Rivaud MR, Jansen JA, Postema PG, Nannenberga EA, Mizusawa Y, van der Nagel R, et al. A common co-morbidity modulates disease expression and treatment efficacy in inherited cardiac sodium channelopathy. *Eur Heart J*. 2018;39(31):2898-2907.
- 239- Olivetto I, Coppini R. Channelopathies, cardiac hypertrophy, and the theory of light. *Eur Heart J*. 2018;39(31):2908-2910.
- 240- Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke*. 1979;10:253-259.
- 241- Rugg-Gunn FJ, Holdright D. Epilepsy and the heart. *Br J Cardiol*. 2010;17:223-229.
- 242- Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, et al. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J*. 2016;37:2830-2832.
- 243- Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118(4):397-409.
- 244- Read MI, McCann DM, Millen RN, Harrison JC, Kerr DS, Sammut IA. Progressive development of cardiomyopathy following altered autonomic activity in status epilepticus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1554-64.

- 245- Simon RP. Heart and lung in the postictal state. *Epilepsy Behav.* 2010;19(2):167-71.
- 246- Flarsheim CE, Grupp IL, Matlib MA. Mitochondrial dysfunction accompanies diastolic dysfunction in diabetic rat model. *Am J Physiol.* 1996;271:192-202.
- 247- Metcalf CS, Poelzing S, Little JG, Bealer SL. Status epilepticus induces cardiac myofilament damage and increased susceptibility to arrhythmias in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(6):H2120-7.
- 248- Bealer SL, Little JG, Metcalf CS, Brewster AL, Anderson AE. Autonomic and cellular mechanisms mediating detrimental cardiac effects of status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2010;91(1):66-73.
- 249- Lai YC, Li N, Lawrence W, Wang S, Levine A, Burchhardt DM, et al. Myocardial remodeling and susceptibility to ventricular tachycardia in a model of chronic epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):213-223.
- 250- Read MI, Millen RN, McCann DM, Harrison JC, Kerr DS, Sammut IA. Improved cardiac outcomes with combined atenolol and diazepam intervention in seizure. *Epilepsia.* 2018;59(4):854-865.
- 251- Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol.* 2016;79(4):522-34.
- 252- Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav.* 2014;38:172-9.
- 253- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-1948.
- 254- Boggs JG, Marmarou A, Agnew JP, Morton LD, Towne AR, Waterhouse EJ, et al. Hemodynamic monitoring prior to and at the time of death in status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1998;31:199-209.
- 255- Gyongyonsi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, et al. Myocardial fibrosis: from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):177-191.
- 256- Maguire. M.J., Jackson, C.F., Marson, A.G., Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011792.

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu

___ entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral é aperfeiçoar os conhecimentos acerca do desempenho no teste de exercício dos pacientes com epilepsia participando do estudo: “**ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO TESTE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM EPILEPSIA**”. Esta pesquisa está pautada na Resolução 466/2012 de acordo com o CNS (Conselho Nacional de Saúde). As informações médicas a meu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Gostaria de obter todas as informações sobre este estudo:

1. Quanto tempo que terei de ficar disponível?

- Aproximadamente 30 minutos.

2. Quantas sessões serão necessárias (com dia e horário marcados):

- Uma sessão, durante a realização do teste de exercício e eletrocardiograma além de entrevista médica de rotina.

3. Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.):

- Acompanhado(a) do pesquisador responsável pelo projeto terei de responder à perguntas sobre minha epilepsia e autorizo o uso de dados epidemiológicos que constam no meu prontuário médico.
- Farei um teste de exercício acompanhado de médico habilitado conforme protocolo pré-estabelecido, além de realização de eletrocardiograma antes e depois do início do teste.

4. Local onde será realizado:

- Setor de Métodos Gráficos da Cardiologia do Hospital Universitário - UFSC.

5. E quais outras informações sobre o procedimento do estudo a ser realizado em mim?

• Você continuará sendo tratado no HU/UFSC com a mesma atenção que lhe foi dada até hoje. Não é esperado benefício direto para os pacientes participantes deste estudo. Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa. Conforme previsto pelas leis brasileiras, você não receberá qualquer tipo de compensação financeira pela sua participação no estudo. Eventuais despesas exclusivamente decorrentes deste projeto de pesquisa ou indenização decorrente deste projeto de pesquisa poderão ser ressarcidas de acordo com a Resolução 466/2012.

6. Quais medidas a serem obtidas?

- Informações sobre o início da epilepsia, frequência de crises, medicamentos usados e outras informações referentes à evolução da doença.
- Análise dos dados dos eletrocardiogramas e teste de exercício a serem realizados.

7. Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

- Para sua correta realização, precisamos raspar os pelos de alguns pontos do tórax e do abdome e friccionar a pele com gaze e álcool, para remover a oleosidade e colocar os eletrodos descartáveis. Ocasionalmente, pode ocorrer algum desconforto por reações alérgicas ou hipersensibilidade individual.
- Raramente (menos de 1 em cada 10 mil casos) pode haver casos graves de resposta anormal ao exercício como infarto ou óbito. Geralmente tais complicações ocorrem em quem possui doença severa do coração. Esses indivíduos com alto risco podem apresentar as mesmas complicações em qualquer outras circunstâncias, inclusive dormindo e geralmente longe dos recursos necessários para tentar revertê-las. Tais recursos estarão disponíveis durante todo exame.

8. Quais os meus benefícios e vantagens e fazer parte deste estudo?

- Compreendo que a participação neste estudo poderá trazer mudanças benéficas ao meu tratamento. Poderei também programar medidas para incrementar minha aptidão física, o que pode, em longo prazo, oferecer vantagens para mim e para as pessoas com epilepsia, possibilitando um melhor tratamento e redução de complicações.

9. Quais as pessoas que estarão me acompanhando durante os procedimentos práticos deste estudo?

- O Cardiologista Guilherme Loureiro Fialho e a Professora Doutora em Neurologia Katia Lin.

Com quem poderei entrar em contato para obter mais informações sobre este projeto de pesquisa?

Profa. Dra. Katia Lin – Hospital Universitário/UFSC – Departamento de Clínica Médica – 3 andar HU/UFSC – Av. Maria Flora Pausewang, S/No – Campus Universitário – Trindade – CEP:88040-970 – Telefone para contato: 48-37219149.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC) situado no prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone para contato: 3721-6094.

Termo de consentimento informado e esclarecido

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos.

Declaro que fui informado que minha participação no estudo é voluntária e posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Nome _____ por
extenso: _____
RG: _____

Local _____ e
Data: _____
Assinatura: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Pesquisador

Apêndice B – Ficha de Avaliação Clínica (Casos e Controles)

FICHA DE AVALIAÇÃO – CLÍNICA

1- IDENTIFICAÇÃO

1 Nome:-

2 Número do

Prontuário: _____

2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

1 Sexo: () Masculino () Feminino

2 Idade: _____ anos; Data de

Nascimento: ____/____/____

3 Hipertensão: () Sim () Não () Não sabe

4 Diabetes: () Sim () Não () Não sabe

5 Colesterol alto/Triglicérides alto: () Sim () Não () Não sabe

6 Outras Doenças:

7 O exercício pode precipitar crises epilépticas? () Nunca, () raramente, () às vezes, () frequentemente, () sempre

8 Histórico familiar de doenças cardiovasculares e outras (pai, mãe e irmãos): _____

9 Faz uso de medicamentos? () Sim () Não

10 Quais/posologia? _____

11 Peso: _____ Kg

Altura: _____ m

12 Faz exercícios físicos? () Não () Sim

a. Sim: Quantas vezes por semana? _____

b. Não: Por quê? _____

13 Tabagista? () Não () ↓10 cigarros () 10-20 cigarros () ↑20 cigarros

14 Consume bebida alcoólica? () Não () Diariamente () 3-5x/sem () ↑5x/sem

15 Tipo e quantidade de bebida alcoólica/(**unidades de álcool**): _____

16 Exame físico: PA _____ mmHg;

FC _____ bpm;

- a. Pulsos periféricos:____; Sopros carótida:____; Sopros cardíacos:_____
- 17 Data da última crise antes do TE: _____
- 18 Frequência total de crises:
- a. Há ≥ 6 meses sem qualquer tipo de crise
 - b. crise parcial simples ____ / semana
 - c. crise parcial complexa __ / semana
 - d. convulsão;
 - e. outros: _____

**Apêndice C – Ficha de Avaliação Clínica – dados da epilepsia
(Casos)**

FICHA DE AVALIAÇÃO – Dados Clínicos - Epilepsia

1- IDENTIFICAÇÃO

1 Nome:-

2 Número do

Prontuário: _____

Síndrome epiléptica:

- Epilepsia do lobo temporal Epilepsia do lobo frontal
Epilepsia do lobo parietal
- Epilepsia do lobo occipital Multifocal
Generalizado
- Lobo desconhecido

Etiologia: () Vascular/AVE () Trauma/TCE () Tumor () Esclerose mesial temporal () Malformação cortical () Hipóxia perinatal ()

Infecção SNC () Outros: _____

() Desconhecido

Lado da lesão: () Direito () Esquerdo () Bilateral

Idade de início da epilepsia: _____ anos (quando as crises se tornaram regulares)

Em acompanhamento no HU desde: _____

Frequência total de crises: () Há \geq 6 meses sem qualquer tipo de crise

() crise parcial simples _____ / semana

() crise parcial complexa _____ / semana

() convulsão

() outros: _____

MEDICAÇÕES E DOSAGENS DAS DROGAS

ANTIEPILEPTICAS SEGUNDO O PACIENTE/PRONTUÁRIO

(Nome genérico, posologia diária em mg por dose, frequência de uso – ex.: 2x/dia, 3x/dia, etc.)

a- _____

b- _____

c- _____

d- _____

Exame neurológico: () Normal () Anormal - qual anormalidade?

LAUDO DE RM (DATA: ___/___/____ - CLÍNICA: _____)

() Não tem

LAUDO DE EEG (DATA: ___/___/____ - CLÍNICA: _____)

() Não tem

Apêndice D – Avaliação Socio-Econômica – IBGE

FICHA DE AVALIAÇÃO – IBGE

Posse de itens

Quantidade de itens	0	1	2	3	4 ou +
Banheiro					
Empregados Domésticos*					
Automóveis					
Microcomputador (PC, notebook, netbook ou laptop. Não considerar tablets)					
Lava-louça					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte de geladeira duplex)					
Lava-roupas					
DVD					
Micro-ondas					
Motocicleta					
Secadora de roupas (aparelho independente ou parte de máquina “lava e seca”)					

***considerar os empregados que trabalharem ao menos 5x/semana na casa: babás, faxineiras, motoristas, etc.**

Grau de escolaridade do chefe de família:

- 0 Analfabeto / Fundamental 1 incompleto (1ª – 4ª série)
 1 Fundamental 1 completo (1ª – 4ª série) / Fundamental 2 incompleto (5ª – 8ª série)
 2 Fundamental 2 completo (5ª – 8ª série) / Ensino Médio incompleto
 4 Ensino Médio completo / Ensino Superior incompleto
 7 Ensino Superior completo

Água do domicílio proveniente de (marcar “X” na resposta)	
4	Rede de distribuição (CASAN, por exemplo)
0	Poço, nascente ou outro

Trecho da rua do domicílio (marcar “X” na resposta)	
2	Asfaltada ou pavimentada
0	Terra, cascalho ou outro (sem pavimento ou asfalto)

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16

Apêndice E – Avaliação do Estado Funcional – Baecke

FICHA DE AVALIAÇÃO – BAECKE

Por favor, pensando na sua atividade física no trabalho (**ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL –AFO**) nos últimos 12 meses, circule a resposta apropriada para cada questão:

1) Qual foi sua principal ocupação? 1 3 5

2) No trabalho eu sentava: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre)

3) No trabalho eu ficava em pé: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente sempre)

4) No trabalho eu andava: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre)

5) No trabalho eu carregava carga pesada: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre)

6) Após o trabalho me sentia cansado: 5 4 3 2 1 (muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca)

7) No trabalho eu suava: 5 4 3 2 1 (muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca)

8) Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho foi fisicamente: 5 4 3 2 1

(muito pesado / mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito leve)

Pensando nos esportes/exercícios físicos praticados (**EXERCÍCIO FÍSICO NO LAZER – EFL**) nos últimos 12 meses, responda:

9) Você praticou esporte/exercício físico: sim / não

– Qual modalidade você praticou mais freqüentemente?

– Quantas horas por semana? <1; 1-2; 2-3; 3-4; >4 – Quantos meses por ano? <1; 1-3; 4-6; 7-9; >9

Se você fez uma segunda modalidade:

– Qual modalidade foi esta?

- Quantas horas por semana? <1; 1-2; 2-3; 3-4; >4 - Quantos meses por ano? <1; 1-3; 4-6; 7-9;>9

10) Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer foi: 5 4 3 2 1 (muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor)

11) Durante as horas de lazer eu suava: 5 4 3 2 1 (muito frequentemente / frequentemente / algumas vezes / raramente / nunca)

12) Durante as horas de lazer eu praticava esporte/exercício físico: 1 2 3 4 5

(nunca / raramente / algumas vezes / frequentemente / muito frequentemente)

ATIVIDADES DE LAZER E LOCOMOÇÃO (ALL)

13) Durante as horas de lazer eu vejo televisão: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / frequentemente / muito frequentemente)

14) Durante as horas de lazer eu ando: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / frequentemente / muito frequentemente)

15) Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: 1 2 3 4 5 (nunca / raramente / algumas vezes / frequentemente / muito frequentemente)

16) Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras: 1 2 3 4 5 (<5; 5-15; 16-30; 31-45; >45)

**Anexo A – Parecer consubstanciado nº 2007/12, datado de
02/06/2011**

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM
SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA**

Parecer Consubstanciado Nº: 2007/13

Data de Entrada no CEP: 02/06/2011

Título do Projeto: Implementação do Programa de Atendimento Integral do Paciente com Epilepsia e Levantamento Epidemiológico dos Pacientes com Epilepsia Atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

Pesquisador Responsável: Katia Lin

Pesquisador Principal: Mariana dos Santos Lunardi, Lucia Sukys Claudino, Maria Emília Thais Oliveira, Marcelo Neves Linhares, Ricardo Guarnieri, Carla Pauli, Roger Walz, Maria Alice Horta Bicalho, Gabriela Machado

Propósito: Projeto de atividade acadêmica

Instituição onde se realizará: Hospital(s)

Objetivos (Preenchido pelo pesquisador)

O objetivo geral deste projeto é desenvolver um modelo de assistência integral ao paciente com epilepsia, promovendo modificação no sistema de saúde; visando, em última análise, a fornecer melhor qualidade de vida a estes indivíduos; viabilizando a relação do ensino, da pesquisa e da assistência universitárias de forma indissociável como meio de transformação social. - Criar um banco de dados informatizado na base SPSS for Windows de todos os pacientes assistidos pelo ambulatório, possibilitando o desenvolvimento de linhas de pesquisa a partir desta base de dados; - Estimular linhas de pesquisa aplicada nas áreas de: (1) Neurofisiologia básica e clínica, objetivando investigar os mecanismos subjacentes e avaliar sua aplicabilidade clínica, com ênfase em epilepsia; (2) epileptologia básica e clínica, visando a ampliar o conhecimento sobre aspectos epidemiológicos, clínicos,

neurorradiológicos e psicossociais das epilepsias; - Produzir conhecimento e desenvolver estratégias para a implementar estratégias de prevenção.

Sumário do Projeto (Preenchido pelo pesquisador)

Breve introdução/Justificativa: A população brasileira, mais especificamente a catarinense, é carente de algumas modalidades específicas de atendimento de saúde de alta complexidade. Isto se deve, nem tanto ao custo do tratamento de muitas doenças, hoje acessíveis e suportados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas, principalmente, pela falta de infraestrutura hospitalar, tecnológica e organização de recursos humanos capacitados, o tratamento das epilepsias é um exemplo típico. Este projeto apresenta o programa para implementação de um centro de excelência para o diagnóstico e tratamento das epilepsias vinculado à rede SUS no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - universidade Federal de Santa Catarina, tendo como premissas a articulação ensino-pesquisa-extensão e assistência ao paciente.

Tamanho da Amostra: (indique como foi estabelecido): Este estudo é prospectivo onde serão recrutados 70 pacientes com epilepsia em acompanhamento no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, SC – com diagnóstico estabelecido de acordo com os critérios propostos pela ILAE (ENGEL, 2006), baseando-se na história clínica, semiologia de crises, achados de eletroencefalograma e ressonância magnética. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em Cohen, 1988, para erro tipo I (símbolo do alfa bilateral) de 0,05 e poder estatístico de 0,80 ou erro tipo II (símbolo do beta) de 0,20.

Participantes / Sujeitos: Pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico clínico e eletroencefalográfico estabelecido de epilepsia, que estejam em acompanhamento no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – Universidade Federal de Santa Catarina; 2. Pacientes com diagnóstico clínico e eletroencefalográfico estabelecido de epilepsia; 3. Os pacientes não poderão apresentar sinais e/ou sintomas clínicos sugestivos de comorbidade intelectual (como retardo mental), psiquiátrica ou emocional que os impeçam de compreender e o termo de consentimento livre e esclarecido.

Infraestrutura, do local onde será realizada a Pesquisa: Recursos físicos (já disponíveis no HU/UFSC) - Três consultórios mais uma sala de discussão de casos, reservados para a equipe de Neurologia, duas tardes por semana, das 13 às 19 horas; - Um laboratório de EEG completo contando um aparelho de EEG (32 canais), portátil, para exames de EEG de rotina ou de emergência nas dependências do hospital; - Uma unidade de vídeo-EEG completa, com um leito em ambiente hospitalar, com banheiro individual, sala de técnicos e de emissão de laudos, próxima ao leito, contando com sistema de vídeo-EEG e material de computação acessório para emissão de laudos; - Um centro de pesquisa exclusivo para a equipe localizado no quarto andar do hospital, contando com sala de reuniões, pequena biblioteca, fax-símile e armários para arquivo de banco de dados e conexão com a Internet; 10 leitos de enfermaria de Neurologia ou clínica médica e UTI para internação de intercorrências clínicas dos pacientes assistidos em nosso ambulatório; Serviço de Neuroimagem.

Procedimentos / intervenções (de natureza ambiental, educacional, nutricional, farmacológica): O projeto tem como metodologia a pesquisa operacional com ênfase no acompanhamento da qualidade e dos resultados (eficácia e eficiência) e pode ser dividida em três partes: - Estimativa Epidemiológica. Esta parte tem como finalidade fornecer uma estimativa real da prevalência da epilepsia na área estudada bem como o grau de estigma, aceitação e inclusão social do paciente com epilepsia; - Estudo de Intervenção. Esta parte visa a desenvolver melhorias no diagnóstico, tratamento com medicamentos anti-epilépticos, seguimento e rede de referências; - Intervenção Educacional, Social e Comunitária. Esta parte compreende promoção dos aspectos educacional e social do programa.

Parâmetros avaliados: Número de pacientes atendidos no ambulatório, variáveis relacionadas à doença como número e tipo de crises, tipos de epilepsia, incidência e prevalência da doença, idade e ocupação dos pacientes, evolução da doença, medicações utilizadas.

"Outcomes": Avaliar os determinantes na implementação de um ambulatório específico para o tratamento de epilepsia no Hospital Universitário e reconhecer as características dos pacientes epilepticos atendidos ali auxiliará na compreensão da fisiopatologia da doença e gênese de crises, no melhor aconselhamento terapêutico dos pacientes

ajudando-os a evitar morbidades relacionadas, o sofrimento psicossocial e na melhora da sua qualidade de vida. Entender estes mecanismos envolvidos pode até mesmo facilitar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

Comente sobre os riscos para os participantes deste estudo: Não há riscos, pois utilizaremos os dados provenientes dos prontuários e anamneses dos pacientes oriundos de consultas regulares do ambulatório de epilepsia ou de internações no Hospital Universitário.

Descreva como os participantes serão recrutados incluindo modos de divulgação e quem irá obter o consentimento: Apenas as pesquisadoras Mariana dos Santos Lunardi e a médica residente de Neurologia Gabriela Machado entrevistarão os pacientes e os convidarão a participar da pesquisa. Os pacientes devem ter epilepsia em acompanhamento no ambulatório de epilepsia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina- Florianópolis, SC – com diagnóstico estabelecido de acordo com os critérios propostos pela ILAE (ENGEL, 2006), baseando-se na história clínica, semiologia de crises, achados de eletroencefalograma e ressonância magnética. Devem ter mais de 18 anos e ser capazes de entender o que ocorre no procedimento. Todo participante da pesquisa assinará um termo de consentimento livre e esclarecido previamente à sua inclusão no estudo.

Estão os participantes legalmente capacitados para assinar o consentimento?

Sim

Quais os procedimentos que deverao ser seguidos pelos participantes/sujeitos se eles quiserem desistir em qualquer fase do estudo?

Simplesmente entrar em contato com a pesquisadora Mariana dos Santos Lunardi através de email (marianalunardi@hotmail.com), telefone pessoal (48-96080318) ou via funcionários da recepção do ambulatório de epilepsia que entrarão em contato com a pesquisadora e terão seus arquivos referentes ao estudo apagados.

Último Parecer enviado

Enviado em: 15/10/2011

Comentários:

Foram feitas as modificações no TCLE conforme solicitado pelo CEPSH e prestado os devidos esclarecimentos.

Parecer Aprovado

Data da Reunião

17/10/2011

Anexo B – Aprovação do protocolo adicional pela Plataforma Brasil através do CEP/UFSC em 14/09/2015 sob o nº 1.226.6361

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implementação do Programa de Atendimento Integral do Paciente com Epilepsia e Levantamento Epidemiológico dos Pacientes com Epilepsia Atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

Pesquisador: Katia Lin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46928515.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.226.636

Apresentação do Projeto:

A pesquisa intitulada "Implementação do Programa de Atendimento Integral do Paciente com Epilepsia e Levantamento Epidemiológico dos Pacientes com Epilepsia Atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina", é um estudo observacional e transversal que apresenta o programa para implementação de um centro de excelência para o diagnóstico e tratamento das epilepsias vinculado à rede SUS, em um centro universitário, tendo como premissas a articulação ensino-pesquisa-extensão e assistência.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral deste projeto é desenvolver um modelo de assistência integral ao paciente com epilepsia, promovendo modificação no sistema de saúde; visando, em última análise, a fornecer melhor qualidade de vida a estes indivíduos; viabilizando a relação do ensino, da pesquisa e da assistência universitárias de forma indissociável como meio de transformação social. - Criar um banco de dados informatizado na base SPSS for Windows de todos os pacientes assistidos pelo ambulatório, possibilitando o desenvolvimento de linhas de pesquisa a partir desta base de dados; -

Estimular linhas de pesquisa aplicada nas áreas de: (1) Neurofisiologia básica e clínica, objetivando investigar os mecanismos subjacentes e avaliar sua aplicabilidade clínica, com ênfase em epilepsia;

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.226.636

(2) epileptologia básica e clínica, visando a ampliar o conhecimento sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, neurorradiológicos e psicossociais das epilepsias; - Produzir conhecimento e desenvolver estratégias para a implementação de uma rede de assistência ao paciente com epilepsia em diversos níveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos pois utilizaremos os dados provenientes dos prontuários e anamneses dos pacientes oriundos de consultas regulares do ambulatório de epilepsia ou de internações no Hospital Universitário.

Benefícios:

O paciente fará parte de um atendimento humanizado e de qualidade, não focado apenas no controle da frequência de crises, mas também nas consequências biopsicossociais da epilepsia; terá assistência diferenciada, auxiliará na produção e difusão de novos conhecimentos e novas metodologias que podem melhorar sua condição e tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta pertinência, fundamentação bibliográfica, clareza em seus objetivos e uma vez obtido os dados conclusivos proporcionará aos pesquisadores informações que possibilitarão a elaboração de novas políticas no atendimento ao paciente epilético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos estão de acordo com as solicitações do CEPESH.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram constatadas alterações pontuais em todos os itens solicitados no parecer anterior, não havendo inadequações, ou impedimentos a realização da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.226.636

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	13/05/2015 10:50:53		Aceito
Parecer Anterior	Parecer Consubstanciado N°2007_15.pdf	13/05/2015 10:51:05		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_516678.pdf	13/05/2015 10:52:07		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	13/05/2015 10:52:07	Katia Lin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	890-2007-declaracoes_pdf-ANUENCIA.pdf	28/05/2015 15:57:32		Aceito
Outros	Folha rosto antiga_Katia Lin.pdf	09/06/2015 09:15:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto atualizada_Katia Lin.pdf	09/06/2015 09:13:31		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_516678.pdf	09/06/2015 09:17:49		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	09/06/2015 09:17:50	Katia Lin	Aceito
Outros	890-2007-orcamento_pdf-ORCAMENTO.docx	02/07/2015 12:49:21		Aceito
Outros	Justificativa.pdf	02/07/2015 12:50:14		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_516678.pdf	02/07/2015 12:50:42		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	02/07/2015 12:50:42	Katia Lin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVO TCLE_KATIA LIN.docx	04/08/2015 14:38:44		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração HUUFSC_Katia Lin.pdf	17/08/2015 15:26:22		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_516678.pdf	17/08/2015 15:27:21		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	17/08/2015 15:27:21	Katia Lin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RespostaPendencias.pdf	18/08/2015 15:17:47	Katia Lin	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_516678.pdf	18/08/2015 15:18:12		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.226.636

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 14 de Setembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Anexo C – Aprovação do protocolo adicional pela Plataforma Brasil através do CEP/UFSC em 9/11/2015 sob o nº 1.315.273

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO TESTE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM

Pesquisador: Katia Lin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48649415.2.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.315.273

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa que visa "analisar os achados do teste de exercício em uma população com epilepsia comparando-os com uma população controle, sem epilepsia". "Critério de Inclusão: Serão incluídos os pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia de acordo com os critérios da ILAE (International League Against Epilepsy) atendidos no ambulatório de epilepsia do HU/UFSC de forma consecutiva, independente de sexo", maiores de idade. Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas, como doenças cardíacas isquêmicas (histórico de angina do peito ou infarto agudo do miocárdio, revascularização cirúrgica ou percutânea prévia), doenças estruturais cardíacas (cardiomiopatia hipertrófica, dilatada, restritiva ou por não compactação do miocárdio), doenças valvares significativas (estenose ou insuficiência valvar moderada ou importante), doenças cardíacas congênitas, arritmias, hipertensão arterial sistêmica estágio II e III conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, doença cerebrovascular ou arterial periférica conhecida. Serão excluídos ainda, os pacientes que por razões clínicas não possam se exercitar em esteira ergométrica". Os dados serão coletados com 50 participantes. "Serão coletados dados de prontuário referente ao diagnóstico clínico prévio de epilepsia do paciente, bem como laudos de resultados de exames de ressonância magnética e eletrencefalografia que o todo paciente com epilepsia realiza no ambulatório independentemente deste projeto de pesquisa, como parte de sua

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.315.273

investigação clínica".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo geral do presente estudo é analisar os achados do teste de exercício em uma população com diagnóstico bem definido de epilepsia comparando-os com uma população controle, sem epilepsia.

Objetivo Secundário:

Pretendemos analisar os dados clínicos, eletrocardiográficos, hemodinâmicos e autonômicos durante o esforço e recuperação dos indivíduos com diagnóstico de epilepsia comparando-os a uma população controle.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que se refere aos riscos do estudo, afirma-se que "Apesar de todos os cuidados na realização deste exame, alguns incidentes podem ocorrer, incluindo queda da esteira, resposta anormal da pressão arterial, arritmia, angina do peito e tonturas. Raramente, pode ocorrer infarto ou morte. Lembramos que esses casos excepcionais (menos de 0,01%

de óbitos na maioria das estatísticas mundiais) geralmente ocorrem em quem possui doença severa do coração e que esses indivíduos com alto risco, podem apresentar as mesmas complicações em qualquer outras circunstâncias, inclusive dormindo e geralmente longe dos recursos necessários para tentar revertê-las. Para essas situações, dispomos de equipamentos de ressuscitação e profissionais habilitados.

Informamos ainda que, durante todo o exame, o médico estará presente".

Em relação aos benefícios, observa-se que "O presente estudo poderá trazer mudanças benéficas no tratamento de cada paciente por facilitar as medidas visando incrementar a aptidão física e a conseqüente redução de complicações cardiovasculares futuras. Além disso, a melhor compreensão dos mecanismos autonômicos da resposta cardiovascular ao exercício nos pacientes com epilepsia pode favorecer a mudança de conduta visando à prevenção neste grupo de pacientes".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.315.273

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nessa versão, todos os documentos necessários ao processo estão disponíveis na Plataforma Brasil e de acordo com a legislação vigente: foi esclarecido que só participarão do estudo maiores de idade; foi acrescentado que o TCLE está escrito em duas vias, que uma via será fornecida ao participante e a outra ficará com o pesquisador.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com o exposto nesse parecer, o projeto de pesquisa "ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO TESTE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM EPILEPSIA" deve ser considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_560100.pdf	19/10/2015 14:44:20		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartarespostapendencia.pdf	19/10/2015 14:43:56	Katia Lin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESUDEPAGOSTO2015.docx	19/10/2015 14:36:01	Katia Lin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2015.docx	19/10/2015 14:34:07	Katia Lin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoHUUFSC_GFialho.pdf	27/08/2015 08:35:35	Katia Lin	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto_GFialho.pdf	27/08/2015 08:34:23	Katia Lin	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.315.273

FLORIANOPOLIS, 09 de Novembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Anexo D – Primeiro artigo publicado – Dezembro de 2016 (Qualis B1)

Epilepsy Research 129 (2017) 106–116



ELSEVIER

Contents lists available at www.sciencedirect.com

Epilepsy Research

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



Original research article

Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study



Jorge Murilo Barbosa de Sousa^{a,b}, Guilherme Loureiro Fialho^{c,d}, Peter Wolf^{b,d,e}, Roger Walz^{b,d,f}, Katia Lin^{b,d,f,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Palliativos, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^b Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^c Serviço de Cardiologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^e Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark

^f Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 September 2016

Received in revised form

28 November 2016

Accepted 16 December 2016

Available online 20 December 2016

Keywords:

SUDEP

Electrocardiogram

Epilepsy

Cardiac conduction

Ventricular repolarization

Long QT interval

ABSTRACT

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is a major cause of mortality in young patients with epilepsy (PWE). Although its mechanisms are still poorly understood, they may include cardiorespiratory dysfunction. Standard 12-lead electrocardiograms (ECGs) were obtained from 62 consecutive patients (aged 18–66y) with a definite diagnosis of epilepsy, without seizures at the day of ECG, and 57 healthy controls matched for sex, age and body mass index (BMI). All ECGs were evaluated by a blinded board-certified cardiologist. Patients with symptomatic focal epilepsy represented 90.3% (N = 56), of whom 56.4% (N = 35) had temporal lobe epilepsy, with a mean duration of 22.02 ± 14.96 years of epilepsy. We observed more prolonged P-wave ($p < 0.0001$) and PR interval ($p = 0.01$) in patients than in controls. Additionally, longer QT intervals ($p < 0.01$), pathologic QT dispersion ($p < 0.01$) and left atrial overload ($p < 0.01$) were more common in PWE. Multiple linear regression analysis evidenced age, gender and polytherapy as factors associated with altered ECG. Therefore, routine ECG should be requested in PWE, especially for males, increasing age and in polytherapy. Findings such as longer PR and QT interval, and pathologic QT dispersion, may reflect cardiac structural changes and/or autonomic nervous system dysfunction and indicate a risk for SUDEP.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Anexo E – Segundo artigo publicado – Abril de 2017 (Qualis B1)

Epilepsy Research 133 (2017) 83–88



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres

Maximal/exhaustive treadmill test features in patients with temporal lobe epilepsy: Search for sudden unexpected death biomarkers



Guilherme L. Fialho^{a,b,h,*}, Arthur G. Pagani^c, Roger Walz^{b,d,e}, Peter Wolf^{b,h,d,f}, Katia Lin^{b,d,e}

^a Cardiology Division, Federal University of Santa Catarina, (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^b Medical Sciences Post-graduate Program, Federal University of Santa Catarina, (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^c School of Medicine, Graduation Program, Federal University of Santa Catarina, (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^d Neurology Division, Federal University of Santa Catarina, (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^e Applied Neurosciences Center (CoNAp), Federal University of Santa Catarina, (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^f Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark

ARTICLE INFO

Keywords:
Epilepsy
Seizure
Cardiac
Sudden death
Autonomic
Temporal lobe epilepsy

ABSTRACT

Autonomic dysfunction may account for sudden unexpected death in patients with epilepsy (PWE). On the other hand, low cardiovascular fitness, which may affect autonomic function, is a risk factor for sudden death and all-cause mortality in the general population. Little is known about autonomic variables and cardiovascular response to exercise in PWE. We submitted thirty consecutive PWE with no known cardiovascular diseases to maximal treadmill test, comparing them with matched controls. All individuals were submitted to clinical assessment, 12-lead electrocardiogram (ECG) and echocardiogram to exclude cardiovascular disease. Maximal/exhaustive treadmill test using the Bruce protocol was then performed. Clinical-epidemiological features were similar in both groups, regarding age, sex, body mass index and traditional cardiovascular risk factors. PWE achieved a lower peak heart rate (163.8 ± 21.28 bpm \times 180.9 ± 12.52 bpm; $p = 0.002$), lower duration of exercise (673.6 ± 148.27 s \times 784.4 ± 155.72 s; $p = 0.004$), lower Duke Score ($11.8 \pm 2.48 \times 13.4 \pm 2.28$; $p = 0.02$) and lower achieved metabolic equivalent of task (MET) ($12.8 \pm 2.49 \times 14.5 \pm 2.46$; $p = 0.006$). Chronotropic incompetence was more frequent in PWE. Female gender, age of epilepsy onset, number of secondarily generalized seizures and polytherapy were associated to lower cardiovascular fitness in multiple linear regression. Increased risk for SUDEP in PWE may be associated with autonomic disturbances of the cardiovascular system secondary to low cardiovascular fitness.

Anexo F – Terceiro artigo publicado – Janeiro de 2018 (Qualis B1)

Epilepsy Research 140 (2018) 192–197



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres

Echocardiographic risk markers of sudden death in patients with temporal lobe epilepsy

Guilherme L. Fialho^{a,b,*}, Arthur G. Pagani^c, Peter Wolf^{b,d,e}, Roger Walz^{b,d,f}, Katia Lin^{b,d,e}^a Cardiology Division, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil^b Medical Sciences Post-Graduate Program, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil^c School of Medicine, Graduation Program, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil^d Neurology Division, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil^e Danish Epilepsy Centre, Diankøbd, Denmark^f Applied Neurosciences Center (G-Map), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Sudden death
Epilepsy
Echocardiogram
Cardiac
Temporal lobe epilepsy
Seizure

ABSTRACT

Patients with epilepsy (PWE) have an increased risk for sudden unexpected death compared to the general population. Echocardiography can analyze structural and functional heart changes that have impact on outcomes, including sudden cardiac and all-cause death. Our hypothesis is that subtle heart abnormalities occur in PWE. Thirty patients with temporal lobe epilepsy without any known cardiovascular disease, followed for at least 1 year, were enrolled between July 2015 and July 2016 and submitted to a 12-lead electrocardiogram, treadmill test and transthoracic echocardiogram. PWE were matched with individuals without epilepsy by sex, age and body mass index. A literature review of studies comparing echocardiographic findings in PWE and individuals without epilepsy was performed. PWE had a higher left ventricle stiffness ($\beta = 5.97 \pm 0.05 \times 5.94 \pm 0.03$; $p = 0.02$), left ventricle filling pressures ($9.7 \pm 1.3 \text{ mmHg} \times 9 \pm 0.8$; $p = 0.02$) and a greater left atrial volume ($44.7 \pm 13.6 \text{ ml} \times 34.1 \pm 9.6 \text{ ml}$; $p = 0.003$). Seventeen (56.6%) PWE had a total of 22 of six known echocardiographic markers related to increased risk for sudden death in the general population, versus 11 (36.7%) controls with 12 markers ($p = 0.07$). Stiffness is related to fibrosis through extracellular matrix deposition, which promotes systolic and diastolic dysfunction and arrhythmogenesis. Subtle echocardiographic findings in PWE could help to explain why this population has an increased risk to die suddenly.

Anexo G – Quarto artigo publicado – Março de 2018 (Qualis A1)


Accepted: 30 March 2018

DOI: 10.1111/epi.14094

BRIEF COMMUNICATION

Epilepsia

Increased cardiac stiffness is associated with autonomic dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy

Guilherme L. Fialho^{1,2}  | Peter Wolf^{2,3,4} | Roger Walz^{2,3,5} | Katia Lin^{2,3,5}¹Cardiology Division, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil²Medical Sciences Postgraduate Program, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil³Neurology Division, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil⁴Danish Epilepsy Center, Dianalund, Denmark⁵Center for Applied Neurosciences (CeNAp), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

Correspondence

Guilherme L. Fialho, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil.
Email: fialhog@gmail.com

Funding information

CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technologic Development, Brazil) PQ2 Research Fellowship, Grant/Award Number: 307961/2013-9; CNPq PQ1B Research Fellowship, Grant/Award Number: 306043/2011-4; Fellowship in Brazil—Science Without Borders Program—Project MEC/MCTIV CAPES/CNPq/FAPs, Grant/Award Number: 88881030478/2013-01; CAPES; PRONEX Program (Programa de Núcleos de Excelência—NENASC Project) of FAPESC-CNPq-MS, Santa Catarina Brazil, Grant/Award Number: 56802/2010

Summary

Autonomic dysfunction is linked to sudden death regardless of the presence of structural heart disease. The pathway from autonomic dysfunction to sudden death is not fully understood, but myocardial sympathetic stimulation leading to arrhythmia and/or cardiac fibrosis might play a role. Our goal was to evaluate cardiac stiffness by echocardiography and its association with clinical, structural, and autonomic variables in people with epilepsy (PWE) compared to healthy controls. A 12-lead electrocardiogram, treadmill testing, and transthoracic echocardiography from 30 patients with temporal lobe epilepsy (TLE) without any known cardiovascular disorders were compared to 30 individuals without epilepsy matched by sex, age, and body mass index. Distribution of cardiovascular risk factors was similar in both groups. PWE had a higher left ventricle stiffness, left ventricle filling pressure, and greater left atrial volume as well as markers of autonomic dysfunction such as impaired chronotropic index and percentage achieved of predicted peak heart rate at effort. In multiple regressions, autonomic dysfunction explained 52% of stiffness and carbamazepine treatment and polytherapy with antiepileptic drugs (AEDs) explained, additionally, 6% each. Stiffness is increased in young patients with TLE and is related to autonomic dysfunction and to a lesser extent, carbamazepine use and polytherapy with AEDs.

KEYWORDS

echocardiogram, epilepsy, fibrosis, seizure, sudden death

Anexo H – Trabalho publicado em Anais de congresso internacional

Epilepsia, 58(Suppl. 5):S5–S199, 2017
doi: 10.1111/epi.13944

ABSTRACTS

Special issue: 32nd International Epilepsy Congress Barcelona, Spain 2nd – 6th September 2017

Epilepsia, 58(Suppl. 5):S5–S199, 2017
doi: 10.1111/epi.13944

p0805

LOW CARDIOVASCULAR FITNESS IN PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY

G.L. Fialho*, A.G. Pagani*, R. Walz*, P. Wolf[†], K. Lin*

*Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil,

[†]Danish Epilepsy Center, Dianalund, Denmark

Purpose: To study autonomic variables and cardiovascular response to exercise of patients with epilepsy (PWE), with no known cardiovascular disease, submitted to maximal treadmill test, comparing them with matched controls.

Method: Thirty consecutive PWE [mean age $37.4 \pm$ standard deviation (SD) 11.2, 18 (60%) males] and sex, age and body mass index (BMI) matched controls were submitted to clinical assessment, 12-lead electrocardiogram (ECG) and echocardiogram to exclude cardiovascular disease. Maximal/exhaustive treadmill test using the Bruce protocol was then performed.

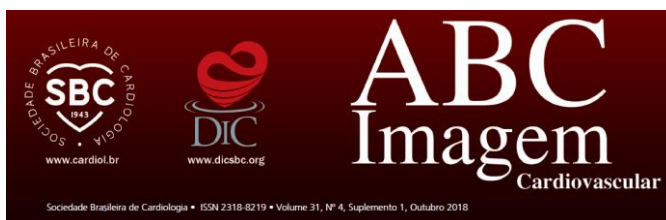
Results: Clinical-epidemiological features were similar in both groups, regarding known cardiovascular risk factors, such as diabetes, dyslipidemia, hypertension, family history for premature cardiac disease or sedentary lifestyle. Patients with epilepsy achieved a lower peak heart rate (163.8 ± 21.28 bpm x 180.9 ± 12.52 bpm; $p = 0.002$), which was associated to a lower Bruce protocol stage (4.0 ± 0.91 x 4.7 ± 0.91 ; $p = 0.004$), lower duration of exercise (673.6 ± 148.27 seconds x 784.4 ± 155.72 seconds; $p = 0.004$), lower Duke Score (11.8 ± 2.48 x 13.4 ± 2.28 ; $p = 0.02$) and lower achieved metabolic equivalent of task (MET) (12.8 ± 2.49 x 14.5 ± 2.46 ; $p = 0.006$). Chronotropic incompetence (measured as peak heart rate $\leq 85\%$ of maximal age predicted heart rate or $\leq 80\%$ of the chronotropic index) was more frequent in PWE. Female gender, age of epilepsy onset, number of secondarily generalized seizures and polytherapy were associated to lower cardiovascular fitness in multiple linear regression.

Conclusion: PWE have a 20 to 40-fold increased risk for sudden unexpected death (SUDEP) compared to the general population. Possible mechanistic explanations include seizure-related autonomic abnormalities associated with respiratory and cardiac dysfunction. This increased risk for SUDEP in PWE may be associated with autonomic disturbances of the cardiovascular system secondary to low cardiovascular fitness.

Anexo I – Trabalho aceito em congresso internacional – Setembro de 2017



Anexo J – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro 2018



71632

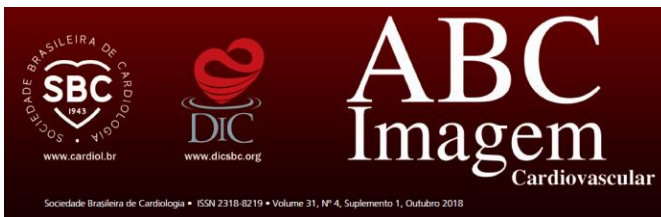
O Ecocardiograma como Ferramenta de Análise Funcional, Estrutural e Ultraestrutural em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal

GUILHERME LOUREIRO FIALHO; PETER WOLF; ROGER WALZ; KATIA LIN

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC - Brasil

Introdução: A epilepsia é a segunda doença neurológica mais comum em atenção primária e cerca de 65 milhões de pessoas são acometidas pela doença em todo mundo. Indivíduos com epilepsia apresentam um risco 24 vezes maior de morte súbita comparados a população sem epilepsia e o termo SUDEP ou "Sudden Unexpected Death in Epilepsy" representa esta entidade. A ecocardiografia é um método bem estabelecido em cardiologia para avaliação funcional e anatômica do coração com achados relacionados a risco de mortalidade súbita e por todas as causas. **Objetivo:** O estudo atual tem como objetivo avaliar a contribuição da ecocardiografia na estratificação de risco de indivíduos com epilepsia, comparados a um grupo controle. **Método:** Foi realizado ecocardiograma transtorácico convencional em 30 indivíduos com epilepsia do lobo temporal sem doenças cardiovasculares estabelecidas e comparados a 30 indivíduos sem epilepsia pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. **Resultados:** Os fatores de risco cardiovascular foram semelhantes nos dois grupos. Indivíduos com epilepsia apresentaram maior pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, volume atrial esquerdo, diâmetro basal e médio do ventrículo direito, relação E/A, E/e' (médio) e E/(e' médio + s' médio) ($p < 0,05$). Houve aumento da constante de rigidez β no grupo com epilepsia. Não houve diferença estatística quanto a alterações da geometria ventricular no grupo com epilepsia versus controle (12 x 6, respectivamente, $p = 0,09$). **Conclusão:** O ecocardiograma é uma ferramenta importante na estratificação de risco de pacientes jovens assintomáticos com epilepsia, demonstrando de forma precoce alterações funcionais, estruturais e na ultraestrutura miocárdica.

Anexo L – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro 2018



71633

Viabilidade Metodológica da Avaliação Não Invasiva da Rigidez Miocárdica em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal

GUILHERME LOUREIRO FIALHO; PETER WOLF; ROGER WALZ; KATIA LIN

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC - Brasil

Introdução: Pacientes com epilepsia apresentam risco 24 vezes maior de morte súbita quando comparados a população sem epilepsia. O termo SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) representa esta entidade nesta população. Os mecanismos desta associação não são conhecidos, mas a estimulação simpática devido a crises convulsivas ou disautonomia gerando arritmias e/ou fibrose miocárdica podem ter importância. A medida não invasiva da rigidez miocárdica através da ecocardiografia é uma ferramenta pouco explorada na prática clínica. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a viabilidade de mensurar, através da ecocardiografia convencional, a rigidez miocárdica, um marcador de fibrose ventricular, em indivíduos com epilepsia, comparados a um grupo controle. **Métodos:** Foram realizados eletrocardiograma de 12 derivações, teste ergométrico em esteira rolante e ecocardiograma transtorácico em 30 indivíduos com epilepsia do lobo temporal sem doenças cardiovasculares estabelecidas e comparados a 30 indivíduos sem epilepsia pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. **Resultados:** Os fatores de risco cardiovascular foram semelhantes nos dois grupos. Indivíduos com epilepsia apresentaram maior rigidez miocárdica (β (constante de rigidez) = $5,97 \pm 0,05$ no grupo epilepsia x $5,94 \pm 0,03$ no grupo controle; $p = 0,02$), além de maior pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e volume atrial esquerdo. **Conclusão:** A rigidez miocárdica pode ser medida em indivíduos com epilepsia. Este marcador pode ser usado na prática clínica para estratificação desta população de alto risco para morte súbita.

Anexo M – Trabalho publicado em Anais de congresso nacional – Outubro 2018



PO43

Avaliação não invasiva da relação pressão-volume diastólica final do ventrículo esquerdo e sua relação com disautonomia em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

GUILHERME LOUREIRO FIALHO, PETER WOLF, ROGER WALZ e KATIA LIN

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, BRASIL - Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Dinamarca.

Introdução:

SUDEP ou "Sudden Unexpected Death in Epilepsy" é a morte súbita, não esperada em pacientes com epilepsia, não traumática, nem por afogamento, podendo ou não estar relacionada à crise convulsiva, após exclusão de causas toxicológicas e anatômicas no anatomopatológico. SUDEP é responsável por 17 a 38% das mortes nesta população. A toxicidade adrenérgica ao coração secundário a estimulação simpática devido à crises convulsivas ou disautonomia gerando arritmias e/ou fibrose miocárdica podem ter importância.

Objetivo:

O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação pressão-volume na porção final da diástole do ventrículo esquerdo em indivíduos com epilepsia, comparados a um grupo controle e avaliar sua associação com variáveis autonômicas.

Métodos:

Foram realizados eletrocardiograma de 12 derivações, teste ergométrico em esteira rolante e ecocardiograma transtorácico em 30 indivíduos com epilepsia do lobo temporal sem doenças cardiovasculares estabelecidas e comparados a 30 indivíduos sem epilepsia pareados por sexo, idade e índice de massa corporal.

Resultados:

Os fatores de risco cardiovascular foram semelhantes nos dois grupos. Indivíduos com epilepsia apresentaram alteração da relação pressão-volume com presença de maior rigidez miocárdica além de achados de disfunção autonômica, como redução do índice cronotrópico e da porcentagem atingida da máxima frequência cardíaca predita pela idade durante esforço. A regressão múltipla, a disfunção autonômica explicou 52% da rigidez miocárdica.

Conclusão:

A relação pressão-volume, indicando maior rigidez miocárdica, está alterada em indivíduos jovens com epilepsia do lobo temporal e está relacionada com disautonomia.

Palavras Chave: Morte Súbita, Epilepsia, Ecocardiografia

Anexo N – Trabalhos aceitos (4) em congressos nacionais

37º
CONGRESSO
DA LIGA
BRASILEIRA
DE EPILEPSIA



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho N° **PT.10.12** intitulado: **“Aumento da Rigidez Miocárdica está Associado à Disfunção Autonômica em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal”** de autoria de *Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin M*, foi apresentado como **pôster** no 37º Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia, realizado no Hotel Maksoud, de 06 a 09 de junho de 2018.

Patrocinador:



Patrocinador:



Maria Lúcia

Maria Lúcia Simões de Moraes
Presidente da comissão organizadora e da LBE

Márcia Mentovani

Márcia Mentovani Guimarães
Presidente Comissão Científica

Carlos

Carlos Guimarães
Presidente Comissão Científica

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

O ECOCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTA DE ANÁLISE FUNCIONAL, ESTRUTURAL E ULTRAESTRUTURAL EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

dos autores: GUILHERME LOUREIRO FIALHO; GUILHERME LOUREIRO FIALHO; PETER WOLF; ROGER WALZ; KATIA LIN, foi apresentado, na modalidade Pôster, no evento 8º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular ocorrido de 09 a 11 de agosto de 2018 no Centro de Convenções de Florianópolis (CentroSul) em Florianópolis /SC.

Florianópolis , 11 de agosto de 2018




MARCELO LUIZ CAMPOS VIEIRA
Presidente do DIC


JAMIL MATTAR VALENTE
Presidente do Congresso


MARIA EMILIA LUENBERGER
Presidente do Conselho Científico



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

VIABILIDADE METODOLÓGICA DA AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA RIGIDEZ MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.

dos autores: GUILHERME LOUREIRO FIALHO; GUILHERME LOUREIRO FIALHO; PETER WOLF; ROGER WALZ; KATIA LIN, foi apresentado, na modalidade Pôster, no evento 8º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular ocorrido de 09 a 11 de agosto de 2018 no Centro de Convenções de Florianópolis (CentroSul) em Florianópolis /SC.

Florianópolis , 11 de agosto de 2018




MARCELO LUIZ CAMPOS VIEIRA
Presidente do DIC


JAMIL MATTAR VALENTE
Presidente do Congresso


MARIA EMÍLIA LUENEBERG
Presidente da Comissão Científica





**"Cardiologia preventiva:
do diagnóstico ao tratamento."**
25 a 27 de outubro de 2018
Costão do Santinho - Florianópolis | SC

CERTIFICADO

Certificamos que o Tema Livre

Avaliação Não Invasiva da Relação Pressão-Volume Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo e sua Relação com Disautonomia em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal. de autoria de GUILHERME LOUREIRO FIALHO, PETER WOLF, ROGER WALZ, KATIA LIN foi apresentado por **Guilherme Loureiro Fialho** na categoria E-PÔSTER no **XXV CONGRESSO NACIONAL DO DERC** realizado no Açores Espaços de Eventos, Costão do Santinho, Florianópolis/SC, no período de 25 a 27 de outubro de 2018.

Realização: Apoio:



Tales de Carvalho
Tales de Carvalho
Presidente SBC/DERC

Gabriel Grossman
Gabriel Blacher Grossman
Diretor Científico SBC/DERC

Artur Harold Herdy
Artur Harold Herdy
Presidente XXV Cong. Nacional do DERC

Código CNA: 125574 / Carga Horária: 25 horas.