

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**BEATRIZ EDUARDA DE FREITAS ABREU
MATHEUS UMBELINO DO AMARAL**

MORTE SÚBITA EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2021

**BEATRIZ EDUARDA DE FREITAS ABREU
MATHEUS UMBELINO DO AMARAL**

MORTE SÚBITA EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

**ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ EDUARDO CANTON SANTOS
CO-ORIENTADORES: PROF. TAUANA DE SOUZA TIRONI
PROF. VINICIUS JARDIM FURTADO**

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2021

**BEATRIZ EDUARDA DE FEITAS ABREU
MATHEUS UMBELINO DO AMARAL**

MORTE SÚBITA EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 22 de junho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Luiz Eduardo Canton Santos - Doutor - UNIPTAN – Orientador

Prof. Suelen Martins Perobelli - Doutora - (UNIPTAN)

Prof. Giovanni Agnelo Martins Filho - Especialista - (UNIPTAN)

AGRADECIMENTOS

1- Beatriz Eduarda de Freitas Abreu

Agradeço, em primeiro lugar a Deus, por me ter permitido estar aqui, nesse momento, vivendo algo que sempre sonhei e batalhei para conquistar. Agradeço ainda por ter saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho.

A minha família, meu namorado e meus amigos que me incentivam e apoiam nos momentos difíceis, que compreendem a minha ausência enquanto eu me dedico à minha formação e enquanto me dedicava à realização deste trabalho.

Ao meu amigo, Matheus, que sempre esteve ao meu lado no desenvolvimento deste trabalho e por termos construído essa pesquisa juntos.

Ao nosso orientador, Luiz Canton, por ter exercido seu papel com excelência e nos ter permitido desfrutar da sua confiança, sabedoria e amizade.

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

2- Matheus Umbelino do Amaral

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força e saúde para chegar até este momento almejado, e por sempre estar ao meu lado durante a realização deste trabalho.

A minha família e amigos, especialmente a minha mãe e meus avós, que sempre estiveram comigo em todos os momentos, me apoiando e acreditando nos meus sonhos, e compreendendo minha ausência devido a minha formação e realização deste trabalho.

A minha amiga Beatriz pelo companherismo e ajuda durante a realização deste projeto.

Ao nosso orientador, que sempre esteve disposto e solícito a nos ajudar, exercendo com extrema excelência seu papel.

A todos aqueles que de certa forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sabe-se que a porcentagem de morte súbita em pacientes com epilepsia é 40% maior em comparação a indivíduos não epiléticos. De um lado, acredita-se que uma desordem cardíaca, consequência da epilepsia, seria a causa do óbito nesses pacientes. Por outro, existem hipóteses de que contribuições respiratórias e ou diretamente neurológicas possam estar envolvidas. Nesse sentido, observa-se uma controvérsia em relação a causa do óbito nesses indivíduos, com possível contribuição multissistêmica.

OBJETIVO: Identificar e relacionar as contribuições cardiovasculares, respiratórias e neurológicas envolvidas na fisiopatologia da morte súbita em pacientes com epilepsia, a fim de demonstrar um envolvimento multissistêmico.

METODOLOGIA: Foi feita uma revisão narrativa da literatura utilizando-se da busca de artigos na plataforma PUBMED. Os artigos foram selecionados a partir da estratégia de busca SUDEP AND (cardiac changes OR respiratory changes OR neurological changes) e de acordo com critérios de inclusão e exclusão, tais como: trabalhos em humanos, publicados entre 2018 e 2020 e na língua inglesa. Após seleção foram analisados os perfis epidemiológicos da SUDEP, e as principais manifestações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas, bem como sua interrelação.

RESULTADOS: Foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão 24 trabalhos. As principais manifestações observadas foram bradicardia ictal e assistolia, intervalo QT prolongado e taquiarritmias, doença cardiovascular associada, apneia central ictal, laringoespasma, posição prona (asfixia e paracardiorespiratória (PCR)), obstrução de vias aéreas, edema agudo de pulmão, diferenças circadianas nas respostas a crises, depressão generalizadas pós-ictal e alterações em vias serotoninérgicas

DISCUSSÃO: A identificação das contribuições de maneira multissistêmica demonstra que a SUDEP dificilmente pode ser definida por um quadro único. Portanto, mais estudos precisam ser realizados em grandes centros de observação desses pacientes, visto que apenas as observações isoladas não poderão trazer melhores informações sobre a ocorrência de SUDEP.

CONCLUSÃO: A identificação das contribuições de maneira multissistêmica demonstra que a SUDEP dificilmente pode ser definida por um quadro único. Portanto, mais estudos precisam ser realizados em grandes centros de observação desses pacientes, visto que apenas as observações isoladas não poderão trazer melhores informações sobre a ocorrência de SUDEP.

Os resultados demonstram que a SUDEP se manifesta de maneira multifatorial, necessitando, portanto, de trabalhos que verifiquem essas manifestações nas diversas áreas de acometimento da morte súbita nas epilepsias. O escasso número de pacientes monitorados durante o quadro dificulta a definição precisa das sobreposições de manifestações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas.

Palavras-chave: SUDEP, alterações cardíacas, alterações respiratórias, alterações neurológicas

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is known that the percentage of sudden death in patients with epilepsy is 40% higher compared to non-epileptic individuals. On the one hand, it is believed that a cardiac disorder, a consequence of epilepsy, would be the cause of death in these patients. On the other hand, there are hypotheses that respiratory and/or directly neurological contributions may be involved. In this sense, there is a controversy regarding the cause of death in these individuals, with a possible multisystemic contribution.

OBJECTIVE: To identify and relate the cardiovascular, respiratory and neurological contributions involved in the pathophysiology of sudden death in patients with epilepsy, in order to demonstrate a multisystem involvement.

METHODOLOGY: A narrative literature review was carried out using the search for articles on the PUBMED platform. The articles were selected from the SUDEP AND (cardiac changes OR respiratory changes OR neurological changes) search strategy and according to inclusion and exclusion criteria, such as: works in humans, published between 2018 and 2020 and in the English language. After selection, the epidemiological profiles of SUDEP were analyzed, as well as the main cardiovascular, respiratory and neurological manifestations, as well as their interrelationship.

RESULTS: Twenty-four works were selected based on the inclusion and exclusion criteria. ADD MORE AFFECTED SEX AND AGE. The main manifestations observed were ictal bradycardia and asystole, prolonged QT interval and tachyarrhythmias, associated cardiovascular disease, ictal central apnea, laryngospasm, prone position (asphyxia and cardiorespiratory arrest (CRP)), airway obstruction, acute lung edema, circadian differences in responses to crises, generalized post-ictal depression and alterations in serotonergic pathways. ADD THE MOST COMMON AND THE CO-EXISTING.

DISCUSSION: The identification of contributions in a multisystemic way demonstrates that SUDEP can hardly be defined by a single framework. Therefore, more studies need to be carried out in large observation centers for these patients, as isolated observations alone cannot provide better information on the occurrence of SUDEP.

CONCLUSION: The identification of contributions in a multisystemic way demonstrates that SUDEP can hardly be defined by a single framework. Therefore, more studies need to be carried out in large observation centers for these patients, as isolated observations alone cannot provide better information on the occurrence of SUDEP.

The results demonstrate that SUDEP manifests itself in a multifactorial way, thus requiring studies to verify these manifestations in the different areas of involvement of sudden death in epilepsies. The small number of patients monitored during the condition makes it difficult to precisely define the overlapping of cardiovascular, respiratory and neurological manifestations.

Keywords: SUDEP, cardiac alterations, respiratory alterations, neurological alterations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Centros do tronco cerebral17

Figura 2 – Sistemas Noradrenérgico, dopaminérgico e serotoninérgico.....17

Figura 3 – Fluxograma dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SUDEP19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise epidemiológica da incidência de SUDEP	22
Tabela 2 – Análise epidemiológica da incidência de SUDEP de acordo com a faixa etária e sexo	22
Tabela 3 – Principais manifestações cardiovasculares	23
Tabela 4 – Principais manifestações respiratórias	24
Tabela 5 – Principais manifestações neurológicas	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS.....	20
4 METODOLOGIA	20
5 RESULTADOS.....	21
6 DISCUSSÃO	25
7 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS.....	29



Beatriz Eduarda de Freitas Abreu¹
 Matheus Umbelino do Amaral²
 Prof. Dr Luiz Eduardo Canton Santos³
 Prof. Especialista Tauana de Souza Tironi⁴
 Prof Especialista Vinicius Jardim Furtado⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sabe-se que a porcentagem de morte súbita em pacientes com epilepsia é 40% maior em comparação a indivíduos não epiléticos. De um lado, acredita-se que uma desordem cardíaca, consequência da epilepsia, seria a causa do óbito nesses pacientes. Por outro, existem hipóteses de que contribuições respiratórias e ou diretamente neurológicas possam estar envolvidas. Nesse sentido, observa-se uma controvérsia em relação a causa do óbito nesses indivíduos, com possível contribuição multissistêmica.

OBJETIVO: Identificar e relacionar as contribuições cardiovasculares, respiratórias e neurológicas envolvidas na fisiopatologia da morte súbita em pacientes com epilepsia, a fim de demonstrar um envolvimento multissistêmico.

METODOLOGIA: Foi feita uma revisão narrativa da literatura utilizando-se da busca de artigos na plataforma PUBMED. Os artigos foram selecionados a partir da estratégia de busca SUDEP AND (cardiac changes OR respiratory chances OR neurological changes) e de acordo com critérios de inclusão e exclusão, tais como: trabalhos em humanos, publicados entre 2018 e 2020 e na língua inglesa. Após seleção foram analisados os perfis epidemiológicos da SUDEP, e as principais manifestações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas, bem como sua interrelação.

¹Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – beatriz.edfreitas.@gmail.com

²Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – matheusumb12@gmail.com

³Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – luizcanton@yahoo.com.br

⁴Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – tauana.tironi@uniptan.edu.br

⁵Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – vinicius.furtado@uniptan.edu.br

RESULTADOS: Foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão 24 trabalhos. As principais manifestações observadas foram bradicardia ictal e assistolia, intervalo QT prolongado e taquiarritmias, doença cardiovascular associada, apneia central ictal, laringoespasma, posição prona (asfixia e paracadiorespiratória (PCR)), obstrução de vias aéreas, edema agudo de pulmão, diferenças circadianas nas respostas a crises, depressão generalizadas pós-ictal e alterações em vias serotoninérgicas

DISCUSSÃO: A identificação das contribuições de maneira mutissistêmica demonstra que a SUDEP dificilmente pode ser definida por um quadro único. Portanto, mais estudos precisam ser realizados em grandes centros de observação desses pacientes, visto que apenas as observações isoladas não poderão trazer melhores informações sobre a ocorrência de SUDEP.

CONCLUSÃO: A identificação das contribuições de maneira mutissistêmica demonstra que a SUDEP dificilmente pode ser definida por um quadro único. Portanto, mais estudos precisam ser realizados em grandes centros de observação desses pacientes, visto que apenas as observações isoladas não poderão trazer melhores informações sobre a ocorrência de SUDEP.

Os resultados demonstram que a SUDEP se manifesta de maneira multifatorial, necessitando, portanto, de trabalhos que verifiquem essas manifestações nas diversas áreas de acometimento da morte súbita nas epilepsias. O escasso número de pacientes monitorados durante o quadro dificulta a definição precisa das sobreposições de manifestações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas.

Palavras-chave: SUDEP, alterações cardíacas, alterações respiratórias, alterações neurológicas

1- INTRODUÇÃO

Por definição, a morte súbita nas epilepsias (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) é um quadro inesperado, com ou sem testemunhas, não traumático e sem afogamento, em pessoas com epilepsia, com ou sem evidência de convulsão, nas quais o exame necroscópico não revela uma causa toxicológica ou anatômica do óbito (1).

A morte súbita na epilepsia (SUDEP) é a principal causa de morte, com um risco estimado de morte de 35% nessa população de pacientes (2). Além disso, neste grupo de pessoas o risco de morte súbita é 20 vezes maior em comparação com a população em geral. Como demonstrado, a incidência de SUDEP é, de fato, alta, todavia, pesquisas indicaram que nem mesmo a alta incidência do evento,

nessa população, é capaz de torná-lo conhecido por médicos e pacientes.

A morte súbita na epilepsia (SUDEP) é a principal causa de morte, com um risco estimado de morte de 35% nessa população de pacientes (2). Além disso, neste grupo de pessoas o risco de morte súbita é 20 vezes maior em comparação com a população em geral. Como demonstrado, a incidência de SUDEP é, de fato, alta, todavia, pesquisas indicaram que nem mesmo a alta incidência do evento, nessa população, é capaz de torná-lo conhecido por médicos e pacientes. Tal afirmação pode ser demonstrada através de uma pesquisa realizada com pediatras canadenses, responsáveis por tratar crianças com epilepsia, na qual apenas 56% deles sabiam que seus pacientes corriam um risco aumentado de morte súbita. Ademais, apenas 33% dos pediatras ouviram falar da SUDEP (2). Dessa forma, os parâmetros, pressão arterial, volume corrente, dados de saturação de oxigênio (SaO₂) não são registrados e o monitoramento respiratório normalmente não é realizado (3). Tal fato se traduz na redução da probabilidade de obter dados de alta qualidade a partir da monitoração de pacientes que faleceram em regime hospitalar.

Segundo Massey et al. (2), evidências contundentes indicam que a morte súbita nesses pacientes é atribuível a uma convulsão intimamente relacionada à origem de um defeito primário no controle cardiovascular ou respiratório ou, menos comumente, em ambos. Nesse mesmo estudo a disfunção respiratória observada nas pessoas que sofreram SUDEP recebeu menos atenção do que os mecanismos cardíacos, apesar da hipoventilação pré-ictal ser comum e levar à dessaturação grave de oxigênio. Somado a isso, percebeu-se que o estado de vigília do paciente no período pós-ictal sofre alteração e o mesmo se torna incapaz de responder a um estressor externo. Por último, foi-se discutido as semelhanças existentes entre o SUDEP e a síndrome da morte súbita do bebê, a qual foi associada a um defeito no sistema 5-hidroxitriptamina (5-HT) (2).

Dessa forma, nota-se que as informações existentes sobre SUDEP, tem sido descritas de maneira fragmentada. Nesse sentido, surge a necessidade de elucidar os mecanismos envolvidos e construir a informação de forma sólida e interligada. Assim, nas últimas décadas, diversas hipóteses, tais como as já descritas acima, foram propostas para explicar a sequência de eventos que levam ao óbito inesperado. Desse modo, faz-se necessário pontuar como as alterações fisiopatológicas se relacionam com mecanismos cardiovasculares, respiratórios e neurológicos.

Partindo de um viés cardiológico, sabe-se que as convulsões induzem arritmias cardíacas e assistolia (4) levando muitos a concluir que SUDEP é atribuível a um mecanismo cardíaco (2). Em 1906, Russell (5) relatou uma assistolia cardíaca durante uma convulsão. Desde então, muitas anormalidades cardíacas durante a crise foram observadas, tais como: intervalo QT prolongado, taquicardia, bradicardia e torsades de pointes (um tipo de taquicardia ventricular polimórfica) (4,6). Dentre as anormalidades, as taquiarritmias são as que mais acompanham as convulsões, já que dados

demonstram que 76% (7) dos pacientes com epilepsia experimenta taquicardia durante uma convulsão e 57% de todas as convulsões são acompanhadas por taquicardia (2). Estes efeitos estão intimamente correlacionados com a generalização das crises, e pode ser devido a convulsão espalhada para o hipotálamo com ativação de neurônios simpáticos de primeira ordem (2).

Além disso, anormalidades de repolarização, como prolongamento do intervalo QT são comuns durante convulsões e parecem contribuir para a fisiopatologia da SUDEP (2). Em um estudo com 76 pacientes, foi encontrado prolongamento ictal anormal do intervalo QT em 4,8% das crises, enquanto o intervalo QT anormalmente reduzido foi observado em 3,8% das crises (2,8). Em outra perspectiva, relatórios indicam que anormalidades na frequência cardíaca e na autorregulação cerebrovascular podem ser causadas por convulsão em atividade, uma vez que após a cirurgia para o tratamento de epilepsia, há interrupção das crises e melhora do quadro cardiovascular (9,10). Como foi pontuado, taquiarritmias, bradiarritmias e assistolia são comumente observadas durante os períodos ictal, interictal e fase pós-ictal em pacientes com epilepsia (11). No entanto, o grau em que esses distúrbios do ritmo contribuem para o SUDEP é pouco claro (2,11). Em suma, infere-se que a epilepsia pode causar alternâncias fisiológicas e anatômicas de curto e longo prazo, resultando em várias alterações cardíacas, que ainda são fontes de questionamento (2,11).

Nesse contexto de análise dos mecanismos envolvidos na SUDEP, alterações do sistema respiratório também foram observadas, em 1899, onde percebeu-se que alguns pacientes humanos e macacos ficavam cianóticos durante as convulsões e atribuindo-se esse fato à falta de oxigenação durante as convulsões (2). Desde então, achados semelhantes foram documentados e notou-se que a maioria dos pacientes apresentaram quadros de taquipneia subsequente à convulsão e apneia central seguida de parada cardiorrespiratória (12). Tais eventos poderiam ser decorrentes do rebaixamento funcional do centro respiratório devido a despolarização propagada que ocorre nas convulsões (13). Usando o monitoramento de vídeo-eletroencefalograma a longo prazo, Nashef et al. (14) descobriram que 10 de 17 pacientes (59%) desenvolveram apneia e seis pacientes experimentaram uma diminuição na saturação de oxigênio para 55-83%, ambos concomitantes com convulsões.

A hipoventilação pré-ictal pode levar a anormalidades cardíacas (15). Por exemplo, convulsões nas quais a saturação de oxigênio diminui a níveis inferiores a 90% podem estar associadas a prolongamentos ou diminuição do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) (15). Esses achados levantam um questionamento, porque as alterações cardíacas observadas como causadoras da SUDEP podem ser atribuídas a hipoventilação que passaria despercebida sem o devido monitoramento respiratório. As observações também podem explicar algumas das associações entre mutações de genes cardiovasculares específicos e a SUDEP, isso porque um evento respiratório primário poderia facilmente desencadear arritmias em um paciente portador dessas mutações (2).

Outro mecanismo SUDEP postulado ligado a disfunção respiratória é a apneia obstrutiva, resultante da posição prona na qual, muitas vezes, os pacientes se encontram durante as crises (2,13). O óbito decorrente deste quadro pode ser explicado pelo fato da aspiração e consequente asfixia serem comuns a essa posição. Além disso, estudos demonstram que o recrutamento da amígdala durante as crises pode inibir neurônios serotoninérgicos que participam da regulação do pH, dessensibilizando o controle sobre os altos níveis de CO₂ produzidos pela hipoventilação e apneia. (2,16). Somado à isso, ocorre alteração dos reflexos protetores que normalmente evitam o óbito quando a respiração é prejudicada ou as vias aéreas estão obstruídas (2,16,17). Por último, a irrigação e drenagem venosa dos pulmões são alteradas levando ao dano pulmonar primário, evoluindo para um quadro de edema pulmonar neurogênico (2,11). Alguns relatos têm a hipótese de que o quadro é uma possível causa de morte, uma vez que o edema pulmonar leve é encontrado regularmente na autópsia nos casos de SUDEP (18,19).

Em suma, durante uma crise epilética, o paciente pode apresentar hipoventilação grave e consequente diminuição do débito de oxigênio, situação responsável pela acidose respiratória. Supõe-se que imediatamente após o término da crise, tanto a função cardíaca quanto a respiratória podem ser restauradas, mas não suficientemente para reverter a profunda alteração nos gases sanguíneos que ocorre durante o ictus (2,16,17). Assim, a alteração respiratória como causa da morte nesses pacientes, vem sendo fortemente interrogada.

Ainda envolvendo a fisiopatologia da SUDEP, as alterações neurológicas também se mostram relevantes a serem descritas e compreendidas. Déficits na excitação pós-ictal nas crises tônico-clônicas generalizadas (20,21) e nas crises parciais complexas (22) têm sido associados à consciência prejudicada em indivíduos portadores de epilepsia (2,17). Pacientes com essas convulsões não respondem a comandos e perguntas durante o ictus e o estado pós-ictal, contudo, nas crises parciais complexas são capazes de responder a estímulo mínimos. Inversamente, em crises tônico-clônicas generalizadas os pacientes entram em um estado de coma pós-ictal, no qual ocorre a perda profunda da consciência elevando o risco de SUDEP (2).

Nas décadas de 30 e 50 foram desenvolvidos trabalhos por Penfield e Jasper (23), nos quais propôs-se à teoria de que o controle da excitação e da consciência estariam localizadas em estruturas subcorticais na parte superior do tronco encefálico (23). Tais estruturas são conhecidas como sistema de excitação ascendente (24), o qual é composto por discretos neurotransmissores específicos, entre eles a 5-hidroxitriptamina encontrada nos núcleos da rafe, a norepinefrina no locus ceruleus (25), a histamina no núcleo tuberomamilar (26), e a acetilcolina nos pedúnculos pontinhos (27) e núcleos tegmentares laterodorsais (2).

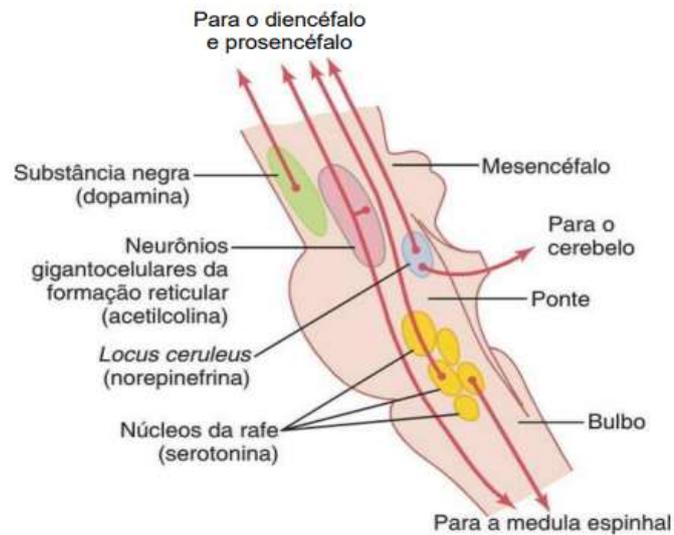


Figura 1- Múltiplos centros no tronco cerebral, cujos neurônios liberam neurotransmissores (especificados em parênteses).

Retirado de Guyton & Hall, 2011 (27).

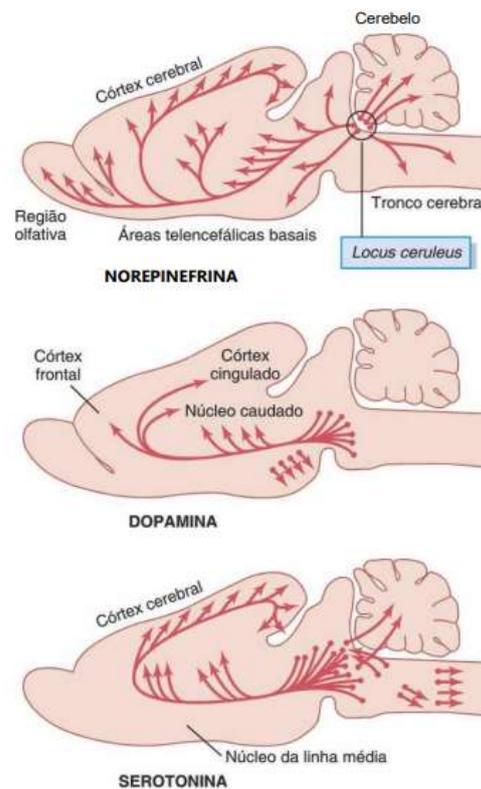


Figura 2- Representando o sistema noradrenérgico, o sistema dopaminérgico e o sistema serotoninérgico.

Retirado de Guyton e Hall, 2011 (27).

Por conseguinte, se uma convulsão se propaga pelo tronco encefálico, certamente esses núcleos podem ser afetados e, como consequência, ocorre a alteração do nível de consciência do paciente (2,16,17). Essa teoria postula que a consciência é mantida através de interações entre o córtex e estruturas subcorticais. Isso se comprova por meio da visualização de descargas anormais que iniciam-se no córtex e se propagam por meio de conexões anatômicas corticais, com ativação do ácido γ -aminobutírico, e inibição do sistema de ativação ascendente (2).

Ao impossibilitar a atuação desse sistema, a atividade cortical deixa de ser estimulada por monoaminas neuromodulatórias, o que resulta na perda da consciência, fazendo com que sinais de perigo sejam negligenciados (2). Assim, a morte decorrente da asfixia na posição prona é um achado comum nesse grupo de indivíduos. Outra causa de asfixia interrogada na SUDEP se relaciona a distúrbios autonômicos que se apresentam na forma de laringoespasma durante a crise, resultante da hiperfuncionalidade dos centros bulbares que controlam a ventilação (2,11,17). Com possível fechamento das vias aéreas ocorre um quadro de apneia, seguido de parada da função cardíaca e eventual morte.

Outro fator neurológico associado à patogênese da SUDEP seria o modulador inibidor da atividade neuronal, conhecido como adenosina (2). Sabe-se que durante uma crise epiléptica ocorre aumento considerável desta substância na região cerebral, sendo imprescindível o seu papel na supressão da crise (28). Entretanto, a maior expressão de receptores de adenosina também está relacionada à depressão respiratória grave (29), o que culmina na hipoventilação e, conseqüentemente, no óbito (2).

Podem, ainda, serem encontrados achados histopatológicos associados à ocorrência da doença, sendo que, muitos deles representam uma tentativa de reparo que pode alterar ainda mais o limiar convulsivo. A neuroinflamação induzida por convulsões e a disfunção aguda da barreira hematoencefálica representam potenciais mecanismos candidatos na SUDEP, embora não esteja claro o real papel da neuroinflamação na ocorrência do evento (17). Por fim, alterações encontradas na neuroimagem, como o maior volume da amígdala no lado direito e a redução do volume de massa cinzenta, corroboram com a hipótese de que alterações no sistema nervoso central representam papel essencial na gênese da SUDEP (16).

Torna-se evidente, portanto, que a morte súbita em pacientes epiléticos ainda não é bem elucidada, sendo discutida com diferentes ênfases de acordo com a literatura. Dessa maneira, é perceptível um cenário científico polarizado em ideologias relacionadas a SUDEP, nas quais alguns autores acreditam na causa neurológica isolada e outros defendem a disfunção cardíaca como fator predisponente ao óbito e, por último, há ainda aqueles que propõem uma interrelação entre os sistemas cardíaco, respiratório e neurológico como a causa da evolução desses pacientes ao óbito. Logo, mais

pesquisas e estudos de revisão são necessários para compreender a etiologia e os variados mecanismos patológicos subjacentes, para que a elucidação da morte súbita relacionada à epilepsia contribua positivamente no desenvolvimento de estratégias de prevenção direcionada.

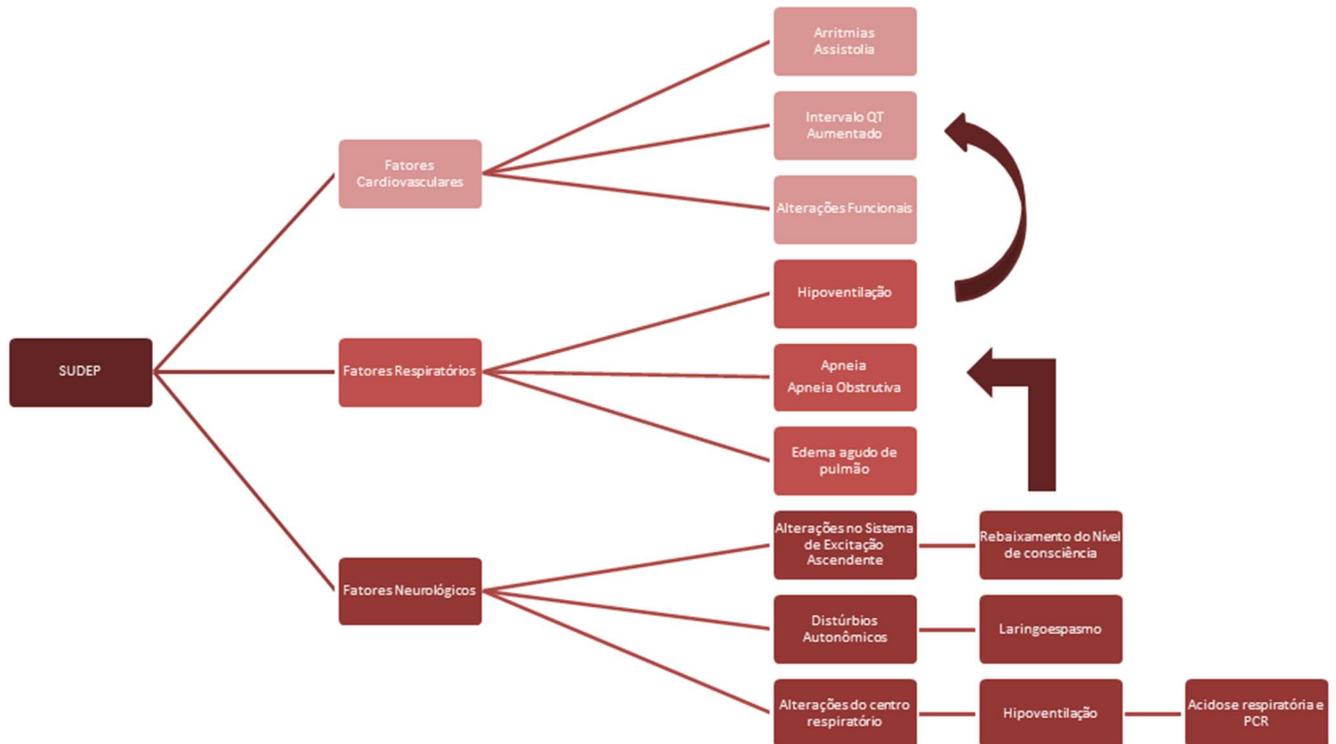


Figura 3 – Fluxograma dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SUDEP.

Fonte: Dos autores.

2- JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a porcentagem de morte súbita em pacientes com epilepsia é alta em comparação a indivíduos não epiléticos e, ainda maior, em portadores de epilepsia refratária à medicação.

Nesse sentido esclarecer a causa da morte súbita, conhecida como SUDEP, é essencial para o prognóstico desses pacientes, uma vez que os estudos disponíveis têm se mostrado divergentes com relação à verdadeira causa desse evento.

De um lado, acredita-se que uma desordem cardíaca seria a causa de morte nesses pacientes. Por outro, existe uma hipótese que a morte súbita seria consequência de uma parada cardiorrespiratória por apneia obstrutiva em um episódio de crise durante o sono, sem que houvesse, nesses indivíduos, alterações cardíacas prévias.

Somado à isso, alguns autores defendem que todas as alterações são resultado de disfunções envolvendo o sistema nervoso autônomo no momento das crises e que perduram,

até mesmo, depois delas. Tal fato leva ainda outros autores a crer que a morte, nesses casos, nada mais é do que a consequência da interrelação entre alterações neurológicas, cardiovasculares e respiratórias.

Nessa perspectiva, uma revisão sistemática torna-se imprescindível em um cenário que se mostra polarizado entre diferentes ideologias. Por esse motivo, a relevância em elucidar a causa da SUDEP é inquestionável, haja vista que a morte súbita em epiléticos, é estatisticamente significativa e merece destaque ao ser estudada.

3- OBJETIVOS

3.1 GERAL

Identificar e relacionar as contribuições cardiovasculares, respiratórias e neurológicas envolvidas na fisiopatologia da morte súbita em pacientes com epilepsia, a fim de demonstrar um envolvimento multissistêmico.

3.2 ESPECÍFICOS

-Demonstrar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por SUDEP, analisando a incidência de acordo com a faixa etária e o sexo.

-Exibir as manifestações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas envolvidas na fisiopatologia da SUDEP.

-Identificar quais manifestações dentre os três sistemas são as mais comuns e quais podem coexistir em quadros de SUPED.

4- METODOLOGIA

Foram avaliados artigos que analisaram as alterações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas observadas em pacientes acometidos pela morte súbita nas epilepsias ou que apresentam riscos de sofrer esse quadro.

Foram incluídos estudos originais, do tipo revisão sistemática, narrativa, relatos e estudos de caso, e estudos de coorte, e que apresentassem resultados referentes às alterações cardiovasculares, respiratórias e/ou neurológicas em pacientes com risco ou que sofreram SUDEP. Os demais critérios de inclusão foram: data de publicação do estudo entre 2018 e 2020, todos publicados no idioma inglês. Foram excluídos os estudos realizados em animais, modelos computacionais ou *in vitro*. Também não foram incluídos trabalhos onde foi observado quase SUDEP.

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados PubMed utilizando-se 4 conjuntos de

intersecção de termos de busca bibliográfica: SUDEP, alterações neurológicas (*Neurological changes*), alterações cardíacas (*Cardiac changes*), e alterações respiratórias (*Respiratory changes*). Foram pesquisadas também as referências bibliográficas dos artigos incluídos. Efetuou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e o resumo dos artigos e foram rejeitados aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum dos critérios de exclusão. Quando um estudo não pôde ser incluído ou rejeitado com certeza, o texto completo passou por uma análise secundária.

Foi realizada uma síntese narrativa dos estudos selecionados de acordo com as posições encontradas na literatura em relação a morte súbita em pacientes epiléticos. Foi descrita a definição de SUDEP, com ênfase fisiopatológica e, logo em seguida, foi analisado dados da epidemiologia do quadro de acordo com estudos de incidência e prevalência encontrados nos artigos de revisão.

Sintetizou-se também os estudos referentes às alterações que predis põem e/ou efeitos das crises nos sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico, assim como a possível contribuição multissistêmica na fisiopatologia da SUDEP.

Em seguida, foi realizada uma análise quanto à posição dos artigos selecionados sobre a etiologia da morte súbita de pacientes que possuem convulsões crônicas, já que alguns autores possuem tendência a propor que a etiologia da SUDEP seja única ou inter-relacionada.

Em decorrência da diversidade de posições divergentes à respeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SUDEP, optou-se por realizar revisão sistemática e não síntese por metanálise.

5- RESULTADOS

Frente à combinação entre “*SUDEP AND Neurological changes*” foram encontrados 102 resultados na base de dados. Quando se combinou “*SUDEP AND Respiratory changes*” foram encontrados 54 resultados na plataforma. Já na associação dos termos “*SUDEP AND Cardiac changes*” encontrou-se 154 resultados. Ao realizar a associação entre “*SUDEP AND Cardiac changes AND Neurological changes*”, foram apresentados 61 resultados. Ao buscar com os termos “*SUDEP AND Cardiac changes AND Respiratory changes*” foram obtidos 36 estudos. Já ao combinar “*SUDEP AND Neurological changes AND Respiratory changes*” encontrou-se 25 resultados. A combinação entre os quatro termos chaves resultou em 14 artigos encontrados na base de dados.

5.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELA SUDEP

A tabela 1 corresponde aos resultados de uma revisão sistemática feita pela *American*

Academy of Neurology, no qual abordou a epidemiologia da SUDEP com base em 12 estudos populacionais encontrados pela academia. Nele consta que a incidência geral de SUDEP foi de 0,58 por 1000 pessoas-ano e que foi mais prevalente em pacientes maiores de 17 anos comparados aos de idades inferiores. A incidência em maiores de 17 anos foi de 1,22 por 1000 pessoas-ano, enquanto em mais jovens foi de 0,22 por 1000 pessoas-ano, ou seja, 5 vezes mais incidente. Não houve nos estudos distinções entre sexo e etnia (30).

Tabela 1 - Análise epidemiológica da incidência de SUDEP de acordo com a faixa etária.

Faixa Etária	Incidência (1000 pessoas-ano)	Referência
Geral	0,58	30
0-17 anos	0,22	30
Maiores de 17 anos	1,2	30

Fonte: Harden et al. (30)

Na tabela 2 são demonstrados os dados de um estudo sueco realizado com mais de 57000 pacientes para análise da epidemiologia da SUDEP. Nesse estudo, foram incluídos todos os indivíduos com atendimento ambulatorial em hospital ou com diagnóstico de epilepsia no Registro Nacional de Pacientes da Suécia durante 1998-2005. Atestados de óbito, prontuários médicos e relatórios policiais e de autópsia foram amplamente revisados para identificar casos de SUDEP. Diante disso, foi encontrada uma incidência geral de 1,2 por 1000 pessoas-ano, aproximadamente o dobro dos dados encontrados pela *American Academy of Neurology* (Tabela 1). Em consonância com os dados apresentados na primeira tabela, o estudo sueco encontrou um maior número de casos em indivíduos de idades avançadas, entretanto, a diferença entre as faixas etárias não foi discrepante como no estudo supracitado. Foi documentado uma incidência em menores de 16 anos de 1,11 por 1000 pessoas –ano, praticamente 5 vezes maior em relação a revisão da tabela 1. Além da faixa etária, foi discutida a diferença entre gêneros na epidemiologia. Diante dos resultados, encontrou-se uma maior incidência de SUDEP em homens comparado ao sexo feminino, em uma proporção de 1,5: 1 (31)

Tabela 2 - Análise epidemiológica da incidência de SUDEP de acordo com a faixa etária e sexo.

Faixa Etária	Incidência (1000 pessoas-ano)	Referência
Geral	1,2	31
Menor que 16 anos	1,11	31
Entre 16 – 50 anos	1,13	31
Maior que 50 anos	1,29	31
Sexo	Incidência (1000 pessoas-ano)	Referência
Homens	1,41	31
Mulheres	0,96	31

Fonte: Sveinsson et al. (31)

5.2 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

Percebeu-se nas variáveis relacionadas a contribuição cardiovascular, representadas na tabela 3, que fatores cardiogênicos presentes em indivíduos epiléticos

podem levar a uma parada cardiorrespiratória (PCR). Além disso, bradicardia ictal e assistolia, estiveram presentes em 7% a 2,9% dos 69 pacientes portadores de epilepsia intratável analisados por Odier et al. (33). Desses, foram associadas não somente a crises epiléticas temporais à esquerda, de longa data, mas a convulsões direitas em região temporal, além de frontais e insulares até mesmo em fase inicial da doença.

Em estudos descritos por Seyal et al. (2011), voltados à análise de anormalidades na repolarização cardíaca em associação com a hipoxemia ictal na epilepsia, o prolongamento do intervalo QT e as taquiarritmias estavam presentes em 12-23% dos episódios de convulsão analisados. Contudo outras anormalidades no intervalo QT, como seu encurtamento, foram observadas.

Os dados desses trabalhos e das manifestações cardiovasculares mais comuns encontradas nos artigos analisados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais manifestações cardiovasculares encontradas nos artigos analisados.
FONTE: dos autores.

Manifestação cardiovascular	Causa base	Consequência	Epidemiologia	RRef.
Fatores Cardiogênicos	Canalopatia cardíaca Adquirida	Parada cardíaca súbita	4,4%	34
Bradicardia ictal e assistolia	Convulsões temporais, frontais e insulares	Bradicardia ictal, bloqueio atrioventricular e assistolia, com aumento do risco de quedas	Entre 2 a 7,9%	33
Intervalo QT prolongado e taquiarritmias	Alterações induzidas por convulsão no intervalo QT Instabilidade autonômica Mutações em genes associados à Síndrome do QT longo. Liberação de catecolaminas e lesão cardíaca cumulativa	Arritmias malignas	12-23%	35, 36, 37
Doença cardiovascular	História de epilepsia	Fator de risco para Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) Pior prognóstico após IAM	-	38

5.3 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Partindo do viés das manifestações do sistema respiratório, descritos na tabela 4, cabe mencionar a apneia central ictal, presente em 47% e 37% dos pacientes portadores de epilepsia focal e parcial respectivamente, em estudo que analisou 312 convulsões (39). Nesse sentido, o laringoespasma vem como hipótese apresentada no relato de caso

publicado por Tavee e Morris (2008). Trata-se de um homem de 42 anos, portador de epilepsia refratária ao tratamento, que apresentou crise tônico-clônica generalizada, seguida de estridor, cianose e laringoespasm grave, percebido durante tentativa de intubação. Houve sucesso durante a ressuscitação cardiopulmonar, contudo, a contribuição do laringoespasm na SUPED permanece questionável (40).

Tabela 4 - Principais manifestações respiratórias encontradas nos artigos analisados.

Contribuição respiratória/ Causa base	Consequências	População específica	Epidemiologia	Ref.
Apneia central ictal	Hipoxemia leve, moderada ou grave	Epilepsia focal Crises parciais Epilepsia generalizada Primária	47% 37% 0%	39
Laringoespasm o	Parada cardiorrespiratória (PCR)	-	-	40
Posição prona	Asfixia e PCR	-	-	41, 42, 43
Obstrução de vias aéreas	Aspiração e PCR	-	-	43
Edema agudo de pulmão	Insuficiência respiratória e PCR	Detectado na necropsia	62%	44, 45, 46, 47

FONTE: dos autores.

5.4 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Ambos descrevem os divergentes percentuais de estudos antigos e atuais quanto a contribuição da posição prona na morte súbita. Contudo, nas duas análises a posição prona se mostrou como um importante fator de risco, em especial nos indivíduos abaixo dos 40 anos (41, 42). Além da asfixia decorrente da posição prona discutida anteriormente, outros estudos, como o relato de caso publicado por Tao et al. (2010), sugerem que ocorre obstrução das vias aéreas. Na tabela 5 estão apresentadas as principais manifestações neurológicas relatadas nos artigos selecionados.

Tabela 5 - Principais manifestações neurológicas encontradas nos artigos analisados.

Contribuição	Causa base	Consequências	Epidemiologia	RRef.
Período noturno	Diferenças circadianas na resposta à Crise	Alterações na frequência cardíaca e respiratória Apneia central, bradicardia grave e assistolia transitória ou terminal	40%	48
Depressão Generalizada pós ictal	Dessaturação de oxigênio pós ictal Ativação simpática e supressão parassimpática	Colapso cardiorrespiratório mediado centralmente	-	48, 49, 50
Vias serotoninérgicas	Envolvidas na morte súbita infantil	PCR pós ictal	-	51

FONTE: dos autores.

6- DISCUSSÃO

Os artigos analisados demonstraram diversas manifestações do risco de SUDEP, no entanto, sem definição exclusiva de algum marcador biológico específico ou algum formato definitivo.

Em relação ao sexo, apesar na prevalência no sexo masculino, os dados não parecem ser explicados por alguma das manifestações estudadas, de maneira específica, visto que podem se correlacionar com outros aspectos sociais e psicológicos da medicina aplicada a homens, tais como negligência no tratamento, diagnóstico tardio, estresse vinculado a aspetos socioeconômicos, tais como desemprego e falta de recursos financeiros, menor controle de crises dentre outros fatores (32).

Percebeu-se nas variáveis relacionadas a contribuição cardiovascular, representadas na tabela 1, que fatores cardiogênicos presentes em indivíduos epiléticos podem levar a uma parada cardiorrespiratória (PCR). Tal fato foi corroborado pelo estudo conduzido por Stecker et al. (2013) no qual 4,4% dos 2 mil pacientes analisados possuíam alterações estruturais em canais iônicos cardíacos, decorrentes de disfunção cortical e doença cardíaca estrutural. Em consequência disso, arritmias malignas ocorreram, favorecendo a morte súbita nesses indivíduos (34).

Bradicardia ictal e assistolia foram associadas não somente a crises epiléticas temporais à esquerda, e de longa data, mas a convulsões direitas em região temporal, além de

frontais e insulares até mesmo em fase inicial da doença. A relação entre SUDEP e essas alterações não está totalmente estabelecida, mas tais fenômenos, envolvendo quedas repentinas decorrentes de assistolia induzida por convulsões e períodos prolongados de assistolia, podem estar envolvidos ou serem contribuintes para o processo de morte súbita na epilepsia.

Ainda nesse estudo realizado por Odier et al (2009), conclui-se que a prevalência de bradicardia ictal pode ter sido subestimada ao longo dos anos, isso porque aumentou-se a acurácia de métodos de detecção, de forma que episódios de bradicardia ictal e assistolia potencialmente fatais, possam ser identificados precocemente. Contudo, apesar da inquestionável evolução nesses métodos de detecção, os mesmos ainda se mostram invasivos e com alto custo financeiro, levando à crer que fatores de risco para bradicardia ictal e assistolia devem ser previamente identificados em indivíduos epiléticos ao indicar tais métodos (49).

Em estudos descritos por Seyal et al. (2011), voltados à análise de anormalidades na repolarização cardíaca em associação com a hipoxemia ictal na epilepsia, o prolongamento do intervalo QT e as taquiarritmias estavam presentes em 12-23% dos episódios de convulsão analisados. Contudo outras anormalidades no intervalo QT, como seu encurtamento, foram observadas. Acredita-se que especialmente o prolongamento do intervalo QT esteja relacionado à gravidade e duração da hipoxemia e às alterações na repolarização ventricular que ocorreram nesses pacientes. Possivelmente, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem anormalidade genética além da participação do sistema nervoso simpático. Tal observação foi feita a partir da verificação de uma mutação genética comum à alguns indivíduos que sofreram SUPED e àqueles portadores da síndrome do QT longo congênito (LQTS). Quanto ao papel do sistema nervoso autônomo, infere-se que a sua ativação durante as crises leva à liberação de catecolaminas, com conseqüente dano cardíaco cumulativo, capaz de atingir o sistema de condução elétrico e ocasionando arritmias potencialmente fatais (37).

No âmbito de doença cardiovascular, presume-se que há maior incidência e pior prognóstico de IAM em portadores de epilepsia, segundo dados do Programa de Epidemiologia do Coração de Estocolmo (SHEEP), uma população avaliada segundo o estilo de vida, biomarcadores e registros detalhados de história médica anterior antes do primeiro IAM (38).

Presume-se que tal fato se deva aos efeitos sofridos pelo coração diante dos mecanismos fisiológicos da epilepsia, bem como conseqüência do uso de determinadas drogas anticonvulsivantes. Medicamentos como a Carbamazepina, usada em grande escala no

tratamento da epilepsia, estão relacionados a níveis elevados de colesterol e de homocisteína. Além disso, a prevalência de tabagismo e etilismo foram maiores em comparação a indivíduos não epiléticos. Contudo, não pode contestar que a própria doença é passível de induzir a isquemia miocárdica, favorecendo o risco de IAM (38).

A importância dos achados respiratórios, apontados na tabela 2, indicam o fato que nas crises epiléticas focais, é possível que a única manifestação seja a referida apneia. Ademais, em situações nas quais a duração da apneia é maior que 60 segundos, há grande risco de hipoxemia grave e, portanto, a apneia nesse contexto passa a ser um potencial biomarcador de SUDEP (39). Outro ponto a ser citado é a relação entre gravidade da hipoxemia e a localização da crise em lobo temporal. Foi demonstrado nesse mesmo estudo publicado por Lacuey et al. (2017) que as crises em lobo temporal são até 8 vezes mais relacionadas a apneia ictal quando comparadas as crises frontais, além se associarem a apneias mais duradouras e hipoxemia grave (39).

Ainda se tratando dos mecanismos respiratórios envolvidos na fisiopatologia, outras causas foram propostas na tentativa de desvendar o seu real papel na SUDEP. Nesse sentido, o laringoespasmó vem como hipótese apresentada no relato de caso publicado por Tavee e Morris (2008). Trata-se de um homem de 42 anos, portador de epilepsia refratária ao tratamento, que apresentou crise tônico-clônica generalizada, seguida de estridor, cianose e laringoespasmó grave, percebido durante tentativa de intubação. Houve sucesso durante a ressuscitação cardiopulmonar, contudo, a contribuição do laringoespasmó na SUPED permanece questionável (40).

Em outro contexto, a posição prona assume papel importante ao ser descrita nos estudos de Sveisson et al. (2018) e Leibenthal et al. (2015). Ambos descrevem os divergentes percentuais de estudos antigos e atuais quanto a contribuição da posição prona na morte súbita. Contudo, nas duas análises a posição prona se mostrou como um importante fator de risco, em especial nos indivíduos abaixo dos 40 anos (41, 42). O motivo dessa observação ainda não está claro, mas sabe-se que grande parcela dos casos de SUDEP ocorrem durante o sono e indivíduos mais jovens em sua maioria são solteiros e estão sozinhos nessa ocasião, sem supervisão durante a crise e deitados em posição prona, favorecendo a morte nesse contexto (41).

Além da asfixia decorrente da posição prona discutida anteriormente, outros estudos, como o relato de caso publicado por Tao et al. (2010), sugerem que ocorre obstrução das vias aéreas. Esta seria ocasionada pela posição e estaria relacionada a hipoventilação e consequente asfixia que ocorrem nesses casos. Tal estudo ainda se contrapõe a hipótese que

arritmia cardíaca peri ictal e apneia central ictal seriam os principais mecanismos responsáveis pela SUDEP, alegando que os fatores de risco mais bem identificados, como idade jovem, morte durante o sono e em posição prona, não se encaixam aos mecanismos postulados (43).

Finalmente a presença de edema pulmonar descrita em diversos estudos não deixa claro qual a parcela de contribuição desse evento na morte súbita, entretanto a grande prevalência desse achado nas autopsias de SUDEP sugerem que o edema seja a soma de mecanismos respiratórios e cardíacos envolvidos (44, 45, 46, 47).

Dentre as contribuições referentes ao sistema neurológico (tabela 3), merece ser destacado o artigo publicado pelo Jornal *The Lancet Neurology* intitulado “Incidência e mecanismos de paradas cardiorrespiratórias em unidades de monitoramento de epilepsia (MORTEMUS): um estudo retrospectivo”. Nele, são descritos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como sua interrelação. Alterações na frequência cardíaca e respiratória, apneia, bradicardia grave e assistolia transitória ou terminal foram observadas em até 40% dos pacientes (48). Nesse viés, propõem-se que tais alterações são mediadas centralmente, em decorrência de colapso neurodegenerativo pós-ictal precoce (49, 50). Outra hipótese é que as diferenças circadianas na resposta à crise levariam o período noturno a ser um fator de risco para a ocorrência de SUDEP (48).

Os resultados, portanto, demonstraram relatos de diversas alterações cardiovasculares, respiratórias e neurológicas como responsáveis pelo risco de SUDEP. Em muitos trabalhos esses dados se sobrepunham, apontando um efeito multifatorial para o acometimento da morte súbita na população de epiléticos.

7- CONCLUSÃO

Diversos supostos mecanismos foram discutidos acerca do acometimento por SUDEP, mas ainda são pouco esclarecidos. O que se pode afirmar, a partir desse estudo, é que tais mecanismos se sobrepõe na vigência do evento e que o obscurantismo ainda ligado à SUDEP, se deve aos desafios em monitorar sua ocorrência.

Em suma, observa-se que as alterações funcionais presentes no momento e até após a crise se estendem para além dos circuitos localizados no sistema nervoso central. A atividade anormal inclui alterações autônomas respiratórias e cardiovasculares, levando à hipoventilação, hipercapnia e hipoxia sobrepostas à bradicardia e assistolia, o que contribui para o óbito.

No entanto, como evidenciado neste trabalho, a fisiopatologia envolvida na SUDEP permanece indefinida e é nesse sentido que a incerteza ligada à essas mortes pode ser abolida, à luz de estudos como esse. Logo, pesquisas realizadas com modelos animais, objetivando reproduzir e compreender a sequência de eventos envolvidos, poderiam contribuir não somente para o enriquecimento científico sobre esta condição, mas especialmente, para que, no futuro, estratégias para evitar essas mortes sejam traçadas.

8- REFERÊNCIAS

1. Scorza F, Tucci PJF. Morte súbita no Brasil: A epilepsia deve ser lembrada. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):197–8.
2. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: The pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(5):271–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.64>
3. Donner E, Buchhalter J. Commentary: It's time to talk about SUDEP. *Epilepsia.* 2014;55(10):1501–3.
4. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2009;5(9):492–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.118>
5. Russell AE. Cessation of the Pulse During the Onset of Epileptic Fits,. With Remarks on the Mechanism of Fits. *Lancet.* 1906;168(4325):152–4.
6. Stöllberger C, Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res.* 2004;59(1):51–60.
7. Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? *Epilepsia.* 2010;51(7):1219–24.
8. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res* [Internet]. 2011;95(3):237–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.04.005>
9. Dütsch M, Devinsky O, Doyle W, Marthol H, Hilz MJ. Cerebral autoregulation improves in epilepsy patients after temporal lobe surgery. *J Neurol.* 2004;251(10):1190–7.
10. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain.* 2002;125(5):985–95.
11. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(3):363–70.
12. Mirsky AF, Van Buren JM. On the nature of the “absence” in centrencephalic epilepsy: A study of some behavioral, electroencephalographic and autonomic factors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1965;18(4):334–48.
13. Marinis A De, Benavides E. Muerte súbita en epilepsia. 2018;902–8.
14. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JWAS, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia

- during epileptic seizures: Relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(3):297–300.
15. Seyal M, Pascual F, Lee CYM, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia*. 2011;52(11):2105–11.
 16. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, Kawasaki H, Oya H, Buzza C, et al. Breathing inhibited when seizures spread to the amygdala and upon amygdala stimulation. *J Neurosci*. 2015;35(28):10281–9.
 17. Michalak Z, Obari D, Ellis M, Thom M, Sisodiya SM. Neuropathology of SUDEP. *Neurology*. 2017;88(6):551–61.
 18. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol*. 1981;9(5):458–64.
 19. 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.
 20. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: A videotape analysis. *Neurology*. 1994;44(8):1403–7.
 21. Jobst C, Williamson PD, Neuschwander TB, Darcey TM, Thadani VM, Roberts DW. Secondarily generalized seizures in mesial temporal epilepsy: Clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle. *Epilepsia*. 2001;42(10):1279–87.
 22. Hoffmann JM, Elger CE, Kleefuss-Lie AA. Lateralizing value of behavioral arrest in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2008;13(4):634–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.07.006>
 23. Jasper HH. Current evaluation of the concepts of centrecephalic and cortico-reticular seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;78(1):2–11.
 24. ASCENDING CONDUCTION IN RETICULAR VATING SYSTEM , WITH SPECIAL REFERENCE TO THE DIENCEPHALON study has revealed a cephalically directed brain stem system whose stimulation desynchronizes the electrical activity of the cerebral cortex in a manner simulatin. 1951;
 25. Aston-Jones G, Cohen JD. AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28(1):403–50.
 26. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron* [Internet]. 2010;68(5):815–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
 27. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
 28. During MJ, Spencer DD. Adenosine: A potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol*. 1992;32(5):618–24.
 29. Barraco RA, Janusz CA, Schoener EP, Simpson LL. Cardiorespiratory function is altered by picomole injections of 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine into the nucleus tractus solitarius of rats. *Brain Res*. 1990;507(2):234–46.
 30. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, French JA, Gil-Nagel A, Hesdorffer DC, Smithson WH, Spitz MC, Walczak TS, Sander JW, Ryvlin P. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American

- Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685. Erratum in: *Neurology*. 2019 Nov 26;93(22):982. Erratum in: *Neurology*. 2020 Mar 3;94(9):414. PMID: 28438841.
31. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017 Jul 11;89(2):170-177. doi: 10.1212/WNL.0000000000004094. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592455.
32. Goldstein LH, Robinson EJ, Reuber M, Chalder T, Callaghan H, Eastwood C, Landau S, McCrone P, Medford N, Mellers JDC, Moore M, Mosweu I, Murray J, Perdue I, Pilecka I, Richardson MP, Carson A, Stone J; CODES Study Group. Characteristics of 698 patients with dissociative seizures: A UK multicenter study. *Epilepsia*. 2019 Nov;60(11):2182-2193. doi: 10.1111/epi.16350. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31608436; PMCID: PMC6899659.
33. ODIER, Céline; NGUYEN, Dang Khoa; BOUTHILLIER, Alain; GIARD, Normand; SAINT-HILAIRE, Jean-Marc; COSSETTE, Patrick. Potentially Life-Threatening Ictal Bradycardia in Intractable Epilepsy. *Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, Montreal Ca, v. 36, n. 1, p. 32-35, 03 jul. 2008.
34. STECKER, Eric C.; REINIER, Kyndaron; UY-EVANADO, Audrey; TEODORESCU, Carmen; CHUGH, Harpriya; GUNSON, Karen; JUI, Jonathan; CHUGH, Sumeet S.. Relationship Between Seizure Episode and Sudden Cardiac Arrest in Patients With Epilepsy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 912-916, out. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circep.113.000544>.
35. SURGES, R.; SCOTT, C. A.; WALKER, M. C.. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 421-426, 1 fev. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ccc706>
36. SEYAL, Masud; PASCUAL, Franchette; LEE, Chia-Yuan Michael; LI, Chin-Shang; BATEMAN, Lisa M.. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia*, [S.L.], v. 52, n. 11, p. 2105-2111, 11 set. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03262.x>.
37. NEI, Maromi; HO, Reginald T.; ABOU-KHALIL, Bassel W.; DRISLANE, Frank W.; LIPORACE, Joyce; ROMEO, Alicia; SPERLING, Michael R.. EEG and ECG in Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsia*, Colorado, v. 45, n. 1, p. 338-345, 04 nov. 2004.
38. JANSZKY, I.; HALLQVIST, J.; TOMSON, T.; AHLBOM, A.; MUKAMAL, K. J.; AHNVE, S.. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--The Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain*, [S.L.], v. 132, n. 10, p. 2798-2804, 28 ago. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp216>.
39. LACUEY, Nuria; ZONJY, Bilal; HAMPSON, Johnson P.; RANI, M. R. Sandhya; ZAREMBA, Anita; SAINJU, Rup K.; GEHLBACH, Brian K.; SCHUELE, Stephan; FRIEDMAN, Daniel; DEVINSKY, Orrin. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia*, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 573-582, 16 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14006>.
40. TAVEE, Jinny; III, Harold Morris. Severe postictal laryngospasm as a potential mechanism for sudden unexpected death in epilepsy: a near-miss in an emu. *Epilepsia*, [S.L.], v. 49, n. 12, p. 2113-2117, dez. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01781.x>.
41. LIEBENTHAL, J. A.; WU, S.; ROSE, S.; EBERSOLE, J. S.; TAO, J. X.. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, [S.L.], v. 84, n. 7, p. 703-709, 21 jan. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001260>.

42. SVEINSSON, Olafur; ANDERSSON, Tomas; CARLSSON, Sofia; TOMSON, Torbjörn. Circumstances of SUDEP: a nationwide population :based case series. *Epilepsia*, [S.L.], v. 59, n. 5, p. 1074-1082, 17 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14079>.
43. TAO, James X.; QIAN, Shuo; BALDWIN, Maria; CHEN, Xiang-Jun; ROSE, Sandra; EBERSOLE, Susan-Hawes; EBERSOLE, John S.. SUDEP, suspected positional airway obstruction, and hypoventilation in postictal coma. *Epilepsia*, [S.L.], v. 51, n. 11, p. 2344-2347, 24 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02719.x>.
44. MCGREGOR, Amy; WHELESS, James. Pediatric Experience With Sudden Unexplained Death in Epilepsy at a Tertiary Epilepsy Center. *Journal Of Child Neurology*, Tennessee, v. 21, n. 9, p. 782-787, set. 2006.
45. HITIRIS, Nikolas; SURATMAN, Suraya; KELLY, Kevin; STEPHEN, Linda J.; SILLS, Graeme J.; BRODIE, Martin J.. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 138-141, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.010>.
46. KLOSTER, R.; ENGELSKJON, T.. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [S.L.], v. 67, n. 4, p. 439-444, 1 out. 1999. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.67.4.439>.
47. LEESTMA, Jan E.; WALCZAK, Thaddeus; HUGHES, John R.; KALELKAR, Mitra B.; TEAS, Shaku S.. A Prospective Study on Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *American Neurological Association*, Chicago, v. 26, n. 1, p. 195-203, 2 ago. 1989.
48. RYVLIN, Philippe. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 966-977, out. 2013.
49. SEYAL, Masud; HARDIN, Kimberly A.; BATEMAN, Lisa M.. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia*, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 825-831, 20 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03443.x>.
50. POH, M.- Z.; LODDENKEMPER, T.; REINSBERGER, C.; SWENSON, N. C.; GOYAL, S.; MADSEN, J. R.; PICARD, R. W.. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology*, [S.L.], v. 78, n. 23, p. 1868-1876, 25 abr. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e318258f7f1>.
51. SURGES, Rainer; STRZELCZYK, Adam; SCOTT, Catherine A.; WALKER, Matthew C.; SANDER, Josemir W.. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 271-274, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.008>.