

AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA EM RATOS SUBMETIDOS À CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

Danielly Peres Furtado

Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Setembro de 2010**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Furtado, Danielly Peres, 1974

Avaliação Cardiorrespiratória em Ratos Submetidos à Convulsão por Eletrochoque [Vitória] 2010

12, 187 p. 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2010)

Tese, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF

AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA EM RATOS SUBMETIDOS À CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

Danielly Peres Furtado

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em/...../....., por:

Prof. Dr. Antônio de Melo Cabral – Orientador, UFES

Prof. Dr. Hélder Mauad – Co-Orientador, UFES

Prof. Dr. Dalton Valentim Vassalo – Banca Examinadora, UFES

Prof. Dr. Antônio Carlos Avanza Júnior – Banca Examinadora, UNIVIX

Prof. Dr. Osmar Araújo Calil – Banca Examinadora, EMESCAM

Coordenador do PPGCF: _____

Prof. Dr. Luiz Carlos Schenberg

Dedico este trabalho ao meu pai Marcio José Furtado que sempre foi um exemplo em minha vida, ao meu esposo Leonardo que teve uma participação fundamental para a realização deste sonho, ao meu filho Matheus Felipe pela compreensão dos momentos de ausência e ao prof. Dr Hélder Mauad por abrir a porta de seu laboratório e contribuir para a realização deste trabalho. Enquanto Deus me confiar esta graça que é a vida, vocês terão um lugar de destaque em minha memória.

À minha mãe Perpétua que mesmo longe sempre esteve em meu coração. Mãe te dedico todo o meu amor e toda a minha gratidão. Àqueles que acreditaram em mim mesmo nos momentos de maior turbulência.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao professor Dr. Antônio de Melo Cabral que me deu mais uma vez um voto de confiança ao me aceitar como sua aluna. Obrigada pela oportunidade.

Agradeço ao professor Dr. Hélder Mauad, pesquisador dedicado, mestre, amigo. Obrigada pelo apoio, estímulo e carinho. Muito obrigada por me ajudar a concretizar este trabalho.

Agradeço ao professor Dr. Dalton Valetim Vassallo e à professora Dra. Ivanita Stefanon que sempre estiveram à disposição para ajudar. Agradeço pelo apoio, amizade e contribuição.

Meus agradecimentos ao amigo e companheiro Edson que esteve sempre por perto, ajudando, ensinando e compartilhando as tarefas diárias.

Agradeço ao Élio e ao Pablo que foram mais que companheiros de laboratório. Acolheram-me com carinho e paciência e estiveram sempre à disposição.

Aos amigos e companheiros do Laboratório de Hipertensão Experimental, em especial Aline, Luciana, Ana Raquel, Débora, Quézia e Poliana pelo convívio e amizade.

Aos amigos conquistados no Laboratório de Eletromecânica Cardíaca, Aurélia, Edna, Juliana, Alessandra, Karina entre outros. Obrigada pela amizade.

Agradeço também aos amigos e professores da EMESCAM que se dispuseram a ajudar e compreender os momentos de ausência no curso de Medicina.

Agradeço também aos professores de Biologia Celular e Histologia da EMESCAM, Maria Angélica dos Santos Novaes e José Carlos Novaes por ter me recebido de braços abertos como monitora e pela amizade. Obrigada pela confiança e compreensão ao longo destes 5 anos.

Agradeço aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas por repartirem seus conhecimentos e pela dedicação prestada.

Meus agradecimentos aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial ao Sr. Fonseca Sebastião do Carmo pela atenção prestada.

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro.

Minha gratidão a todos aqueles que sempre estiveram ao meu lado e que acreditaram em mim como estudante, como profissional e como ser humano. Dedico a todos vocês esta obra que é fruto da minha luta, da minha persistência e da minha fé.

“Filho meu, não te esqueças da minha Lei, e o teu coração guarde os meus mandamentos. Não te desamparem a benignidade e a fidelidade; ata-as ao teu pescoço; escreve-as na tábua do teu coração e acharás graça e bom entendimento aos olhos de Deus e dos homens. Confia no Senhor de todo o seu coração e não te estribes no teu próprio entendimento. Reconhece-o em todos os seus caminhos, e ele endireitará as tuas veredas. Não sejas sábio a teus próprios olhos; teme ao Senhor e aparta-te do mal”.

Provérbios 3:1; 3-7.

***“Eu admiro aqueles que conseguem sorrir com os problemas,
reunir forças na angústia, e ganhar coragem na reflexão.
É coisa de pequenas mentes encolherem-se, mas
aquele cujo coração é firme, e cuja consciência
aprova sua conduta, perseguirá seus
princípios até à morte”.***

Thomas Paine

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	12
LISTA DE FIGURAS	15
RESUMO	18
ABSTRACT	21
1 INTRODUÇÃO	24
1.1 EPILEPSIA	24
1.1.1 Conceito e Histórico	24
1.1.2 Morte Súbita em Epilepsia	28
1.1.3 Alterações Cardiorrespiratórias Relacionadas às Crises Convulsivas	30
1.1.4 Classificação	32
1.1.5 Epidemiologia e Etiologia	39
1.1.6 Mecanismos Básicos da Epilepsia	43
1.1.7 Modelos Experimentais de Epilepsia	48
1.2 REFLEXOS CARDIOVASCULARES	52
1.2.1 Barorreflexo	52
1.2.2 Reflexo Bezold-Jarisch	54
1.2.3 Quimiorreflexo	55
2 OBJETIVOS	57
2.1 OBJETIVO GERAL	57
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
3 MATERIAIS E MÉTODOS	59
3.1 EXPERIMENTOS	59
3.2 AMOSTRA	59
3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	59
3.3.1 Implante dos Eletrodos para o Eletrochoque	60
3.5.2 Cateterização dos Vasos	61
3.4 REGISTROS HEMODINÂMICOS	61
3.5 INDUÇÃO DA CONVULSÃO	62
3.6 MENSURAÇÕES EXPERIMENTAIS	63
3.6.1 Respostas Cardiovasculares Promovidas pela Indução da Convulsão por Eletrochoque	63

3.6.2 Respostas Cardiovasculares Promovidas pela Indução da Segunda Convulsão por Eletrochoque	64
3.6.3 Respostas Respiratórias Promovidas pela Indução da Convulsão pelo Eletrochoque	64
3.6.3.1 Registro Pletismográfico de Corpo Inteiro	65
3.6.3.2 Cálculo dos Valores Respiratórios	67
3.6.3.3 Fator de Correção	68
3.6.3.4 Outras Variáveis Ventilatórias Estudadas	69
3.6.3.5 Registros Respiratórios	69
3.6.4 Avaliação dos Componentes Autonômicos após à Indução da Convulsão pelo Eletrochoque	70
3.6.4.1 Avaliação do Componente Parassimpático	70
3.6.4.2 Avaliação do Componente Simpático.....	71
3.6.4.3 Avaliação de Outros Componentes Neuro-Humorais	71
3.6.4.4 Avaliação da Efetividade dos Bloqueios	72
3.6.5 Avaliação da Variabilidade da PAM e FC no Período Ictal	72
3.6.6 Avaliação dos Reflexos Cardiovasculares	72
3.6.6.1 Estímulação do Quimiorreflexo	72
3.6.6.2 Estímulação do Reflexo Bezold-Jarisch	73
3.6.6.3 Estímulação do Barorreflexo	73
3.6.6.4 Avaliação do Papel dos Barorreceptores Aórticos e Carotídeos nas Respostas Cardiovasculares Induzidas pela Convulsão por Eletrochoque	75
3.7 DROGAS E SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS	76
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E DESCRIÇÃO DOS DADOS	77
4 RESULTADOS	78
5 DISCUSSÃO	111
6 CONCLUSÃO	147
7 REFERÊNCIAS	150
ANEXO A	177
ANEXO B	179
ANEXO C	181

ANEXO D	184
APÊNDICE A	185
APÊNDICE B	186
APÊNDICE C	187

LISTAS DE SIGLAS

5-HT	5-hidroxi-triptamina
°C	Graus Celsius
Δ PK	Variação de Pressão dentro da Câmara, Sem o Animal
Δ PT	Variação de Pressão dentro da Câmara, Com o Animal
Δ PAM	Variação de Pressão Arterial Média
Δ FC	Variação de Frequência Cardíaca
a.C.	Antes de Cristo
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ANOVA	Análise de Variância
AVE	Acidente Vascular Encefálico
Ca ⁺⁺	Íons Cálcio
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
C-F-N	Controle-Fenilefrina-Nitroprussiato
Cl ⁻	Íons Cloreto
cm	Centímetros
C-N-F	Controle-Nitroprussiato-Fenilefrina
COBEA	Conselho Brasileiro de Experimentação Animal
cpm	Ciclos por Minuto
CVLM	Do original em inglês: Caudal Ventrolateral Medulla
DA	Depressão Alastrante
DAE	Droga(s) Antiepiléptica(s)
d.C.	Depois de Cristo
DC	Débito Cardíaco
DSA	Desnervação Sino-aórtica
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EPM	Erro Padrão da Média
FBG	Fenilbiguanida
FC	Frequência Cardíaca
FeSBE	Federação de Sociedades de Biologia Experimental
FR	Frequência Respiratória

g	Grama
GABA	Ácido gama-aminobutírico
h	Horas
Hz	Hertz
IBE	Do original em inglês: International Bureau for Epilepsy
ILAE	Do original em inglês: International League Against Epilepsy
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenoso
K	Kelvin
K ⁺	Íon Potássio
KCN	Cianeto de Potássio
mA	Miliampére
MG	Miligrama
min	Minuto(s)
mL	Mililitro
n	Número de Moléculas
Na ⁺	Íon Sódio
NA	Núcleo Ambíguo
NTS	Núcleo do Trato Solitário
P	Pressão
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PAP	Pressão Arterial Pulsátil
Pb	Pressão barométrica (unidade = TORR)
PCH ₂ O	Pressão de Vapor de Água na Câmara
pCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PDF	Pressão Diastólica Final
pH	Potencial Hidrogeniônico
PLH ₂ O	Pressão de Vapor de Água dos Pulmões do Animal
pO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PPGCF	Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
PTZ	Pentilenotetrazol
QP	Quimiorreflexo
r	Constante dos Gases

Reflexo B-J	Reflexo Bezold-Jarisch
RV	Retorno Venoso
RVP	Resistência Vascular Periférica
RVLM	Do original em inglês: Rostral Ventrolateral Medulla
S/A	Sociedade Anônima
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SUDEP	Do original em inglês: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
T	Temperatura
Ta	Temperatura do pulmão do animal em K (311 K)
TL	Temperatura Ambiente em K
TSH	Hormônio Tireoestimulante
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
V	Voltz
V	Volume
V _c	Volume Corrente
VC	Volume da câmara sem o animal (unidade = mL)
VK	Volume de ar Injetado na Câmara
Vmin	Volume-minuto
VP	Ventilação Pulmonar
Vrato	Peso do Animal (unidade = g)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Eletrodos Auriculares.....	60
FIGURA 2: Estimulador de Corrente Elétrica	63
FIGURA 3: Câmara Pletismográfica de Corpo Inteiro	65
FIGURA 4: Registro típico de Pressão Arterial Pulsátil (PAP), Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) de um animal antes e após 30 minutos da indução da convulsão por eletrochoque	80
FIGURA 5: Valores de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque	81
FIGURA 6: Valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS), diastólica (PAD) e Pressão de Pulso (PP) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque	82
FIGURA 7: Valores de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da primeira (0h) e da segunda (após 24h) convulsão por eletrochoque	83
FIGURA 8: Valores de Frequência Cardíaca (FC) após bloqueio com atenolol, metil-atropina e bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina antes e após 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos da indução da convulsão por eletrochoque	86

FIGURA 9: Valores de Pressão Arterial Média (PAM) basal controle (C, pré-convulsão), após bloqueio com atenolol, após bloqueio com metil-atropina e após bloqueio duplo com atenolol + metil-atropina antes e após 1, 2 e 5 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque	88
FIGURA 10: Alterações de Pressão Arterial Média (PAM) dos grupos submetidos aos bloqueios com atenolol, metil-atropina e atenolol + metil-atropina antes e após 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos da indução da convulsão por eletrochoque	90
FIGURA 11: Registro típico de Pressão Arterial Pulsátil (PAP), Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) de um animal antes e após à indução da convulsão por eletrochoque e registro expandido de PAP ilustrando as arritmias cardíacas observadas logo após à indução da convulsão (período ictal)	91
FIGURA 12: Variabilidade da Pressão Arterial Média (PAM) e da Frequência Cardíaca (FC) antes e após à indução da convulsão por eletrochoque (período ictal) nos grupos controle e submetidos ao bloqueio com atenolol, metil-atropina e bloqueio duplo com atenolol + metil-atropina.....	93
FIGURA 13: Registro Respiratório Típico de um animal antes (Painéis A e C) e imediatamente após à indução da convulsão por eletrochoque (Painéis B e D)	95
FIGURA 14: Valores de Volume Corrente (V_C), Frequência Respiratória (FR) e Volume-minuto (V_{min}) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque	97
FIGURA 15: Alterações de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em Resposta ao Cianeto de Potássio	

(KCN) antes (controle) e 1; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque	99
FIGURA 16: Alterações de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em resposta à Fenilbiguanida (FBG) antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque.....	102
FIGURA 17: Efeitos da indução da convulsão por eletrochoque sobre o ganho (slope) barorreflexo. Painel A: infusão de Fenilefrina antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão. Painel B: infusão de Nitroprussiato de Sódio antes (controle) e aos 10 e 15 minutos após à indução da convulsão.....	105
FIGURA 18: Efeitos da indução da convulsão por eletrochoque sobre o ganho (slope) barorreflexo. Painel A: infusão de Nitroprussiato de Sódio antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão. Painel B: infusão de Fenilefrina antes (controle) e aos 10 e 15 minutos após à indução da convulsão.....	107
FIGURA 19: Alterações de Pressão Arterial Média (Δ PAM) e Frequência Cardíaca (Δ FC) 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque em animais controle, submetidos ao bloqueio adrenérgico com atenolol + prazosin e à desnervação sino-aórtica (DSA)	110

RESUMO

A epilepsia é considerada um dos problemas neurológicos mais comuns em todo o mundo e é caracterizada por duas ou mais crises convulsivas acompanhadas por fenômenos sensoriais, motores e/ou autonômicos, com ou sem perda da consciência. O objetivo deste estudo foi determinar as alterações cardiorrespiratórias após a indução de crises convulsivas por eletrochoque em ratos. Foram utilizados 113 ratos *Wistar*, pesando entre 250-350g. Para tanto, sob anestesia foi feito o implante dos eletrodos auriculares e cateterização dos vasos femorais. As medidas de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram realizadas antes e após (0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos) da indução da convulsão por eletrochoque em animais acordados. Também foi feita a avaliação respiratória: frequência respiratória (FR), volume corrente (V_C) e volume-minuto (V_{min}) antes e após à indução da convulsão através da técnica de registro pletismográfico de corpo inteiro. Os componentes autonômicos foram avaliados através do bloqueio dos adrenoceptores- β_1 com atenolol e dos colinoceptores muscarínicos com metil-atropina. Os reflexos cardiovasculares foram avaliados através da injeção de cianeto de potássio (KCN) (quimiorreflexo); fenilbiguanida (FBG) (reflexo Bezold-Jarisch) e fenilefrina e nitroprussiato de sódio (barorreflexo). Os efeitos da desnervação sino-aórtica (DSA) e do bloqueio adrenérgico periférico simultâneo com atenolol e prazosin (antagonista α_1 -adrenérgico) sobre as respostas à indução da convulsão também foram avaliados. Os resultados mostraram uma significativa elevação da PAM aos 0,3 e 2 minutos pós-eletrochoque (134 ± 6 e 123 ± 5 mmHg, respectivamente) em relação aos valores controle pré-eletrochoque (100 ± 2 mmHg). Não houve diferença significativa entre os demais momentos: 5 (113 ± 3 mmHg); 10 (104 ± 2 mmHg); 15 (106 ± 3 mmHg); 20 (106 ± 3 mmHg); 25 (105 ± 3 mmHg) e 30 (104 ± 3 mmHg) minutos em relação ao controle. Para a FC basal, em comparação com os valores controle pré-eletrochoque (392 ± 8 bpm), foi observada redução altamente significativa ($p < 0,01$) aos 0,3 minutos pós-eletrochoque. Uma inversão significativa dos valores de FC foi observada após 15 (446 ± 13 bpm), 20 (454 ± 10 bpm), 25 (470 ± 7 bpm) e 30 (477 ± 7 bpm) minutos pós-eletrochoque em relação aos valores controle. Os efeitos promovidos pela indução repetida (0 e 24h) da convulsão por eletrochoque sobre as respostas cardiovasculares foram também investigados. Não foram verificadas diferenças significativas entre os valores basais de PAM e FC entre estes grupos no período de 30 minutos após à indução da convulsão. Em relação aos componentes autonômicos (simpático e parassimpático) observou-se que a convulsão induzida pelo eletrochoque promoveu um aumento significativo da atividade parassimpática no período pós-ictal imediato (1 minuto), com atenuação progressiva deste componente aos 2, 5, 10, 20 e 30 minutos pós-eletrochoque. Em relação ao componente simpático, observou-se inicialmente um aumento progressivo da sua atividade a partir de 1 minuto após à indução da convulsão, sendo estatisticamente

significativo aos 5 ($17 \pm 2^*$ bpm), 10 ($26 \pm 5^{**}$ bpm); 20 ($34 \pm 6^{**}$ bpm) e 30 ($45 \pm 6^{**}$ bpm) minutos após o eletrochoque, em relação ao primeiro minuto (-2 ± 2 bpm). Após bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina, verificou-se uma elevação significativa ($p < 0,01$) dos valores de PAM após 1 (156 ± 2 mmHg) e 2 (135 ± 6 mmHg) minutos da indução da convulsão, quando comparados aos valores de PAM controle (97 ± 4 mmHg). Não houve diferença significativa entre os valores de PAM aos 5 (113 ± 5 mmHg), 10 (105 ± 5 mmHg), 20 (103 ± 4 mmHg) e 30 (96 ± 3 mmHg) minutos após o eletrochoque e os valores controle. Observou-se também que nos primeiros segundos após à indução da convulsão, os animais apresentaram uma importante variabilidade da PAM e da FC. Também foi observada a ocorrência de arritmias cardíacas nos primeiros segundos após à indução da convulsão. Em relação aos parâmetros respiratórios, foi observada apnéia no período ictal e pós-ictal imediato (de 20 segundos a aproximadamente 2 minutos após à indução da convulsão), em 78% dos animais. Além disso, observou-se uma significativa elevação ($p < 0,01$) dos valores de V_C (mL.Kg^{-1}) aos 0,3 ($11,4 \pm 0,6$) e aos 2 ($12,2 \pm 0,8$) minutos após à indução da convulsão, quando comparados à situação controle ($7,1 \pm 0,3$). Não houve diferença entre os demais momentos. Em relação à FR, verificou-se uma significativa redução ($p < 0,01$) dos valores aos 0,3 minutos (67 ± 3 crpm) em relação ao controle (97 ± 6 crpm). Não houve diferença significativa entre o controle e os demais momentos. Quanto ao V_{min} ($\text{mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), observou-se uma significativa elevação ($p < 0,01$) dos valores apenas aos 2 minutos após à indução da convulsão (1249 ± 120), quando comparado à situação controle (677 ± 36). Não houve diferença significativa entre o controle e os demais momentos pós-eletrochoque. Em relação ao quimiorreflexo, observou-se que o KCN promoveu respostas pressora (48 ± 3 mmHg), a qual, após à indução da convulsão, foi significativamente reduzida aos 1 (33 ± 4 mmHg) e 5 (34 ± 4 mmHg) minutos em relação ao controle (48 ± 3 mmHg). Não houve diferença estatística entre os demais momentos, aos 10 (42 ± 2 mmHg), 20 (44 ± 3 mmHg) e 30 (48 ± 3 mmHg) minutos pós-eletrochoque. No que se refere à FC, observou-se uma significativa redução da mesma no primeiro minuto pós-eletrochoque (-106 ± 9 bpm) em relação ao controle (-194 ± 11 bpm), seguida de bradicardias significativamente maiores que o controle aos 5 (-263 ± 13 bpm), 10 (-262 ± 16 bpm), 20 (-274 ± 16 bpm) 30 (-253 ± 16 bpm) minutos após à indução da convulsão. Em relação ao reflexo Bezold-Jarisch, observou-se, inicialmente, que a injeção de FBG promoveu respostas hipotensoras (-48 ± 2 mmHg) e bradicárdicas (-248 ± 11 bpm). A estimulação do reflexo Bezold-Jarisch aos 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos pós-eletrochoque não apresentou diferenças estatísticas na resposta pressora em relação ao controle. Em relação à FC, observaram-se atenuações significativas nos primeiros minutos pós-eletrochoque: 0,3 (-157 ± 16 bpm) e 2 (-110 ± 16 bpm) minutos quando comparados com os valores controle (-248 ± 11 bpm). Em contrapartida, não houve diferença significativa entre os demais momentos pós-eletrochoque. Em relação ao barorreflexo, o ganho foi avaliado em 2 grupos distintos de animais. No primeiro, após à indução da convulsão,

a fenilefrina foi administrada inicialmente aos 2 e 5 minutos, seguida do nitroprussiato aos 10 e 15 minutos. No segundo, também após à indução da convulsão, foi feita a administração destas drogas vasoativas de forma inversa. Observou-se que o ganho no grupo controle-fenilefrina-nitroprussiato apresentou-se significativamente reduzido aos 2 minutos após o eletrochoque. Não houve diferença estatística no ganho nas demais avaliações deste grupo, assim como no grupo controle-nitroprussiato-fenilefrina. Finalmente, após a DSA, observou-se uma significativamente atenuação da resposta bradicárdica induzida pelo eletrochoque, a qual também foi observada no grupo submetido aos bloqueios com atenolol+prazosin. Os resultados do presente estudo sugerem que o eletrochoque induz a crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, acompanhadas de importantes alterações cardiovasculares caracterizadas por respostas hipertensoras e bradicárdicas. Observou-se ainda um importante comprometimento das respostas cardiovasculares reflexas (quimiorreflexo, reflexo Bezold-Jarisch e barorreflexo). Em consequência ao eletrochoque e/ou às crises convulsivas, foram observadas alterações respiratórias (apnéia, bradipnéia e hiperpnéia) e autonômicas. No período ictal, observou-se um aumento da atividade cardio-vagal e simpática vascular, enquanto que no período pós-ictal apenas um aumento da atividade simpática cardíaca foi observada. Além disso, os resultados do presente estudo mostraram que parte desta resposta cardio-vagal é mediada pelos barorreceptores arteriais.

Palavras-chave: (Epilepsia; Crises Convulsivas; Eletrochoque; SUDEP; Pressão Arterial; Frequência Cardíaca; Quimiorreflexo; Barorreflexo; Reflexo Bezold-Jarisch).

ABSTRACT

Epilepsy is considered one of the most common neurological disorders worldwide and is characterized by two or more seizures accompanied by sensory, motor and/or autonomic phenomena, with or without loss of consciousness. The aim of this study was to determine the cardiorespiratory changes after seizures induced by electroshock in rats. We used 113 *Wistar* rats weighing 250-350g. To do so, under anesthesia was performed the implantation of ears electrodes and catheterization of femoral vessels. Measures of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured before and after (0.3, 2, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes) induction of electroshock seizures in awake animals. Also was assessed respiratory (respiratory rate (RR), tidal volume (VT) and minute volume (Vmin) before and after the induction of seizure by the technique of whole-body plethysmographic record. Autonomic components were assessed by blocking β 1-adrenoceptor with atenolol and muscarinic receptor with methyl-atropine. The cardiovascular reflexes were assessed by injection of KCN (chemoreflex), FBG (Bezold-Jarisch reflex) and sodium nitroprusside and phenylephrine (baroreflex). The effects of sino-aortic denervation (SAD) and concurrent peripheral adrenergic blockade with atenolol and prazosin (α 1-adrenergic antagonist) on responses to induction of seizures by electroshock were also evaluated. The results showed a significant increase in MAP to 0.3 and 2 minutes post-electroshock (134 ± 6 and 123 ± 5 mmHg, respectively) compared with control values pre-electroshock (100 ± 2 mmHg). There was no significant difference between the other moments: 5 (113 ± 3 mmHg), 10 (104 ± 2 mmHg), 15 (106 ± 3 mmHg), 20 (106 ± 3 mmHg), 25 (105 ± 3 mmHg) and 30 (104 ± 3 mmHg) minutes compared to control. For the basal HR compared with control values pre-electroshock (392 ± 8 bpm) was observed highly significant reduction ($p < 0.01$) to 0.3 minutes after electroshock. A significant reversal of the values of HR was observed after 15 (446 ± 13 bpm), 20 (454 ± 10 bpm), 25 (470 ± 7 bpm) and 30 (477 ± 7 bpm) minutes after electroshock in relation to control values. The effects promoted by repeated induction (0 and 24h) of electroshock seizure on the cardiovascular responses were also investigated. There were no significant differences between baseline MAP and HR between the groups within 30 minutes after the induction of seizures. For components autonomic (sympathetic and parasympathetic) noted that the electroshock seizure caused a significant increase in parasympathetic activity during the post-ictal (1 minute), with gradual fading of this component at 2, 5, 10, 20 and 30 minutes after electroshock. Regarding the sympathetic component was observed initially a progressive increase in its activity from 1 minute after the induction of seizures by electroshock, being statistically significant at 5 ($17\pm 2^*$ bpm), 10 ($26\pm 5^{**}$ bpm), 20 ($34\pm 6^{**}$ bpm) and 30 ($45\pm 6^{**}$ bpm) minutes after the electroshock over the first minutes (-2 ± 2 bpm). After double blockade with atenolol and methyl-atropine, there was a significant increase ($p < 0,01$) values of MAP after 1 (156 ± 2

mmHg) and 2 (135±6 mmHg) minutes of induction of seizure when compared to control values of MAP (97±4 mmHg). There was no significant difference between the values to 5 (113±5 mmHg), 10 (105±5 mmHg), 20 (103±4 mmHg) and 30 (96±3 mmHg) minutes after the electroshock and control values. It was also noted that in the first seconds after the induction of seizures by electroshock, the animals showed a significant variability of MAP and HR. Was observed the occurrence of cardiac arrhythmias in the first seconds after the induction of seizures. Regarding the respiratory parameters was observed apnea during ictal and post-ictal periods (20 seconds to about two minutes after the induction of seizures) in 78% of animals. Furthermore, was observed a significant increase ($p < 0.01$) from VT (mL.Kg⁻¹) to 0.3 (11.4±0.6) and 2 (12.2±0.8) minutes after the induction of seizure when compared to the control values (7.1±0.3). No significant difference was noted between the other moments. For the RR, there was a significant reduction ($p < 0.01$) values for 0.3 minutes (67±3 rcpm) compared to control (97±6 rcpm). No significant difference between the control and the other moments. The Vmin (mL.Kg⁻¹.min⁻¹), we observed a significant increase ($p < 0.01$) values only for two minutes after the induction of seizure (1249±120) compared to the control value (677±36). There was no significant difference between control and other times after electroshock. Regarding the chemoreflex, we observed that KCN promoted pressor responses (48±3 mmHg), which after the induction of seizures was significantly reduced to 1 (33±4 mmHg) and 5 (34±4 mmHg) minutes compared to control (48±3 mmHg). There was no statistical difference between the other moments, 10 (42±2 mmHg), 20 (44±3 mmHg) and 30 (48±3 mmHg) minutes after electroshock. With regard to HR, was observed a significant reduction of the same in the first minute after-electroshock (-106±9 bpm) compared to controls (-194±11 bpm), followed by bradycardia significantly higher than control at 5 (-263±13 bpm), 10 (-262±16 bpm), 20 (-274±16 bpm) 30 (-253±16 bpm) minutes after the induction of seizures. Regarding the Bezold-Jarisch reflex was observed initially that the injection of FBG promoted hypotensive responses (-48±2 mmHg) and bradycardic (-248±11 bpm). Stimulation of the Bezold-Jarisch reflex to 0.3, 2, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes post-electroshock showed no statistical differences in the pressure in the control. In relation to HR observed significant attenuation in the first minutes post-electroshock: 0.3 (-157±16 bpm) and 2 (-110±16 bpm) minutes compared with control values (-248±11 bpm). In contrast, no significant difference between the other moments after electroshock. Regarding the baroreflex, the gain was evaluated in two separate groups of animals. At first, after the induction of seizures, phenylephrine was administered initially at 2 and 5 minutes, followed by nitroprusside at 10 and 15 minutes. The second, also after induction of the seizure was made by administration of these vasoactive drugs in reverse. It was observed that the gain in the group control-phenylephrine-nitroprusside was significantly reduced to two minutes after the electroshock. There was no statistical difference in the gain in other evaluations of this group as well as in the group control-nitroprusside-phenylephrine. Finally, after the SAD, there was a

significant attenuation of the bradycardic response induced by electroshock, which was also observed in the group subjected to blockade with atenolol + prazosin. The results of this study suggest that electroshock induces tonic-clonic generalized seizures, accompanied by significant cardiovascular changes characterized by hypertensive and bradycardic responses. There was also an important commitment cardiovascular reflex responses (chemoreflex, Bezold-Jarisch reflex and baroreflex). Therefore to electroshock and/or seizures, changes were observed breathing (apnea, bradypnea and hyperpnea) and autonomic. In the ictal period, was observed an increase in vagal activity and sympathetic cardio-vascular, whereas in the post-ictal only an increase in cardiac sympathetic activity was observed. Moreover, the results of this study showed that part of the cardio-vagal response is mediated by arterial baroreceptors.

Keywords: (Epilepsy; Seizures; Electroshock; SUDEP; Blood Pressure, Heart Rate; Chemoreflex; Baroreflex; Bezold-Jarisch Reflex).

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

“No que se concerne à doença chamada de sagrada: Parece-me que de maneira alguma seja mais divina ou mais sagrada do que outras doenças, mas sim que tenha uma causa natural de qualquer origem, como ocorre em outras afecções”.

Hipócrates, médico grego nascido em 460 antes de Cristo (a.C.) (SILVEIRA, 2009).

1.1.1 Conceito e Histórico

A epilepsia é considerada um dos problemas neurológicos mais comuns em todo o mundo e é definida como uma doença caracterizada por duas ou mais crises convulsivas não provocadas por outra patologia ou circunstância, apresentando fenômenos sensoriais, motores ou autonômicos, com ou sem perda da consciência. Uma crise convulsiva resulta de uma disfunção fisiológica temporária do cérebro causada por uma descarga elétrica hiperssincrônica anormal e autolimitada de neurônios corticais. As manifestações específicas de uma crise convulsiva isolada estão na dependência de fatores, tais como: quando a maior parte ou apenas uma pequena área do córtex cerebral está envolvida no início do processo; as funções das áreas corticais em que se origina a crise; o padrão de disseminação da descarga elétrica crítica no cérebro e a extensão do envolvimento de estruturas subcorticais e do tronco cerebral (SRIDHARAN, 2002; FRENCH; PEDLEY, 2008; SILVEIRA, 2009).

De acordo com Chang; Lowenstein (2003), o termo epilepsia engloba um número grande de diferentes síndromes que apresentam como principal característica a predisposição a crises convulsivas recorrentes não-provocadas. Os termos crônica e recorrente são de extrema importância na definição da epilepsia, pois afecções cerebrais

transitórias, que determinem crises convulsivas isoladas, não devem ser consideradas epilepsia. A diferenciação entre uma crise convulsiva isolada e epilepsia é, muitas vezes, imprecisa e difícil. A importância de tal distinção consiste em implicações sociais e orientação terapêutica. A Epilepsia é uma entidade patológica conhecida há vários séculos e, devido à sua incidência, manifestações, muitas vezes dramáticas, e pelas repercussões sociais que acarreta, vem sendo alvo de estudos de muitos profissionais e, até mesmo de leigos, há anos (SILVEIRA, 2009).

A ILAE¹ propôs, em 2005, novas definições para os termos crise convulsiva e epilepsia. De acordo com a nova proposta, crise convulsiva pode ser definida como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas que ocorrem devido à atividade anormal excessiva ou atividade anormal sincrônica no cérebro. Da mesma forma, epilepsia é definida como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição em gerar crises convulsivas. Além disso, a caracterização da epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise convulsiva (FISHER *et al.*, 2005; SCORZA *et al.*, 2007).

Segundo Silva; Cavalheiro (2004), as descrições mais antigas de epilepsia são atribuídas a egípcios e sumérios há aproximadamente 3.500 a.C. O papiro de Smith, o principal documento de neurologia do Egito antigo, relata crises convulsivas quando descrevem indivíduos com ferimentos na cabeça, por volta de 1.500 a.C. Na Mesopotâmia (Suméria) vários textos registram o que hoje chamamos de crises convulsivas. Existem relatos da manifestação da doença na Bíblia Sagrada, onde os epiléticos eram exorcizados para expulsar entidades invasoras, libertando os espíritos enclausurados nos cérebros destes pacientes.

Nos tempos antigos, acreditava-se que a epilepsia fosse uma doença divina ou devido a manifestações de espíritos malignos, que acontecia, usualmente, por punição. Para os babilônicos, cada tipo de crise convulsiva era o resultado da invasão do corpo por um demônio

¹ Do original em inglês, *International League Against Epilepsy* (ILAE)

em particular. Segundo eles, cada ataque era resultado de uma possessão. Da mesma forma, pensavam os gregos. A escola de Hipócrates, no século V a.C., chamava a epilepsia de “doença sagrada” e descrevia, em detalhes, a idéia sobrenatural desta doença, não discordando dos babilônicos e provavelmente de outras culturas. Entretanto, mais tarde, o próprio Hipócrates rejeitou esta interpretação e, pela primeira vez, sugeriu uma causa mediada por uma desorganização da função cerebral: o cérebro seria o sítio da epilepsia, como ocorre em várias doenças neurológicas (REYNOLDS; WILSON, 1990; REYNOLDS; WILSON, 2008; REYNOLDS, 2009).

De acordo com Dreifuss, 1996 (*apud* MOREIRA, 2004), Galeno, em 175 depois de Cristo (d.C.) não só reconheceu que a epilepsia se tratava de uma doença cerebral, como também conseguiu separar as epilepsias em: epilepsias de causas conhecidas e epilepsias secundárias a outras doenças. Na Idade Média, ocorreram muitas perseguições àqueles considerados hereges. No período da Santa Inquisição, os loucos e os portadores de epilepsia foram perseguidos e candidatos à fogueira, pois, na ocasião, pregava-se que toda doença de origem desconhecida devia ser considerada resultado de feitiçaria (MOREIRA, 2004).

O termo epilepsia foi usado pela primeira vez por Avicena, no século XI e significa “ser atacado bruscamente ou de surpresa”, mas, a doença já recebeu várias denominações ao longo do tempo como: doença sagrada, doença demoníaca, doença caduca, entre outras. O termo “*seleniazetai*” foi frequentemente utilizado para descrever pessoas com epilepsia, pois se pensava que tais pessoas fossem afetadas pelas fases da lua ou pelo deus da Lua (Selene), surgindo, portanto, a noção de “*Moonstruck*” ou “*lunático*” (a versão latinizada) (SILVEIRA, 2009; EPILEPSIA ..., 2001).

Por volta de 1850, estudiosos como Robert Bentley Todd, Jean-Martin Charcot e, especialmente, John Hughlings Jackson, contribuíram muito para o entendimento da doença. A introdução da eletroencefalografia, realizada por Berger em 1933, permitiu o registro de descargas epiléticas, contribuindo para a elucidação dos

mecanismos eletrofisiológicos das crises convulsivas. Nos anos que se seguiram, os registros eletroencefalográficos realizados por cientistas como o próprio Berger, Lennox, Gibbs, Penfield, Jasper, entre outros, confirmaram a natureza das crises convulsivas como uma atividade paroxística e anormal das células neuronais, como havia afirmado John Hughlings Jackson 70 anos anteriormente. Um dos mais marcantes desenvolvimentos na história da epilepsia ocorreu na metade do último século, desde o surgimento da ILAE em 1909 e da International Bureau for Epilepsy (IBE) em 1961. Pode-se dizer que entre 1850 e 2009 tiveram mais descobertas fundamentais relacionadas à epilepsia do que em todos os outros séculos após Hipócrates (PEDLEY, 2009; REYNOLDS; TRIMBLE, 2009; SILVEIRA, 2009).

O professor Aristides Leão, do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, teve uma contribuição importante no estudo da epilepsia. Este pesquisador descreveu, em um modelo experimental de epilepsia, no córtex cerebral de coelhos, um fenômeno caracterizado por uma depressão da atividade elétrica cortical, denominado depressão alastrante (DA), a qual ficou conhecida como “*spreading depression of Leão*”. A DA é um fenômeno em que ocorre uma acentuada queda na amplitude da atividade elétrica espontânea observada no eletrocorticograma após a aplicação de um estímulo artificial, que se propaga lentamente pelo córtex em todos os sentidos. Essa depressão do sinal do eletrocorticograma ocorre por um período limitado de tempo (alguns minutos), e após este período, a atividade elétrica espontânea cortical retorna ao normal. Embora tenha sido sugerida a participação de alguns íons como potássio, cloreto, cálcio, aminoácidos excitatórios e outros neurotransmissores na gênese e propagação da DA, até hoje não se sabe ao certo o mecanismo molecular subjacente a este fenômeno (LEÃO, 1944a; VICENT, 1997; SANTOS, 2007).

De acordo com Moreira (2004), deve-se registrar que, ao se resgatar os avanços do estudo da epilepsia sob o ponto de vista médico, poucas são as considerações sobre a mudança dos preconceitos relacionados à doença. A importância médica desta

patologia acentua-se ainda mais pelo fato de que ela tende a durar por muitos anos, senão por toda a vida, podendo acarretar consequências psicopatológicas importantes. Nota-se que a epilepsia, uma doença comum que atinge pessoas de diferentes faixas etárias, raças ou classe social, ainda é marcada por idéias controversas que acabam interferindo na compreensão da doença, levando o paciente epilético a sofrer rejeição de vários segmentos da sociedade. Além disso, sua relevância humana é grande em função da rejeição e das repercussões econômicas, sociais e legais decorrentes deste preconceito.

1.1.2 Morte Súbita em Epilepsia

A epilepsia está associada a uma taxa de mortalidade duas a três vezes maior do que a taxa de mortalidade da população geral. A morte súbita em epilepsia (SUDEP)² é uma importante causa de morte relacionada a esta patologia e atinge 7,5 a 17% dos pacientes epiléticos (WANNAMAKER *et al.*, 1985; GOODMAN *et al.*, 1990; DEVINSKY, 1994; DIRK-MATHIAS *et al.*, 2004). O risco de SUDEP, como resultado de uma crise convulsiva, foi reconhecido por Bacon em 1868 e vários relatos mais recentes desta fatalidade têm sido encontrados na literatura. A SUDEP vem sendo reconhecida como uma entidade importante dentro do contexto da epilepsia, porém o estudo dos fatores de risco e das medidas preventivas efetivas permanece por ser realizado (SURGES *et al.*, 2009). Por outro lado, o crescente interesse pelo estudo da SUDEP, tanto na clínica como na área básica, tem procurado elucidar os possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados a tal evento.

O fenômeno da SUDEP é definido como o óbito ocorrido de maneira súbita, inesperada, não traumática, sem afogamento, com relatos ou não de crises convulsivas, excetuando-se *status epilepticus*, com os exames realizados após o óbito, não revelando causas

² Do original em inglês, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP)

anatômicas ou toxicológicas. De acordo com Scorza *et al.* (2007), outras definições para SUDEP têm sido propostas e utilizadas, porém, todas compartilham a problemática de que nem sempre é possível classificar individualmente cada caso, devido à falta de informações sobre as circunstâncias da morte e pela dificuldade de realizar necropsias em vários países.

A incidência de SUDEP tem sido estimada de 0,35/1000 pessoas/ano em estudos populacionais; 0,5 a 1,4/1000 pessoas/ano em indivíduos em tratamento e com controle da epilepsia; 3,5/1000 pessoas/ano em ensaios clínicos para epilepsias focais; 5,9/1000 pessoas/ano em centros de referência de epilepsia e 9,3/1000 pessoas/ano em candidatos para tratamento cirúrgico para epilepsia. Em pacientes com remissão das crises convulsivas, a morte súbita é um evento raro (NASHEF *et al.*, 1995; TENNIS *et al.*, 1995; LEESTMA *et al.*, 1997; FICKER *et al.*, 1998).

Alguns fatores podem ser considerados de risco para a SUDEP tais como: idade, início precoce da doença, tempo de duração da epilepsia, crises convulsivas não controladas (principalmente as crises convulsivas do lobo temporal), crises convulsivas frequentes, tipos de crises convulsivas e o regime de drogas antiepilépticas (DAE) utilizado (SCORZA *et al.*, 2007; ALBUQUERQUE *et al.*, 2009). As circunstâncias da morte em casos de SUDEP são similares, com o evento provavelmente ocorrendo durante ou logo após a crise convulsiva. De acordo com Hitiris *et al.* (2007), a grande maioria das mortes ocorre após crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Em tais eventos, dificuldades respiratórias são frequentemente observadas. Entretanto, em muitos casos, o óbito pode ocorrer sem nenhuma testemunha e, frequentemente quando o paciente está dormindo. Tais informações justificam a escolha do modelo de crise convulsiva realizado no presente estudo e a importância da determinação das alterações respiratórias relacionadas às crises tônico-clônicas generalizadas, já que tais alterações estão intimamente ligadas à fisiopatologia da SUDEP.

Os mecanismos fisiopatológicos da SUDEP ainda não estão bem esclarecidos, entretanto, é muito provável que arritmias cardíacas durante, após e entre as crises convulsivas, distúrbios eletrolíticos, uso de drogas arritmogênicas ou transmissão da atividade epiléptica para o coração via sistema nervoso autônomo potencialmente podem estar envolvidos neste processo (STOLLBERGER; FINSTERER, 2004; RYVLIN *et al.*, 2006). De acordo com Leutmezer *et al.* (2003), as crises convulsivas estão associadas com várias mudanças nas funções autonômicas, as quais podem levar a manifestações cardiovasculares, respiratórias, gastrintestinais, cutâneas, urinárias ou sexuais durante ou logo após o episódio convulsivo. Dessa forma, arritmias cardíacas, patologias cardiorrespiratórias e disfunção autonômica relacionadas à crise convulsiva têm sido sugeridas como causa da morte destes pacientes. Nesse sentido, estudos morfológicos e funcionais destes sistemas têm sido realizados com o intuito de desvendar o fenômeno da SUDEP.

1.1.3 Alterações Cardiovasculares e Respiratórias Relacionadas às Crises Convulsivas

Vários estudos têm mostrado a ocorrência de alterações cardiovasculares relacionadas com crises convulsivas (NEI *et al.*, 2000; ZIJLMANS *et al.*, 2002; SURGES, 2009). Durante estas crises, a pressão arterial (PA) comumente aumenta, contudo, pode diminuir ou não sofrer alteração (MAGNAES, 1974). A elevação da PA está intimamente relacionada com a atividade simpática vascular sugerindo que, durante e logo após a convulsão, a atividade simpática vascular está exacerbada levando à hipertensão e, após os primeiros minutos pós-convulsão, essa atividade se reduz contribuindo para a normalização de seus valores.

Alterações na frequência cardíaca (FC) também são fenômenos comuns durante as crises convulsivas. Segundo Zijlmans *et al.* (2002), a alteração cardiovascular mais frequentemente encontrada em

pacientes que apresentam crises convulsivas é a taquicardia ictal, ocorrendo em aproximadamente 73% destas crises e em 93% dos pacientes com epilepsia. Bradicardia e assistolia relacionadas às crises convulsivas são menos comuns do que a taquicardia. De acordo com Schuele (2009), bradicardia ictal ocorre em aproximadamente 2% das crises convulsivas de pacientes com epilepsia e episódios de assistolia associados à bradicardia ictal ocorre menos frequentemente (0,3 a 0,4% dos casos) (ROCAMORA *et al.*, 2003).

A função respiratória interictal não parece estar alterada em pessoas com epilepsia, entretanto, manifestações respiratórias comumente ocorrem durante as crises convulsivas (SCORZA *et al.*, 2007). Dificuldades respiratórias, hipoventilação e apnéia de origem central pós-ictal têm sido consideradas possíveis causas de SUDEP (SO *et al.*, 2000; BAUMGARTNER *et al.*, 2001). Edema pulmonar neurogênico pós-ictal é raro, mas pode ocorrer após crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas ou *status epilepticus* e, quando o edema pulmonar neurogênico for severo e de rápida instalação, pode levar à SUDEP (SURGES, 2009).

Disfunção autonômica, afetando os sistemas respiratório e cardiovascular, tem sido considerada como fator de risco importante para SUDEP. Arritmias cardíacas e alterações cardiovasculares são descritas durante as crises convulsivas e parecem estar envolvidas em alguns casos desta entidade fatal. Porém, os efeitos cardiovasculares relacionados à epilepsia não são a principal causa de morte súbita e, segundo alguns autores, esta ocorre mais frequentemente como resultado de disfunções respiratórias.

Estudos clínicos e laboratoriais, avaliando a relação entre crises convulsivas e disfunções autonômicas, têm resolvido importantes questões e levantado hipóteses a respeito de mecanismos fisiopatológicos envolvidos com as consequências clínicas desta desautonomia (SAITO *et al.*, 2006). Estudos experimentais, entretanto, são escassos na literatura. A SUDEP pode ser um fenômeno raro relacionado à epilepsia, entretanto, é uma causa relativamente frequente de mortalidade entre pacientes com epilepsia refratária.

1.1.4 Classificação

A classificação da epilepsia não é uma tarefa prática e simples, porém, é de extrema importância para facilitar o diagnóstico, a comunicação entre os profissionais de saúde e a comunicação entre profissionais e pacientes com epilepsia. Uma classificação bem estabelecida é de fundamental importância para a compreensão dos fenômenos epiléticos, o desenvolvimento de um plano de investigação, o tipo de DAE apropriada e quando e por quanto tempo tratar. A primeira proposta para classificação das crises convulsivas surgiu em 1969 e foi elaborada por Henri Gastaut, baseada em critérios clínicos, eletroencefalográficos, substrato anatômico, etiologia e idade de ocorrência das crises. Entretanto, com a introdução de novas técnicas, exigiu-se a revisão dessa classificação e uma nova proposta (ENGEL, 2001; SCORZA *et al.*, 2007; SILVEIRA, 2009).

De acordo com a Comissão de classificação da ILAE, em 1981 foi estabelecida uma nova classificação e terminologia para as crises convulsivas. Entretanto, a ILAE reconheceu que esta classificação também precisava ser atualizada e, propôs, recentemente, uma outra classificação, que tem atraído muito debate e ainda não alcançou um consenso (ENGEL, 2006; RICHARDSON; CHADWICK, 2009). Dessa forma, neste estudo, será abordado o bem estabelecido esquema de 1981 e citadas as novas propostas da ILAE.

A classificação internacional das convulsões estabelecida pela ILAE em 1981 classifica as crises convulsivas por sintomas clínicos suplementados por dados do eletroencefalograma (EEG). As crises convulsivas podem ser parciais (ou focais) e generalizadas. As crises parciais iniciam-se a partir de um foco cortical e, a semiologia da crise convulsiva pode refletir o papel funcional da área cortical que iniciou a convulsão. Assim, as crises parciais são aquelas em que os achados semiológicos e eletroencefalográficos iniciais sugerem ativação de um grupo restrito de neurônios em determinada parte de um dos hemisférios cerebrais. Aquelas crises que parecem envolver difusamente o cérebro (descarga em ambos os hemisférios) desde o

início e com perda abrupta da consciência são classificadas como crises generalizadas. Desse modo, as crises generalizadas são aquelas em que, desde o início, os achados semiológicos e eletroencefalográficos sugerem um envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais (SENANAYABE, 1993; LÜDERS *et al.*, 1998).

As crises parciais são subdivididas em simples e complexas na dependência de alteração ou não da consciência. A consciência está preservada nas crises parciais simples e perdida nas crises parciais complexas. Uma convulsão parcial simples pode evoluir para uma crise parcial complexa e, uma crise parcial (simples ou complexa) pode se estender e tornar-se generalizada, caracterizando uma crise convulsiva generalizada secundária. Os achados eletroencefalográficos também auxiliam na diferenciação entre crises convulsivas parciais e generalizadas. O EEG interictal tende a mostrar ponta-ondas localizadas associadas a ondas lentas focais em pacientes com crises convulsivas parciais, mas descargas sincrônicas, de alta amplitude e generalizadas de ponta-onda em pacientes com crise convulsiva generalizada primária (LÜDERS; *et al.*, 1998; ENGEL, 2006; RICHARDSON; CHADWICK, 2009). A classificação da ILAE de 1981 está descrita no anexo A.

Segundo Richardson; Chadwick (2009), como existe uma variedade de condições entre disfunções focais e generalizadas, a classificação fica, por vezes, difícil e, muitas crises convulsivas, principalmente quando não observadas adequadamente, ficam sem classificação. Por isso, tem sido proposto um novo esquema, mais flexível, de classificação.

Como citado anteriormente, nas crises parciais simples não há alteração da consciência e essas crises ocorrem quando a descarga elétrica crítica se origina de uma área limitada e, frequentemente, circunscrita do córtex cerebral (foco epileptogênico). Os sintomas ou fenômenos podem ser subjetivos (aura) ou observáveis e variam desde um distúrbio motor ou sensitivo a fenômenos emocionais variados. Os sítios mais comuns de origem das crises parciais simples são os lobos frontal ou temporal. Alterações olfatórias ou de paladar, usualmente de

natureza desagradável, podem ser encontradas quando o uncus do lobo temporal está envolvido. Sensação epigástrica ascendente, palidez, rubor e alterações da FC também podem ser experimentadas. Fenômenos psíquicos como vivências de *déjà vu* e *jamais vu* são comuns em crises que se originam do lobo temporal; mas, os pacientes também podem apresentar alucinações visuais ou auditivas. As crises originadas do lobo frontal manifestam-se geralmente como crises adversivas. Crises adversivas podem ocorrer em crises generalizadas e em crises iniciando no lobo frontal ou temporal e são caracterizadas por desvio tônico ou clônico da cabeça e dos olhos para um lado, frequentemente associado com um repuxo do braço daquele lado ou a adoção de uma postura de flexão do braço. As crises também podem começar, similarmente, na perna. Envolvimento de áreas, responsáveis pela fala, do lobo frontal determinam alterações desta modalidade, como fala arrastada ou incompreensível. Menos comumente, podem-se observar crises que se originam dos lobos parietal ou occipital. As crises que se originam do lobo parietal são frequentemente caracterizadas por distúrbios sensoriais e parestesia. Crises occipitais são incomuns e podem causar percepção de bolas de luz ou cores usualmente confinadas à metade contralateral do campo visual (SENANAYABE, 1993; LÜDERS, *et al.*, 1998; RICHARDSON; CHADWICK, 2009).

As crises parciais complexas são caracterizadas por alteração da consciência e, segundo alguns autores, implicam disseminação bilateral da descarga convulsiva, pelo menos para áreas prosencefálicas basais e límbicas. De acordo com Richardson; Chadwick (2009), a alteração do nível da consciência pode ser precedida por sintomas de uma crise parcial simples usualmente aquela associada com origem no lobo temporal. Além da alteração da consciência, os pacientes com crises parciais complexas usualmente apresentam automatismos como estalar os lábios, movimentos faciais, deglutição repetida, perseveração desajeitada de uma tarefa motora em andamento ou alguma outra atividade motora complexa que seja não dirigida e inadequada. Crises parciais complexas são frequentemente sucedidas por confusão e

desorientação pós-ictal. Acredita-se que a perda da consciência e os automatismos das crises parciais complexas resultam da atividade ictal do sistema límbico, uni ou bilateralmente. Das crises parciais complexas, 70 a 80% dos episódios convulsivos originam-se do lobo temporal. A maior parte das demais crises é originada de focos epileptogênicos localizados nos lobos frontal e occipital. Crises parciais simples ou complexas podem estender-se mais e envolver ambos os hemisférios, resultando em uma crise tônico-clônica generalizada.

As crises convulsivas generalizadas são caracterizadas por perda abrupta da consciência e, desde seu início, os achados clínicos e eletroencefalográficos sugerem um envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, ou seja, os sinais motores (quando presentes) e os padrões eletroencefalográficos são bilaterais. A forma mais comum de crise generalizada é a crise tônico-clônica, por esse motivo e devido à sua associação com a SUDEP, este foi o tipo de crise convulsiva escolhido para a realização do presente estudo.

Quando a crise é de origem primária, o paciente não experimenta a aura, mas pode relatar um período premonitório inespecífico (pródromo epiléptico) por alguns minutos a algumas horas antes da convulsão. Os sintomas comuns incluem: mal estar generalizado, ansiedade mal definida, irritabilidade, diminuição da concentração e cefaléias ou outras sensações desconfortáveis. As crises tônico-clônicas generalizadas, também chamadas de grande mal, caracterizam-se, além da perda abrupta da consciência, por uma extensão tônica bilateral do tronco e dos membros (fase tônica da crise), acompanhada frequentemente de uma vocalização alta, ao ser o ar expelido vigorosamente através de cordas vocais contraídas, associada à parada respiratória e à cianose. Micção e/ou evacuação podem ocorrer. A seguir, ocorrem abalos musculares sincrônicos generalizados (fase clônica). Menos comumente, somente as fases tônica ou clônica podem ser observadas. Quando o paciente retoma a consciência, usualmente em 15 a 60 minutos, apresenta-se confuso, letárgico, com dor muscular generalizada devido à atividade muscular

incoordenada, cefaléia generalizada e desejo de dormir (LÜDERS, 1998; RICHARDSON; CHADWICK, 2009; SILVEIRA, 2009).

As crises de ausência, também denominadas pequeno mal, são lapsos momentâneos da vigilância acompanhados de olhar fixo imóvel e parada de qualquer atividade em andamento. As crises de ausência começam e terminam abruptamente e ocorrem sem aviso ou período pós-ictal. Em crises mais demoradas, podem ocorrer discretos abalos mioclônicos dos músculos palpebrais ou faciais, perda variável do tônus muscular e automatismos. Essas crises são classificadas como crises de ausência típicas. Essa forma de epilepsia pode ser observada em crianças com dificuldade de aprendizado escolar, devido ao efeito que tais crises têm sobre a habilidade de concentração. Está associada com atividade ponta-onda de 3 Hz e, usualmente precipitada por hiperventilação. O termo “crises de ausência atípicas” é utilizado quando o início e o fim de uma crise não são muito nítidos, ou quando ela inclui componentes tônicos e autonômicos. Alguns autores a definem como uma ausência mais prolongada e frequentemente associada à atividade mioclônica ou ataques atônicos que podem resultar em queda da criança, frequentemente associado a traumas. Usualmente, ocorrem como uma epilepsia sintomática em crianças com dano cerebral pré-existente (RICHARDSON; CHADWICK, 2009).

Abalos mioclônicos ocorrem em diferentes síndromes, incluindo algumas síndromes sem epilepsia. Podem estar associados com ausências típicas ou atípicas, mas, mais comumente ocorrem sem alteração da consciência. As crises caracterizam-se por abalos musculares breves e rápidos que podem ocorrer bilateralmente, sincrônica ou assincronicamente ou unilateralmente. Podem variar de pequenos movimentos isolados dos músculos faciais, dos braços ou das pernas a espasmos bilaterais maciços afetando simultaneamente a cabeça, os membros e o tronco. Os braços tendem a estar mais frequentemente envolvidos e apresentam um súbito movimento de flexão. As crises tônicas e atônicas podem ser vistas em crianças com epilepsia severa, mas também, ocasionalmente podem ser vistas em crianças e adultos sem prejuízo cognitivo ou outros déficits. Crises

atônicas caracterizam-se por perda súbita do tônus muscular, ocasionando uma queda e, quando são precedidas de uma crise mioclônica ou um espasmo tônico breve, é adicionada à queda uma força de aceleração, contribuindo para a alta frequência de trauma associado a essas crises (SENANAYABE, 1993; LÜDERS *et al.*, 1998; RICHARDSON; CHADWICK, 2009).

Como descrito anteriormente, a ILAE propôs um novo esquema de classificação para abranger, de forma mais adequada, as crises que não se encaixam na classificação de 1981; contudo, este esquema ainda está em debate e está exposto no anexo B.

Segundo Richardson; Chadwick (2009), *status epilepticus* (também chamado de estado de mal epiléptico) é um estado de convulsões recorrentes, sem recuperação da consciência entre as crises, representando uma emergência médica com alta morbidade e mortalidade. Pode ocorrer em aproximadamente 3% dos pacientes epiléticos, mas é mais comum ocorrer em pacientes com epilepsia severa refratária a tratamento medicamentoso. Também pode ocorrer em casos de abstinência alcoólica, meningite aguda ou encefalite e distúrbios metabólicos. Uma apresentação inicial com *status epilepticus* é comum em lesões do lobo frontal como tumor ou abscesso.

Embora as crises convulsivas possam ser classificadas de acordo com as características clínicas que apresentam, as síndromes epiléticas também podem ser classificadas de acordo com o tipo de crise convulsiva, a idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, histórico familiar, a presença ou ausência de anormalidades neurológicas ou de desenvolvimento, achados eletroencefalográficos e prognóstico (COMMISSION ON CLASSIFICATION, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981;1989).

Segundo Engel (2001), A ILAE propôs recentemente um esquema de classificação baseada em cinco vertentes: descrição clínica das crises (semiologia ictal), tipos de crises convulsivas, diagnóstico sindrômico, etiologia específica (quando conhecida) e grau de

comprometimento funcional causado pela condição epiléptica. Porém, esta proposta ainda não atingiu um consenso.

Segundo Benbadis (2001), as síndromes epiléticas podem enquadrar-se em duas categorias: síndromes generalizadas ou parciais (relacionada à localização). Nas epilepsias generalizadas, o tipo de crise que predomina é aquela que se inicia simultaneamente em ambos os hemisférios cerebrais. Muitas formas de epilepsia generalizada têm um forte componente genético e, na maioria dos casos, a função neurológica está preservada. Nas epilepsias parciais, no entanto, as crises originam-se em um ou mais focos epileptogênicos, e pode estender-se envolvendo todo o cérebro. Acredita-se que muitas epilepsias parciais sejam resultadas de uma ou mais agressões ao sistema nervoso central (SNC), mas, em muitos casos, estas agressões nunca são identificadas.

Outros autores descrevem uma classificação das síndromes epiléticas, baseada no tipo de crise (parciais ou generalizadas) e na causa da epilepsia: idiopática (de origem genética presumida), sintomática (de etiologia identificada) ou criptogênica (originando-se de uma lesão anterior não definida). Os subtipos de epilepsia são agrupados segundo a idade do paciente e pela localização anatômica da zona presumida de início da crise. De acordo com Engel (2001), existe uma dificuldade na classificação dos tipos de epilepsia devido à grande diversidade das apresentações clínicas e, em consequência disso, foi proposta uma nova classificação de síndromes epiléticas, que está sendo discutida atualmente.

Está exposta no anexo C a classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas e condições relacionadas segundo a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE (1989). O detalhamento de cada síndrome não será abordado, pois ultrapassa o objetivo deste estudo.

Na maioria das vezes, as crises convulsivas não são observadas por médicos. Assim, o diagnóstico é baseado na história clínica e exames complementares específicos. Primeiramente, é de fundamental importância determinar se o que o paciente apresentou foi uma crise

convulsiva e, a seguir, determinar se o paciente é ou não epilético. Dessa forma, uma cuidadosa história clínica deve ser colhida dando ênfase em detalhes da descrição da(s) crise(s), episódios anteriores ou história familiar de epilepsia. De acordo com a idade e os sintomas apresentados pelo paciente, deve-se ter em mente os possíveis diagnósticos diferenciais, entre eles: hiperventilação, enxaqueca, ataque de pânico, crises convulsivas psicogênicas, síncope, amnésia global transiente e ataque isquêmico transitório. Crises convulsivas podem ocorrer em distúrbios metabólicos (uremia, hipoglicemia, hiperglicemia e insuficiência hepática), tóxicos (overdose ou abstinência de drogas) e infecções (meningite e encefalite). Crises convulsivas que ocorrem nestas circunstâncias não conferem o diagnóstico de epilepsia. Embora o uso de DAE às vezes seja necessário para suprimir as crises por um curto período de tempo, o tratamento continuado com DAE não necessariamente precisa ser adotado (ANNERGERS, 1997; FRENCH, PEDLEY, 2008).

1.1.5 Epidemiologia e Etiologia

Muitos estudos epidemiológicos têm sido publicados, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, porém, as diferenças metodológicas, a falta de padrão na classificação e na acurácia do diagnóstico, levou à disparidade nos resultados encontrados, bem como refletiu a heterogenicidade do diagnóstico da epilepsia. O diagnóstico desta doença é essencialmente clínico, baseado na observação das crises e muitas vezes, o exame neurológico e a investigação podem estar normais entre as crises. O estudo experimental tem a grande vantagem de poder mostrar as alterações cardiorrespiratórias nos períodos ictal, pós-ictal e interictal, auxiliando na caracterização das alterações observadas em tais momentos. Isto é muito importante, devido à dificuldade encontrada na avaliação destes parâmetros em humanos.

Além disso, o paciente pode estar inconsciente na vigência de uma crise ou esta ocorrer durante a noite, passando despercebida. Outro fator importante é a negação da doença por parte do paciente por estigmas sociais. A falta de acesso ao EEG e à neuroimagem também é um ponto relevante no que diz respeito à falta de acurácia no diagnóstico, refletindo assim, na epidemiologia (SANDER; SHORVON, 1987; SRIDHARAN, 2002; NELIGAN; SANDER, 2009).

A epilepsia é uma patologia neurológica que afeta pessoas de todas as idades, raças e classes sociais. Estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia e que, mais de 75% vivem em países em desenvolvimento, com pouco ou nenhum acesso aos cuidados médicos e tratamento. Em geral, a incidência de epilepsia em países desenvolvidos é de aproximadamente 50/100.000 habitantes/ano (variando de 40 a 70 por 100.000 habitantes/ano). Em países em desenvolvimento a incidência é geralmente maior (100 a 190/100.000 habitantes/ano) (SANDER, SHORVON, 1996; SANDER, 2003). A prevalência da epilepsia nos Estados Unidos é de aproximadamente 6 a 8/1000 habitantes e a incidência é de aproximadamente 26 a 40/100.000 habitantes/ano (MEINARD *et al.*, 2001; FRENCH; PEDLEY, 2008). Segundo Chang; Lowenstein (2003), aproximadamente 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm epilepsia e 3% da população geral terão epilepsia em algum momento de sua vida. De acordo com Scorza *et al.* (2007), a prevalência da epilepsia no Brasil foi de 186/1000 habitantes e a alta incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento é em decorrência de uma assistência pré-natal e maternal precárias, alto índice de prematuridade, desnutrição, trauma perinatal, crises convulsivas febris na infância e de infecções, particularmente o parasitismo.

Em relação à idade, observa-se grande incidência em crianças (no primeiro ano de vida e primeira infância) com relativa redução da incidência na adolescência. A incidência também é baixa entre 20 e 40 anos e começa a aumentar a partir dos 50 anos, com aumento da incidência de acordo com o avançar da idade. Em aproximadamente 50

a 60% dos pacientes, a epilepsia inicia-se antes dos 16 anos. Há evidências de que a incidência da epilepsia seja maior em pessoas idosas do que em crianças (EVERITT; SANDER, 1998). Muitos estudos de incidência mostram que a epilepsia afeta mais comumente os homens do que as mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, mas, a diferença raramente é significativa. Não há evidência de predileção racial, embora, exista elevação da incidência em classes sociais economicamente desfavorecidas (JALON *et al.*, 1999; SRIDHARAN, 2002; FRENCH; PEDLEY, 2008; HEANEY *et al.*, 2008).

Aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico recente de epilepsia apresentam crises convulsivas parciais e 50% crises convulsivas generalizadas antes dos 40 anos. Após os 40 anos a proporção de epilepsia parcial (focal) aumenta para 75% por volta dos 75 anos de idade. De acordo com Kotsopoulos *et al.* (2002), uma revisão sistemática mostrou que crises parciais ocorrem em 55% dos pacientes comparados com 45% que apresentam crises generalizadas. Segundo Sridharan (2002), a proporção da incidência dos casos de acordo com o tipo de convulsão é a seguinte: crise parcial complexa (36%), parcial simples (14%), parcial não-classificada (7%), mioclônica (3%), ausência (6%), tônico-clônica generalizada (23%), outras crises generalizadas (8%), crises não classificadas (3%). Aproximadamente 60% de todos os casos de epilepsia são do tipo idiopática (de origem genética presumida) ou criptogênica (originando-se de uma lesão anterior não definida), embora outros fatores ou patologias cerebrais possam causar crises convulsivas e epilepsia, tais como álcool (7%), alterações vasculares (15%), pós-trauma (3%), tumor (6%), outros (8%). A causa mais comumente estabelecida entre os adultos são as doenças cerebrovasculares, enquanto que, injúrias perinatais são comumente encontradas em crianças. De acordo com Cloyd *et al.* (2006), apesar da doença cerebrovascular ser a causa mais comum entre os idosos, a causa ainda é desconhecida em 25 a 40% dos casos em pacientes acima de 65 anos de idade.

A etiologia das crises convulsivas é multifatorial, e se dá através da interação entre a determinação genética do limiar convulsivo, patologias predisponentes, alterações metabólicas ou fatores precipitantes agudos. De acordo com Quintans-Júnior (2007), uma única convulsão generalizada pode ocorrer em um indivíduo normal devido ao estresse fisiológico, privação de sono, efeito de álcool ou drogas ou traumatismo crânio-encefálico (TCE). Processos infecciosos, tóxicos ou metabólicos podem originar convulsões recidivantes e limitadas, em indivíduos com limiar convulsivo reduzido hereditário, sem, contudo, apresentar uma síndrome epiléptica. Existem algumas condições, tais como injúria crânio-encefálica e infecções, que aumentam o risco evidente para epilepsia, e uma relação causal direta pode ser estabelecida. Aproximadamente 5% dos pacientes TCE, doença cerebrovascular e infecções do SNC apresentam crise convulsiva sintomática aguda. A ocorrência deste tipo de crise está associada a um risco adicional para epilepsia. Pacientes com doença cerebrovascular têm o risco de desenvolver epilepsia, aumentado em aproximadamente 20 vezes. Este risco é mais elevado nos primeiros 5 anos após o acidente vascular encefálico (AVE). Pacientes portadores de infecção do SNC têm 3 vezes mais risco de desenvolver epilepsia. O risco é 5 vezes maior para meningite bacteriana e 10 vezes maior para encefalites virais. Em países subdesenvolvidos, as causas infecciosas (infestação parasitária, malária, tuberculose) são importantes fatores de risco para epilepsia, embora, como nos países desenvolvidos, as causas criptogênicas predominam (SRIDHARAN, 2002; OLAFSSON *et al.*, 2005; FRENCH; PEDLEY, 2008).

Aproximadamente 30% dos pacientes com tumor cerebral apresentam crises convulsivas como sintoma inicial, embora, em estudos epidemiológicos, o tumor cerebral é responsável por uma pequena proporção de casos de epilepsia, até mesmo em pacientes idosos. A doença de Alzheimer está associada com aumento de 10 vezes no risco para desenvolvimento de epilepsia. Em contrapartida, a doença de Parkinson é considerada protetora contra crises convulsivas. O risco para epilepsia é 3,4 vezes maior em pacientes com esclerose

múltipla. Os indivíduos que fazem uso de bebida alcoólica têm o risco aumentado para epilepsia. Aqueles que bebem 300g ou mais diariamente têm o risco aumentado em até 20 vezes. No que se refere à história familiar, parentes de pacientes epiléticos têm o risco, de desenvolver epilepsia, aumentado em 2,5 vezes (HAUSER *et al.*, 1993; SRIDHARAN, 2002).

Aproximadamente 2 a 5% de crianças menores de 5 anos apresentam crises convulsivas febris. Crises convulsivas febris atípicas são associadas com alto risco de desenvolver epilepsia. Os fatores que predisõem o desenvolvimento subsequente de epilepsia em crianças incluem: baixo Apgar ao nascer, anormalidades neurológicas antes da primeira crise, crises convulsivas focais, recorrentes ou prolongadas, paralisia pós-ictal e história familiar de epilepsia. Crise convulsiva febril simples não aumenta o risco de desenvolver epilepsia. Abuso de drogas, asma, hipertensão, independente de doença cerebrovascular, têm sido associadas com aumento do risco de epilepsia, embora a exata razão para tal ainda seja desconhecida (VERITY *et al.*, 1985; HOPKINS, 1992; SRIDHARAN, 2002). De acordo com Macdonald *et al* (2000), há evidências de que 70 a 80% dos pacientes com epilepsia alcançam remissão da doença, usualmente mais tardiamente no curso da mesma, enquanto que, em alguns pacientes, a epilepsia continua ativa, interferindo no seu prognóstico. Segundo Kwan e Sander (2004), acredita-se que, dos novos casos de epilepsia a cada ano, 30 a 40% dos pacientes serão refratários ao tratamento farmacológico atual apresentando, conseqüentemente, crises recorrentes pelo resto de suas vidas.

1.1.6 Mecanismos básicos da epilepsia

Acredita-se que as epilepsias parciais e generalizadas originam-se de mecanismos diferentes. Evidências sugerem que as epilepsias generalizadas originam-se de alterações nas cadeias neuronais, como nas crises de ausência, ou de alterações intrínsecas dos neurônios,

como nas patologias relacionadas aos canais iônicos. Em contrapartida, as síndromes epiléticas parciais provavelmente originam-se de lesões focais. Apesar das diversas causas da epilepsia, o distúrbio fundamental é decorrente de descargas anormais, de ocorrência periódica, espontânea e sincrônica, de uma cadeia de neurônios. As crises convulsivas podem ser decorrentes de membranas neuronais anormais ou de um desequilíbrio entre influências excitatórias (aumento da excitação) e inibitórias (diminuição da inibição). Assim, as crises convulsivas são fenômenos clínicos transitórios decorrentes da descarga excessiva e sincronizada da rede neuronal (CHANG; LOWENSTEIN, 2003; SCORZA *et al.*, 2007).

Vários mecanismos celulares estão envolvidos na geração de descargas epileptogênicas em uma determinada área cerebral. Estes mecanismos englobam altas frequências de disparo de potenciais de ação e hipersincronização. Estão envolvidos nestes mecanismos vários neurotransmissores, tais como o glutamato (principal neurotransmissor excitatório do SNC) e o ácido gama-aminobutírico (GABA) (neurotransmissor inibitório), e canais iônicos, tais como o canal de cálcio (Ca^{++}), sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-), que controlam a permeabilidade dos respectivos íons através da membrana neuronal. Outros fatores que contribuem para as descargas epiléticas são os efeitos do campo elétrico, que produzem rápida sincronização dos potenciais de ação, a presença de *gap junctions*, que também podem levar à rápida sincronização e redução do limiar convulsivo, e o acúmulo de substâncias neuroativas, notavelmente o íon potássio, que no espaço extracelular pode aumentar e sustentar a excitabilidade neuronal (JEFFERYS, 2009).

Crises convulsivas parciais podem iniciar-se em uma região limitada do córtex e então estender-se para regiões circunvizinhas. Segundo Jeffrerys (2009), epilepsias parciais originam-se do neocórtex e estruturas límbicas incluindo hipocampo e amígdala. De acordo com Engel (2001), crises convulsivas originando do lobo temporal mesial estão entre as mais prevalentes crises parciais observadas. A epilepsia do lobo temporal ocorre em cerca de 40% de todos os casos de

epilepsia e é a forma mais comum nos adultos (HAUSER *et al.*, 1975; WALCZAK, 1995).

A lesão mais comum encontrada em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial é a esclerose do hipocampo (também denominada esclerose mesial temporal), ocorrendo em 65% dos casos de epilepsia do lobo temporal. A esclerose do hipocampo descreve a atrofia hipocampal com um padrão estereotipado de perda neuronal e gliose (principalmente nas áreas CA1, CA4 e CA3 do hipocampo), com relativa preservação das células granulares e neurônios piramidais da região CA2. Outras estruturas também estão envolvidas como a amígdala, o giro parahipocampal e o córtex entorrinal. Não se sabe se a esclerose hipocampal é uma causa ou um efeito das crises convulsivas. É possível que esta entidade represente a via patológica final comum das epilepsias parciais de diferentes causas (CHANG, LOWENSTEIN. 2003; MOURITZEN-DAM, 1980).

A morte de neurônios específicos observada na esclerose hipocampal e as novas sinapses que se estabelecem entre os circuitos neuronais remanescentes possibilitam a formação de um circuito excitatório recorrente. Embora tal circuito seja uma explicação plausível para a hiperexcitabilidade, seu papel na epileptogênese ainda é especulativo. Alguns pesquisadores têm sugerido que a vulnerabilidade específica de certos neurônios pode ser o mecanismo da epileptogênese na esclerose hipocampal. Em modelos animais, interneurônios excitatórios, localizados no giro dentado, os quais normalmente ativam neurônios inibitórios, parecem ser seletivamente perdidos. Esta explicação é plausível, mas a evidência de que células granulares dentadas possam projetar-se diretamente aos interneurônios inibitórios, mostra a possibilidade de um mecanismo compensatório. Por estas razões, a teoria da perda de células específicas do hipocampo, embora altamente sugestiva de um mecanismo epileptogênico, ainda não está completamente compreendida (OKAZAKI *et al.*, 1995; SLOVITER, 1987; 1992; THOM, 2009).

A neurogênese e alterações a nível molecular envolvendo a expressão de receptores GABA_A têm sido sugeridas como importantes

mecanismos envolvidos na epileptogênese da esclerose hipocampal. Alguns autores afirmam que a neurogênese pós-natal pode ocorrer no hipocampo. O significado funcional da geração de neurônios hipocampais após injúria cerebral é incerto, contudo, evidências sugerem que novas células granulosas dentadas tornam-se anormalmente integradas aos circuitos neuronais. Normalmente, os receptores GABA_A, em adultos, quando ativados, atuam como inibidores, permitindo a passagem de íons cloreto e, conseqüentemente, hiperpolarizando o neurônio. Entretanto, em um modelo de epilepsia do lobo temporal usando a pilocarpina a expressão de várias subunidades do receptor GABA_A está alterada. Devido a esta alteração molecular preceder o início de crises convulsivas espontâneas, este mecanismo pode ser considerado plausível de epileptogênese (CHANG; LOWENSTEIN, 2003).

Assim, a esclerose do hipocampo tem características de reorganização estrutural, perda seletiva de neurônios e neurogênese. A natureza destas alterações suporta a hipótese do desenvolvimento de hiperexcitabilidade local predispondo a crises convulsivas parciais. Entretanto, a contribuição destes fatores no desenvolvimento do foco epileptogênico ainda não está determinada. É importante considerar que existem outros mecanismos envolvidos na gênese das crises parciais, embora estudos sobre a epilepsia do lobo temporal têm fornecido importantes informações. Algumas epilepsias parciais têm um caráter genético como a epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante e a epilepsia benigna com espícula centrottemporal (epilepsia rolândica benigna). A epilepsia rolândica benigna é uma síndrome relacionada à idade, sugerindo a importância de influências do desenvolvimento cerebral na fisiopatologia da doença (BENBADIS, 2001; SANCHES, 2001).

Em relação às crises generalizadas, epilepsia de ausência da infância é uma síndrome epiléptica generalizada que se inicia entre as idades de 4 e 8 anos com crises convulsivas de ausência e, menos frequentemente, com crises generalizadas tônico-clônicas. Na epilepsia de ausência da infância, observa-se um padrão eletroencefalográfico

característico, mostrando ponta-ondas generalizadas de 3 Hz. De acordo com Snead (1995), o mecanismo relacionado com a epilepsia de ausência envolve alterações em circuitos neuronais entre o tálamo e o córtex cerebral e há o envolvimento dos canais de cálcio do tipo T permitindo redução do limiar de despolarização, o que permite a deflagração do potencial de ação (mediado pelos canais de sódio voltagem-dependentes). Também é relatado o envolvimento dos receptores GABA_A dos neurônios reticulares talâmicos, pois, o uso de benzodiazepínicos que ativam esses receptores pode ser efetivo na supressão de crises de ausência (PANAYIOTOPOULOS, 1999).

Algumas síndromes epiléticas generalizadas têm uma tendência mendeliana definida e, nestes casos, a mutação de genes específicos leva a alterações em canais iônicos envolvidos na geração de potenciais de ação neuronais. A epilepsia generalizada com convulsões febris *plus* é uma síndrome genética caracterizada pela mutação no gene responsável pela transcrição da subunidade $\beta 1$ do canal de sódio voltagem-dependente (SCN1B), localizado no cromossomo 19q. Esta mutação leva a alterações neste canal, interferindo em suas propriedades envolvidas na deflagração do potencial de ação, levando à hiperexcitabilidade cerebral (WALLACE *et al.*, 1998). Do mesmo modo, a epilepsia generalizada denominada crise neonatal benigna familiar tem sido relatada como uma desordem autossômica dominante, onde se encontra mutação nos genes KCNQ2 e KCNQ3 responsáveis pela transcrição do canal de potássio, localizados nos cromossomos 20q e 8q. Alterações nestes canais determinam um período de despolarização prolongado, aumentando a excitabilidade neuronal (BIERVET, 1998). Outras síndromes epiléticas generalizadas já foram relatadas com caracterização dos genes e correspondentes alterações nos respectivos canais iônicos, contudo, o entendimento da epileptogênese das crises generalizadas ainda permanece incompleto. Ainda não está claro, por exemplo, porque muitas síndromes têm relação com a idade e porque outras alcançam remissão espontânea. Essas características sugerem que o desenvolvimento do sistema nervoso exerce um papel importante na expressão clínica das

síndromes epilépticas generalizadas determinadas geneticamente (CHANG, LOWENSTEIN, 2003).

1.1.7 Modelos Experimentais de Epilepsia

Modelos experimentais têm sido utilizados para o avanço do conhecimento de diversas patologias, bem como na avaliação de abordagens terapêuticas e cirúrgicas. Vários modelos experimentais de indução da crise convulsiva e epilepsia têm sido utilizados para analisar os mecanismos fisiopatológicos destas anormalidades do SNC (O'DONOGHUE *et al.*, 1997; KAYA *et al.*, 2005). A utilização desses modelos serve de ensaio para várias técnicas que são usadas, posteriormente, na investigação clínica. Através dos modelos experimentais são obtidas informações referentes à fisiopatologia da epilepsia, permitindo a avaliação de novas DAE em animais experimentais, bem como a investigação de seus mecanismos de ação, antes destas serem utilizadas clinicamente.

É importante ressaltar que o modelo escolhido para induzir a crise convulsiva deve assemelhar-se à situação clínica da epilepsia. A relevância de um modelo experimental é determinada pelo grau em que o modelo testemunha o fenômeno natural. Apesar do aparecimento de diferentes modelos experimentais, poucos são aqueles que resistem a um exame rigoroso e à prova do tempo. Para que um modelo experimental seja considerado um modelo de epilepsia, deve preencher critérios como: demonstrar a presença de atividade epileptiforme nos registros eletroencefalográficos e apresentar, clinicamente, uma atividade semelhante àquelas observadas durante uma crise convulsiva (MELLO *et al.*, 1986; QUINTAES-JÚNIOR *et al.*, 2007).

Os modelos agudos têm sido utilizados de maneira satisfatória e têm sido responsável pelo entendimento dos mecanismos envolvidos na atividade epiléptica. Tais modelos usam drogas como a picrotoxina, bicuculina e aminopiridina, administradas em cérebros normais. Injeção ou aplicação tópica de metais como: cobalto, ácido túngstico e creme

de alúmen, estimulação química com penicilina, estriçnina ou ouabaína, eletrochoque, entre outros, são exemplos de modelo agudo de convulsão. Modelos crônicos são utilizados para tornar uma estrutura cerebral epiléptica, ou seja, um foco epiléptico. Exemplos de modelo crônico incluem: *kindling*, toxina tetânica intracerebral ou vários modelos que disparam um estado epiléptico e crises convulsivas recorrentes após um período de latência de várias semanas tais como ácido kaínico, pilocarpina sistêmica e estimulação elétrica sustentada. O termo *kindling* foi criado por Goddart em 1969 para definir um fenômeno de sensibilização, no qual estímulos elétricos subconvulsivos, repetidos e intermitentes levam ao desenvolvimento, após algum tempo, de convulsões (HOSFORD, 1999; JEFFERYS, 2003).

De acordo com Lothman *et al.* (1989), um estado epiléptico límbico auto-sustentável é produzido pelo estímulo elétrico do hipocampo ventral de um animal através de um eletrodo a cada 13 segundos por um período de 90 minutos. Os animais submetidos a este modelo de convulsão exibem várias horas de crises convulsivas límbicas com características de comportamento e registros eletroencefalográficos similares às das crises induzidas pela pilocarpina, pelo ácido kaínico e por *kindled* prolongado. Segundo Becker (1992), foi observado que administrações diárias de pentilenotetrazol (PTZ), em doses subconvulsivantes, levam, após algumas repetições, ao desenvolvimento de crises convulsivas generalizadas em ratos. Crises convulsivas espontâneas podem ser desencadeadas em dias ou até meses após esse processo. Essas alterações podem acompanhar o animal por toda a vida. Esse modelo avalia tanto a epilepsia quanto a epileptogênese (LÖSCHER, 2002; MELDRUM; ROGAWSKY, 2007).

A técnica de eletrochoque é um dos principais modelos animais e é extensivamente utilizado na triagem de DAE. É um modelo bem estabelecido que mimetiza convulsões tônico-clônicas generalizadas (QUINTANS-JÚNIOR, 2007). Segundo Vollmer-Hasse *et al.* (*apud* ERAKOVIC *et al.*, 2001), o eletrochoque induz uma atividade convulsiva

generalizada e é considerado um excelente modelo experimental de indução de convulsão para estudar os efeitos da estimulação elétrica global em vários parâmetros bioquímicos. A indução da crise convulsiva por eletrochoque tem sido executada por diversos pesquisadores em animais tais como ratos e camundongos (ANDRÉ *et al.*, 2002; ALTAR *et al.*, 2004; SILLS *et al.*, 2004).

Luszczki *et al.* (2002, 2004, 2005, 2006) realizaram estudos com eletrochoque em camundongos através de um dispositivo (eletrodo *ear-clip*) que libera uma corrente alternada (25 mA) com duração do estímulo de 0,2 segundos e frequência de 50 Hz. Outros autores realizaram a mesma técnica de indução de convulsão, porém em ratos. Upton *et al.* (1997) realizaram esta técnica em ratos *Sprague Dawley* através de eletrodos implantados na córnea, capaz de liberar uma corrente constante (0,3 segundos de duração, 50 Hz).

A técnica de eletrochoque é usada também como terapia em uma variedade de condições neuropsiquiátricas como mania, catatonia, depressão maior, doença de Parkinson e síndrome neuroléptica maligna. Esta técnica produz uma variedade de efeitos sobre os neurotransmissores cerebrais e seus receptores e, muitas destas alterações, podem ser relacionadas com mudanças comportamentais (ERAKOVIC *et al.*, 2001). De acordo com Sackeim (1994), já foram propostas muitas teorias para justificar os benefícios terapêuticos da eletroconvulsoterapia. Elas variam de hipóteses de processos psicológicos e psicodinâmicos a alterações em neurotransmissores, efeitos neuroendócrinos, alterações em sistemas de segundos mensageiros e expressão gênica. A crise convulsiva tônico-clônica generalizada, induzida pela aplicação de uma descarga elétrica direta, é a manifestação de uma diversidade de processos bioquímicos subjacentes. O eletrochoque, aplicado experimentalmente em animais, tem sido amplamente utilizado como modelo da técnica de eletroconvulsoterapia. Modelos crônicos ou agudos são aceitos como equivalente animal desta técnica em humanos (HELLSTEN *et al.*, 2005; CERESÉR *et al.*, 2006).

Em relação às alterações endócrinas encontradas após o eletrochoque, pode-se citar a liberação aguda de prolactina que atinge um pico em 15 a 30 minutos após a aplicação do eletrochoque, e a liberação de hormônio tireoestimulante (TSH) (WHALLEY *et al.*, 1987). Outros autores defendem a hipótese diencefálica, baseada na estimulação de estruturas subcorticais pelo eletrochoque, responsáveis pela regulação da atividade do eixo endócrino hipotálamo-hipofisário. Dessa forma, a estimulação desse sistema resulta na liberação de hormônios hipofisários tais como: adrenocorticotrofina (ACTH), tireotrofina, prolactina, ocitocina e vasopressina.

De acordo com De Montigny (1984), o uso de eletrochoque em animais de experimentação foi relatado como potenciador serotoninérgico em neurônios corticais, através da potencialização dos receptores 5-HT_{1A} e do aumento da densidade deste receptor no giro dentado do hipocampo. Outras alterações promovidas pelo eletrochoque envolvem: a expressão gênica, ativação de proteínas associadas com o citoesqueleto que modulam a liberação de vesículas sinápticas e a plasticidade neuronal (YAMAGATA *et al.*, 2002).

O eletrochoque está frequentemente associado com respostas hiperdinâmicas agudas como hipertensão transiente e taquicardia imediatamente após a liberação do estímulo. É de fundamental importância o conhecimento das alterações cardiovasculares após a realização desta técnica e após o estado convulsivo produzido por ela. Mesmo porque, a atenuação ou bloqueio destas alterações hemodinâmicas pode ser necessário em pacientes hipertensos, com infarto recente do miocárdio ou que apresentam defeitos na condução cardíaca, segundo Wajima *et al.* (2002) e Abrams (*apud* WAJIMA *et al.*, 2002). O eletrochoque foi escolhido como modelo de convulsão neste trabalho, por agir diretamente no SNC, sem, contudo alterar diretamente as funções hemodinâmicas. Outros modelos, que utilizam drogas sistemicamente, foram descartados pela possibilidade de interferência direta nos parâmetros cardiovasculares.

1.2 REFLEXOS CARDIOVASCULARES

Existem vários mecanismos que, operando a todo momento, são responsáveis pela regulação da PA, para mantê-la no nível operacional ou muito próximo a ele. Em condições normais, a PA é mantida dentro de limites estreitos, a fim de que uma perfusão tecidual adequada seja assegurada. Para tanto, o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) são continuamente ajustados por mecanismos reflexos para manter a PA com a menor variação possível (SPYER, 1990). Esta regulação resulta da ativação de sistemas de retroalimentação que operam a curto, médio e longo prazos. De acordo com Shepherd; Mancia (1986), os reflexos cardiovasculares são os principais responsáveis pelo controle da PA a curto prazo e são constituídos de receptores sensoriais localizados nas câmaras cardíacas, nos grandes vasos e nos corpúsculos carotídeos.

1.2.1 Barorreflexo

Dos mecanismos reflexos de regulação da PA, o barorreflexo é o mais conhecido e estudado. Este reflexo inicia sua ação nos receptores de estiramento (mecanorreceptores, pressorreceptores ou barorreceptores arteriais) que, constituem-se de terminações nervosas livres distribuídas na adventícia das grandes artérias, nas regiões torácica e cervical, predominando no seio carotídeo e na parede do arco aórtico, estando os respectivos corpos celulares localizados nos gânglios petroso e nodoso. Quando ocorrem alterações de tensão, produzidas pelas ondas de pressão sistólica ou por elevações súbitas da PA, estes receptores são ativados, gerando potenciais de ação, os quais são transmitidos ao SNC através de aferências barorreceptoras que caminham com os nervos vago (X par craniano) e glossofaríngeo (IX par craniano). As fibras nervosas, principalmente do tipo C, não mielinizadas, alcançam o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo dorsal onde fazem a primeira sinapse (BROWN, 1980; SPYER, 1990;

VASQUEZ *et al.*, 1997; IRIGOYEN; KRIEGER, 1998; KRIEGER; NEGRÃO, 2001).

No NTS, neurônios de segunda ordem emitem projeções sinápticas para neurônios inibitórios na área bulbar ventrolateral caudal (CVLM) que, por sua vez, projetam-se para os neurônios simpático-excitatórios bulbo-espinais localizados na área bulbar ventrolateral rostral (RVLM) (MURUGAIAN *et al.*, 1989). De modo simultâneo, os neurônios de segunda ordem mantêm influência excitatória sobre neurônios parassimpáticos pré-ganglionares localizados no núcleo motor dorsal do vago e, principalmente no núcleo ambíguo (NA)(NEFF *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2001).

Desse modo, quando ocorre aumento súbito da PA, os barorreceptores são ativados e, após integração com o SNC, sinais de *feedback* são enviados, por meio do sistema nervoso autônomo (SNA), até o aparelho cardiovascular, para reduzir a PA. Segundo Spyer (1990), após um aumento súbito de PA, a ativação do barorreflexo promove uma elevação da atividade parassimpática ao coração e uma diminuição da atividade simpática, tanto para os vasos de resistência, quanto para o coração, resultando em bradicardia, redução da contratilidade miocárdica, redução da RVP e conseqüentemente, redução do DC e da PA. Entretanto, quando ocorre redução da PA, o decréscimo na descarga aferente barorreceptora promove alterações no SNA exatamente opostas às descritas na situação anterior. Dessa forma, o barorreflexo é responsável pelo controle da PA e da FC, promovendo um *feedback* negativo, batimento a batimento, minimizando as flutuações da PA e suas conseqüências (BROWN, 1980; MICHELINE, 1989).

O barorreflexo não se manifesta apenas no controle autônomo imediato do cronotropismo cardíaco. Exibe também influência sobre outros eventos reguladores que, conjuntamente, correspondem aos mecanismos neurohumorais mantenedores da PA e do volume circulante efetivo (VASQUEZ *et al.*, 1997; HASSER; MOFFITT, 2001).

1.2.2 Reflexo Bezold-Jarisch

O reflexo Bezold-Jarisch (reflexo B-J) é outro reflexo cardiovascular importante na regulação da PA e se caracteriza por uma tríade de respostas cardiorrespiratórias (apnéia, bradicardia e hipotensão) promovidas pela injeção endovenosa de alcalóides do *Veratrum* em animais de experimentação. A observação foi reportada, primeiramente, por Von Bezold e Hirt em 1867 e posteriormente, entre 1938 a 1940, confirmada por Jarish. De acordo com Aviado e Aviado (2001), a tríade de respostas é mediada por núcleos localizados no tronco cerebral responsáveis pelo controle da respiração, FC e tônus vasomotor, a partir de informações transmitidas através de aferentes vagais cardíacos.

Receptores deste reflexo podem ser encontrados em diferentes estruturas da região cardiopulmonar tais como: átrios, ventrículos, vasos e parênquima pulmonar. Em condições basais, estes receptores são silenciosos ou apresentam descargas irregulares. De acordo com Donald; Shepherd (1978), quando, experimentalmente, a pressão atrial ou ventricular é aumentada por expansão de volume ou por obstrução ao fluxo sanguíneo, observa-se aumento na atividade dos receptores que se correlaciona ao incremento da pressão diastólica final (PDF), em átrios e ventrículos. Tais receptores são considerados receptores de baixa pressão, sendo mais sensíveis às mudanças de pressão diastólica do ventrículo esquerdo, em contraste com os barorreceptores aórticos e carotídeos que são receptores de alta pressão. Os receptores sensoriais do reflexo B-J constituem-se de terminações quimio-sensitivas, sendo assim, facilmente estimulados quimicamente por injeções de 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou fenilbiguanida (FBG) (MEYRELLES *et al.*, 1994; MARK; MANCIA, 1994).

A ativação do reflexo B-J com FBG envolve ativação de neurônios no NTS e na região depressora (CVLM), com subsequente inibição de neurônios pressores no RVLM. Em relação ao componente parassimpático excitatório (bradicardia) do reflexo B-J, a participação

do NA no controle cardio-vagal tem sido amplamente confirmada (THOMPSON *et al.*, 1987; MASSARI *et al.*, 1995; BRANDÃO, 2000).

1.2.3 Quimiorreflexo

O quimiorreflexo também é um reflexo cardiovascular que faz parte da primeira linha de controle da PA. Os quimiorreceptores arteriais periféricos (células quimiossensíveis) estão localizados no corpúsculo carotídeo encontrado bilateralmente na bifurcação carotídea. Estes corpúsculos recebem irrigação de uma pequena artéria originada na porção interna desta bifurcação, permitindo assim, seu íntimo e contínuo contato com o sangue arterial. Podem-se encontrar dois tipos de células quimiossensíveis: células do tipo I ou glomus e células do tipo II ou células de sustentação. De acordo com López-Barneo *et al.* (1993), as células do tipo I são mais numerosas no corpúsculo carotídeo e são responsáveis pela quimiotransdução. Tais células têm grânulos citoplasmáticos que, contendo catecolaminas, secretam dopamina e outros possíveis neurotransmissores em resposta a alterações da composição dos fluidos corporais e, além disso, estabelecem, morfológicamente, sinapses com terminações aferentes do nervo do seio carotídeo. Frente a alterações na $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ ou pH, essas células são excitadas, liberando um neurotransmissor que irá estimular as terminações do nervo do seio carotídeo, responsável pela transmissão de sinais nervosos para o SNC (GONZÁLEZ *et al.*, 1992).

Além disso, a ativação dos quimiorreceptores periféricos (QP) promove ajustes respiratórios caracterizados por aumento no volume corrente (V_c), na frequência respiratória (FR) e no volume-minuto (V_{min}), exercendo, assim, um importante papel no controle reflexo da ventilação (DALY *et al.*, 1965). Para estimular o quimiorreflexo, utiliza-se a injeção i.v. de cianeto de potássio (KCN) e, apesar desta substância inibir o sistema citocromo e reduzir a corrente de efluxo de K^+ , promovendo a despolarização da célula glômica à semelhança da hipóxia aguda, interfere também na atividade de aproximadamente 40

outras enzimas, modificando outros processos celulares (PEARS; O'DONNELL, 1990; FRANCHINI; KRIEGER, 1999). Observam-se respostas reflexas traduzidas por hipertensão (descarga simpática), bradicardia (ativação parassimpática), taquipnéia e distúrbio comportamental (BISCOE; DUCHEN, 1990; HAIBARA, *et al.*, 1995).

Haibara *et al.* (2002) têm mostrado, através de seus estudos, que a estimulação do quimiorreflexo periféricamente com KCN em ratos não anestesiados, promove respostas pressora e bradicárdica independentes, caracterizando-o como um reflexo cardiovascular excitatório. Assim, os QP exercem um papel fundamental na manutenção da composição química do sangue em níveis ideais e no controle da pressão de perfusão sanguínea mantendo adequada perfusão tecidual, através de ajustes ventilatórios e cardiovasculares. Além das respostas cardiorrespiratórias, descritas anteriormente, a estimulação dos corpos carotídeos produz também alterações comportamentais autonômicas (defesa, piloereção, midríase) em animais acordados. Este fato demonstra que áreas de defesa também são ativadas por estimulação do quimiorreflexo (LANFRANCHI; SOMERS, 2002).

Pelo exposto, pode-se notar a importância dos reflexos cardiovasculares na regulação da PA. Entretanto, poucos são os estudos que tenham avaliado a função destes mecanismos reflexos neurais na epilepsia experimental e clínica, bem como avaliado a sua relação com a SUDEP. Portanto, o presente estudo é justificado por ser a epilepsia uma doença de distribuição universal, frequente, com consequências psicossociais e morbimortalidade importantes e, pela escassez, na literatura, de pesquisas experimentais referentes ao sistema cardiovascular e respiratório e sua relação com a SUDEP.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações cardiorrespiratórias em ratos submetidos à convulsão por eletrochoque.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as respostas cardiovasculares (PAM, PAS, PAD e FC) aos 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque;
- Avaliar as respostas cardiovasculares (PAM e FC) promovidas pela indução de 2 aplicações do eletrochoque, com um intervalo de 24 h entre estas aplicações;
- Avaliar os componentes autonômicos (simpático e parassimpático) após 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque;
- Avaliar as alterações da PAM após os bloqueios autonômicos com atenolol, metil-atropina e bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina;
- Avaliar a ocorrência de apnéia no período ictal e pós-ictal imediato;
- Avaliar as respostas respiratórias (V_C , FR, V_{min}) aos 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque;
- Avaliar a variabilidade da PAM e FC no período ictal (1º minuto após à indução da convulsão por eletrochoque);
- Avaliar a atividade reflexa à estimulação com KCN (avaliação quimiorreflexa) aos 5, 10, 20 e 30 minutos após a indução da convulsão por eletrochoque;
- Avaliar a atividade reflexa à estimulação com FBG (avaliação do reflexo B-J) aos 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque;

- Avaliar a atividade reflexa à estimulação de fenilefrina e nitroprussiato de sódio (avaliação barorreflexa) em 1 grupo de animais submetidos à convulsão por eletrochoque e à avaliação barorreflexa com fenilefrina controle e aos 2 e 5 minutos e nitroprussiato de sódio controle e aos 10 e 15 minutos e, em outro grupo de animais submetidos à convulsão por eletrochoque e à avaliação barorreflexa com nitroprussiato de sódio controle e aos 2 e 5 minutos e fenilefrina controle e aos 10 e 15 minutos pós-eletrochoque;
- Avaliar as respostas cardiovasculares promovidas pela convulsão induzida por eletrochoque em animais submetidos ao bloqueio adrenérgico e DSA.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 EXPERIMENTOS

Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Hipertensão Experimental e de Regulação Central da Pressão Arterial do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PPGCF) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

3.2 AMOSTRA

Os experimentos foram conduzidos com 113 ratos *Wistar*, adultos, pesando entre 250-350g. Os animais foram fornecidos pelo Biotério do PPGCF da UFES e, mantidos em gaiolas de polipropileno com controle de claro/escuro (12/12h) e temperatura (20-22°C), tendo livre acesso à água e à alimentação (Ração balanceada - Probiotério Primor S/A, São Paulo). Todos os experimentos foram realizados segundo as diretrizes da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE) e do Conselho Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e executados de acordo com os princípios Éticos da Experimentação Animal adotados pelo Comitê de Ética no uso de Animais (CEUA-UFES). O protocolo desta pesquisa foi aprovado em reunião ordinária deste Comitê no dia 17/08/2009.

3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS:

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em condições assépticas.

3.3.1 Implante dos Eletrodos para o Eletrochoque

Todos os animais foram submetidos à cirurgia para implante dos eletrodos utilizados para indução da crise convulsiva. Sob anestesia geral com hidrato de cloral (400mg/100g de peso corporal i.p.) foi feito, inicialmente, um pequeno orifício em cada orelha do animal para permitir o implante dos eletrodos, os quais foram confeccionados com fio de aço inoxidável. Após serem introduzidos nestes orifícios, os eletrodos foram torcidos ao redor do seu próprio eixo para permitir uma melhor fixação, bem como o contato com o tecido da orelha. Após o implante dos eletrodos os animais foram alocados em gaiolas individuais por 24h para recuperação. Passado este período, todos os animais, exceto aqueles pertencentes ao protocolo de registro respiratório, foram submetidos à cirurgia para cateterização dos vasos femorais (artéria e veia). O intervalo de tempo (24h) entre as cirurgias foi determinado para diminuir o estresse cirúrgico do animal, uma vez que estes foram submetidos a duas cirurgias consecutivas (implante do eletrodo e implante dos cateteres femorais). A figura 1 mostra os eletrodos utilizados no presente estudo.

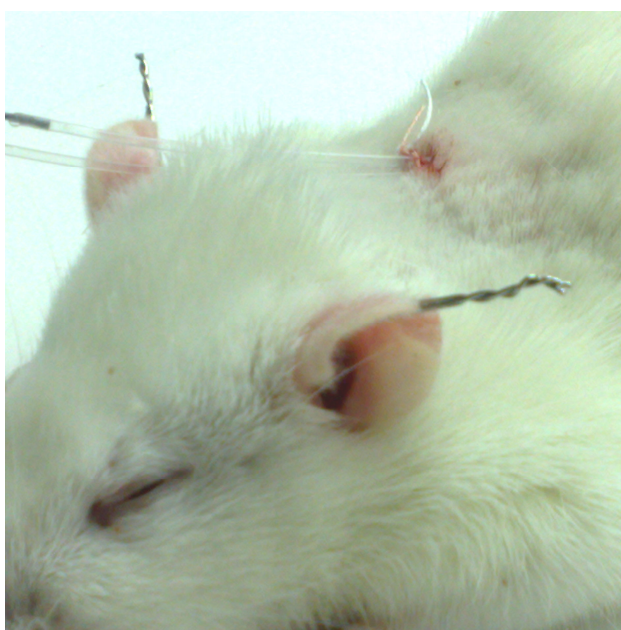


FIGURA 1 – Eletrodos auriculares

3.3.2 Cateterização dos Vasos

Após a anestesia geral com hidrato de cloral (400mg/100g de peso corporal i.p.) os animais foram submetidos à cirurgia para cateterização dos vasos femorais (artéria e veia). Inicialmente, foi realizada a tricotomia da superfície da região da pata esquerda, na sua porção ventral correspondente aos vasos femorais e região cervical dorsal interescapular. A seguir os animais foram fixados à mesa cirúrgica na posição supina e uma incisão de aproximadamente 2 cm em seu maior diâmetro foi feita para exposição do plexo femoral para permitir o posterior isolamento dos vasos femorais. Foram utilizados cateteres de polietileno PE-10 (Sims Portex LTD, Kent, Inglaterra) previamente unidos a cateteres de polietileno PE-50 (CPL Medicals, São Paulo, Brasil) tendo o seu comprimento ajustado de acordo com o tamanho de cada animal. Estes cateteres foram inseridos na aorta abdominal, através da artéria femoral para permitir os registros de PA e na veia cava inferior, através da veia femoral para administração de drogas i.v. Antes de serem implantados, os cateteres foram preenchidos com solução fisiológica e devidamente obstruídos com pinos de metal. Após o implante, os cateteres foram exteriorizados no dorso do animal, através de um trocáter, para permitir os registros de PA em animais não-anestesiados e com livre movimentação. Estes procedimentos foram realizados no dia anterior ao período de registros, para permitir a recuperação do animal. Os animais foram mantidos em gaiolas individualizadas com livre acesso à água e à ração durante todo o período pós-operatório e de registros.

3.4 REGISTROS HEMODINÂMICOS

Para os registros hemodinâmicos, o animal teve o cateter arterial previamente heparinizado (Liquemine, Roche, Rio de Janeiro, Brasil), (1:20) para evitar a formação de coágulos. Para os registros de Pressão arterial pulsátil (PAP), PAM e FC o cateter arterial foi

conectado a um transdutor de pressão (MLT0210 Teaching Force Transducer – ADInstruments Transducers), e este por sua vez, conectado ao sistema computadorizado para aquisição de dados biológicos (ADInstruments Bridge Amp Power Lab/400, Austrália). A frequência de amostragem utilizada foi de 200 Hz.

Os sinais de FC foram obtidos a partir dos sinais de PA pulsáteis. Os experimentos foram iniciados após um período de quinze minutos de adaptação do animal ao laboratório. A pressão pulsátil (sistólica e diastólica), PAM e FC foram registradas simultaneamente. Todos os registros foram realizados em animais não-anestesiados.

3.5 INDUÇÃO DA CONVULSÃO

Para a indução da convulsão foi utilizado um estimulador de corrente confeccionado para ser utilizado especificamente neste estudo. Este consistiu de um transformador de corrente elétrica (500 V), preparado para liberar a corrente elétrica necessária para indução da convulsão e de fios de condução com presilhas (jacarés) em suas extremidades para fixação aos eletrodos auriculares (Figura 2). Uma vez conectado aos eletrodos, previamente implantados nos animais, este estimulador promovia a liberação de uma corrente de 25mA e uma frequência de 50 Hz. A duração do estímulo foi de 2 segundos. Imediatamente após a estimulação, os animais apresentaram uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada caracterizada por uma fase tônica onde se observou uma extensão dos membros do animal posteriormente (180° em relação ao plano do eixo corporal do animal) por aproximadamente 10 a 15 segundos (ALTAR *et al.*, 2004), seguida por uma fase clônica caracterizada por movimentos vibratórios clônicos. A duração da convulsão foi determinada a partir do início da contração tônica até os últimos movimentos clônicos observados (ERAKOVIC *et al.*, 2001) e, neste estudo, foi de aproximadamente 30 segundos.

Aqueles que não apresentaram este padrão de crise não foram incluídos nos protocolos experimentais. Para a aplicação do estímulo foi utilizado um cronômetro digital.

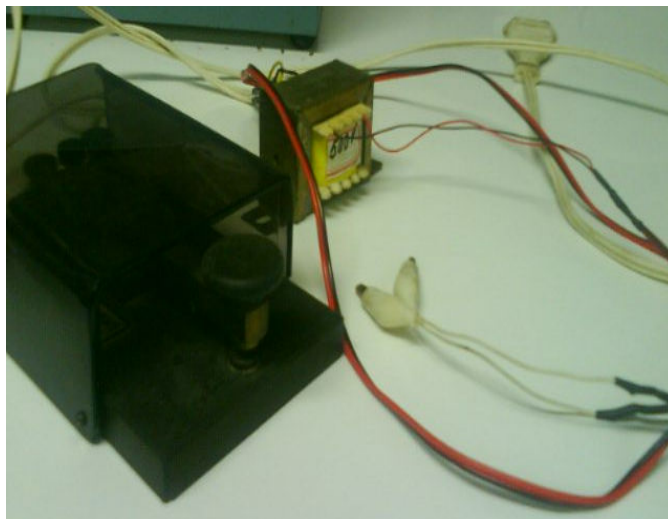


FIGURA 2 – Estimulador de corrente elétrica

3.6 MENSURAÇÕES EXPERIMENTAIS

3.6.1 Respostas Cardiovasculares Promovidas pela Indução da Convulsão por Eletrochoque

Participaram deste grupo 8 animais escolhidos randomicamente e alocados em gaiolas individuais após o implante dos eletrodos (48h antes dos registros) e dos cateteres dos vasos femorais (24h antes dos registros).

Após a adaptação do animal ao laboratório, os cateteres femorais foram acoplados ao sistema para aquisição de dados biológicos e um registro de 15 minutos foi feito para obter a PAM e FC controles deste animal. Feito este registro, os cateteres foram desconectados e o animal foi submetido à convulsão por eletrochoque através da conexão do estimulador de corrente aos eletrodos auriculares. Após a crise

convulsiva tônico-clônica generalizada, os cateteres femorais foram rapidamente (aproximadamente 20 segundos) conectados ao sistema e o registro foi reiniciado. Foram obtidos os registros de PAM e FC nos períodos ictal (0,3 minutos), pós-ictal imediato (2 minutos) e pós-ictal propriamente dito (5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos) após à indução da convulsão por eletrochoque.

3.6.2 Respostas Cardiovasculares promovidas pela Indução da Segunda Convulsão Por Eletrochoque

Neste experimento, um grupo de 8 animais foi submetido a uma única convulsão por eletrochoque, enquanto que um outro grupo, com o mesmo número de animais, foi submetido a 2 convulsões consecutivas induzidas com intervalo de 24h entre elas. O objetivo deste protocolo foi a mensuração da PAM e FC 24h após a primeira convulsão tônico-clônica generalizada. Para tanto, o mesmo protocolo acima descrito foi utilizado, ou seja, após à adaptação do animal ao laboratório, um registro de 15 minutos foi feito para obter a PAM e FC controles. Feito este registro, o animal foi submetido à convulsão por eletrochoque através da conexão do estimulador de corrente aos eletrodos auriculares. Após à indução da crise convulsiva tônico-clônica generalizada, os cateteres femorais do animal foram rapidamente (aproximadamente 20 segundos) conectados ao sistema e o registro foi reiniciado. Foram medidas a PAM e a FC nos seguintes momentos: 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão pelo eletrochoque.

3.6.3 Respostas Respiratórias promovidas pela Indução da Convulsão por Eletrochoque

Foi realizada a avaliação da respiração (V_C , FR e V_{min}) antes e após à indução da convulsão em 9 animais, através da técnica de

registro pletismográfico de corpo inteiro, descrita anteriormente por Malan (1973).

3.6.3.1 Registro Pletismográfico de Corpo Inteiro

Para os registros pletismográficos de corpo inteiro, o animal foi colocado em uma câmara acrílica (Figura 3), transparente, hermeticamente fechada, com volume de 2.095 mL.



FIGURA 3 – Câmara pletismográfica de corpo inteiro

Esta câmara foi conectada a um transdutor de alta sensibilidade (modelo 270 – medical group HEWLETT PACKARD RANGE 4002O 1734 AO2988) o qual foi conectado a um polígrafo (HEWLETT PACKARD 7754B SYSTEM de quatro canais) acoplado a um sistema computadorizado de aquisição de dados biológicos (BIOPAC), para permitir os registros das variações de volumes ventilatórios dentro da câmara, bem como da FR. A calibração de volumes no interior da câmara sem o animal foi feita através de uma seringa com volume de 1

mL conectada à câmara pletismográfica. Através de um tubo rígido, injeções de 0,1 e 0,2 mL de ar foram feitas com o objetivo de se obter elevações de pressão dentro da câmara, similares às aquelas observadas durante a ventilação normal do rato, as quais foram utilizadas nos cálculos dos volumes respiratórios.

No início do período de registros, os animais foram mantidos dentro da câmara por 15 a 20 minutos com a tampa aberta para permitir a sua adaptação. A seguir foram realizados 4 períodos de registros por animal, sendo que cada um teve a duração de 5 minutos. Entre estes períodos a câmara foi aberta e assim permaneceu por 1 minuto para permitir a renovação do ar da câmara.

O método de pletismografia de corpo inteiro está baseado na Lei dos Gases; $P.V = n.r.T$, onde o produto da pressão (P) e do volume (V) é igual ao produto do número de moléculas (n), constante dos gases (r) e temperatura (T) (MALAN, 1973). O princípio do método desta técnica baseia-se na variação de temperatura do ar expirado pelo animal a cada ciclo respiratório. Considerando-se um sistema fechado isovolumétrico, bem como as constâncias das variáveis n e r durante todo o período de registro, as variações de temperatura na câmara promovem alterações na pressão do ar dentro da câmara, o qual é detectado pelo transdutor de alta sensibilidade. As variações de temperatura são observadas porque a temperatura do ar nos pulmões do animal (38°C) é maior do que o ar que se encontra na câmara (25°C). Assim, a cada ciclo respiratório, um volume de ar (V_C) é exalado na câmara causando elevações correspondentes na pressão do ar na câmara. Estas alterações de pressão são detectadas pelo transdutor e enviadas ao sistema de aquisição de dados computadorizado, para ser registrado e armazenado para posterior análise. Assim, de forma mais resumida, as variações de pressão na câmara são proporcionais às do V_C do animal, podendo então ser mensurado a partir dos registros efetuados. Além destes, podem também ser quantificada a FR e a ventilação pulmonar.

Para as análises dos dados não foi utilizado o primeiro período de registro, uma vez que neste período o animal encontra-se em fase de adaptação à câmara (MAUAD *et al.*, 1992).

3.6.3.2 Cálculos dos Valores Ventilatórios

Para a quantificação dos volumes respiratórios, vários parâmetros foram considerados, de acordo com a seguinte equação:

$$V_c = VK \cdot \frac{\Delta PT}{\Delta PK} \cdot \frac{T^{\circ}C}{T^{\circ}a} \cdot \frac{Pb - PcH_2O}{(Pb - PcH_2O) - \frac{T^{\circ}c \cdot (Pb - PLH_2O)}{T^{\circ}L}}$$

Onde:

V_c = Volume de ar corrente (unidade = mL);

VK = Volume de ar injetado na câmara através da seringa de calibração (0,1; 0,2 mL; etc...);

ΔPT = Variação de pressão dentro da câmara, na presença do animal. Este valor é obtido a partir dos registros gráficos e corresponde a um valor em centímetros de uma inspiração ou expiração. Para determinação deste, selecionou-se um segmento do registro onde o animal encontrava-se em repouso e foi feita a média aritmética de aproximadamente 10 inspirações ou expirações com o auxílio de uma régua milimetrada;

ΔPK = É a variação de pressão dentro da câmara, sem o animal, causada pela injeção de um volume conhecido de ar na câmara, por ocasião da calibração do sistema. É um valor em centímetros obtido nos registros gráficos;

$T^{\circ}\text{C}$ = Temperatura da câmara em K obtida no momento do registro, após a adaptação do animal. Para isto, foi colocado um termômetro na parede interna da câmara;

T_a = Temperatura ambiente em K, observada por um termômetro localizado nas proximidades de onde foram feitos os registros;

T_L = Temperatura do pulmão do animal em K (311 K) (BARTTLET, 1971);

P_b = Pressão barométrica (unidade = TORR);

$P_{\text{CH}_2\text{O}}$ = Pressão de vapor de água na câmara determinada em tabela a partir da $T(^{\circ}\text{C})$ da câmara (unidade = TORR);

$P_{\text{LH}_2\text{O}}$ = Pressão de vapor de água dos pulmões do animal determinada a partir da $T(^{\circ}\text{C})$ dos pulmões (unidade = TORR).

3.6.3.3 Fator de Correção

Após a obtenção do V_c pelos cálculos descritos acima, foi feita uma correção para desconsiderar o espaço físico ocupado pelo animal dentro da câmara, no momento do registro.

O fator de correção foi utilizado para que outras variáveis não pudessem interferir e desta forma alterar os valores, como por exemplo, o peso dos animais.

Onde:

$$\text{Fator de Correção} = \frac{V_c - V_{\text{rato}}}{V_c}$$

$$\text{VOLUME CORRENTE CORRIGIDO} = \text{Fator de Correção} \cdot V_c$$

VC = Volume da câmara sem o animal (unidade = mL).

Vrato = peso do animal (unidade = g).

3.6.3.4 Outras Variáveis Ventilatórias Estudadas

- FR: Calculada a partir dos registros ventilatórios e expressa em ciclos por minuto (cpm). Para a sua quantificação foi selecionado um período de registro de 10 segundos, onde foram contados os ciclos respiratórios. Este valor foi multiplicado por 6 para obter-se a quantidade de ciclos por minuto.
- Ventilação Pulmonar (VP): Calculada pelo produto entre o V_C corrigido e a FR. Os dados foram normalizados por kg de rato.

3.6.3.5 Registros Respiratórios

Foram utilizados 9 animais neste protocolo experimental, que foram submetidos apenas à cirurgia para implante dos eletrodos 24h antes dos registros. No dia dos experimentos, após um período de aproximadamente 15 a 20 minutos para a adaptação do animal à câmara pletismográfica, foram iniciados os registros. Previamente à indução da crise convulsiva pelo eletrochoque, foram realizados 4 períodos de registros por animal, com duração de 5 minutos cada. Entre estes períodos a câmara foi aberta e assim permaneceu por 1 minuto para permitir a renovação do ar da câmara. O último período de registro (imediatamente antes da indução da convulsão) foi utilizado para o cálculo das variáveis respiratórias. Neste momento, os animais foram retirados da câmara e submetidos à convulsão por eletrochoque. Logo após a crise convulsiva (aproximadamente 20 segundos) os animais foram introduzidos novamente na câmara e os registros foram realizados nos seguintes momentos: 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão. Entre todos estes períodos a

câmara foi aberta e assim permaneceu por 1 minuto para permitir a renovação do ar em seu interior.

3.6.4 Avaliação dos Componentes Autonômicos após à Indução da Convulsão por Eletrochoque

O bloqueio autonômico foi realizado com a finalidade de se avaliar os efeitos da indução da convulsão pelo eletrochoque sobre os componentes simpático e parassimpático, bem como auxiliar no entendimento das alterações cardiovasculares observadas. Considerando-se que, estas alterações, principalmente na FC, ocorriam mais intensamente nos 30 minutos subsequentes à indução da convulsão, a avaliação destes componentes foi feita de forma isolada. Sob prévio bloqueio dos adrenoceptores β_1 com atenolol, avaliamos as variações de FC que denotavam as alterações do componente parassimpático. Em outro grupo de animais, sob prévio bloqueio dos colinoceptores muscarínicos com metil-atropina avaliamos as alterações do componente simpático. Por fim, para se avaliar a participação de outros possíveis mecanismos, como por exemplo, os humorais nas respostas após à indução da convulsão, foi feito um grupo de animais com o bloqueio prévio e simultâneo com atenolol e metil-atropina. Outros detalhes destes protocolos serão descritos a seguir.

Após a cirurgia para implante dos eletrodos (48h) e dos cateteres nos vasos femorais (24h), com os animais acordados e adaptados à sala de registros, a avaliação da atividade autonômica foi realizada.

3.6.4.1 Avaliação do Componente Parassimpático

Inicialmente, foi feito o registro dos valores de FC basal, 15 minutos após o início dos experimentos, em um grupo de 6 animais. A seguir, foi feita a administração do antagonista dos adrenoceptores β_1 ,

atenolol (2 mg/kg/mL, i.v.). Decorridos 15 minutos, os valores de FC foram quantificados, o animal foi desconectado do sistema de registros e submetido à convulsão por eletrochoque. A seguir, o animal foi imediatamente reconectado ao sistema de aquisição de dados (aproximadamente 20 segundos após à indução da crise convulsiva) e a FC foi mensurada nos seguintes momentos: 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da convulsão pelo eletrochoque.

3.6.4.2 Avaliação do Componente Simpático

Para esta avaliação um grupo distinto de animais (n=6) foi submetido ao mesmo protocolo descrito no ítem anterior, exceto que neste grupo foi realizado o bloqueio dos colinoceptores muscarínicos com metil-atropina (2 mg/kg/mL i.v.).

3.6.4.3 Avaliação de Outros Componentes Neurohumorais

Por fim, em um terceiro grupo de animais (n=6) foi realizado o bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina previamente à indução da convulsão. Como descrito acima, após um período de registro inicial de 15 minutos foi realizada inicialmente a injeção de atenolol (2 mg/kg/mL, i.v.) e aguardado mais 15 minutos para permitir o bloqueio dos receptores. A seguir, a FC foi mensurada e realizada a injeção de metil-atropina (2 mg/kg/mL, i.v.). Após ser aguardado mais um período de 15 minutos para o bloqueio dos receptores, a FC foi novamente mensurada. O animal foi então desconectado do sistema de registros e submetido à convulsão por eletrochoque. Imediatamente após à indução da convulsão, este foi reconectado ao sistema de aquisição de dados. Por fim, a FC foi mensurada nos seguintes momentos: 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos após o eletrochoque.

3.6.4.4 Avaliação da Efetividade dos Bloqueios

Foi avaliada a efetividade dos bloqueios autonômicos em um grupo de animais (n=6) bloqueados simultaneamente com atenolol e metil-atropina (bloqueio duplo), utilizando fenilefrina (0,05 mg/mL) e nitroprussiato de sódio (1 mg/mL) antes e após o bloqueio. Os deltas de bradicardia e taquicardia foram registrados e, a partir daí, calculada a porcentagem de efetividade dos bloqueios dos receptores.

3.6.5 Avaliação da Variabilidade da PAM e FC no Período Ictal

Foi avaliada a variabilidade da PAM e FC de 9 animais submetidos à convulsão por eletrochoque (grupo controle) e dos 18 animais pertencentes ao protocolo da avaliação dos componentes autonômicos (grupo atenolol, grupo metil-atropina e grupo bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina) com 6 animais em cada grupo. O índice de variabilidade foi calculado através do desvio padrão da média dos valores de PAM e FC. Para tanto, foi selecionado em cada animal um período de 1 minuto imediatamente antes da indução da convulsão e o 1º minuto após à indução desta. A seguir, através do software de registro CHART 5 do Sistema de Registro POWERLAB, foi feito o cálculo do desvio padrão de cada período e de cada animal.

3.6.6 Avaliação dos Reflexos Cardiovasculares

3.6.6.1 Estimulação do Quimiorreflexo

A estimulação do quimiorreflexo foi realizada em 9 animais antes e após (1; 5; 10; 20 e 30 minutos) à indução da convulsão por eletrochoque. A resposta quimiorreflexa periférica foi testada através da administração de KCN na dose de 40 µg/0,05 mL/rato (i.v). O Cianeto é descrito na literatura como um potente ativador do

quimiorreflexo, inibindo a respiração celular através da inibição da enzima citocromo oxidase, a qual está envolvida na utilização do oxigênio pela mitocôndria durante a respiração da célula (BISCOE; DUCHEN, 1990; FRANCHINI *et al.*, 1997).

Foi obedecido um período de 15 minutos para adaptação do animal ao laboratório. Em seguida, o animal foi submetido à estimulação do quimiorreflexo (controle). Após 10 minutos o animal foi submetido à convulsão por eletrochoque e rapidamente reconectado ao sistema de registro. A estimulação quimiorreflexa foi realizada nos momentos 1, 5, 10, 20 e 30 minutos após à indução da convulsão, descritos acima.

3.6.6.2 Estimulação do Reflexo Bezold-Jarisch

O reflexo B-J foi ativado quimicamente através da injeção de FBG, um agonista dos receptores 5-HT₃, na dose de 12 µg/Kg i.v. A FBG é uma que droga estimula quimicamente os receptores 5-HT₃ localizados nas paredes das câmaras cardíacas e vasos pulmonares (BROWN, 1980; MARK, 1983).

Foi esperado 15 minutos para adaptação do animal ao laboratório e a seguir o reflexo B-J foi estimulado (controle). Após 10 minutos o animal foi submetido à convulsão por eletrochoque e rapidamente reconectado ao sistema de registro. A estimulação pós-eletrochoque foi realizada nos seguintes momentos: 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos. Foram utilizados 10 animais neste protocolo.

3.6.6.3 Estimulação do Barorreflexo

Foi utilizado o método de infusão contínua de drogas vasoativas para a estimulação do barorreflexo. Este método consiste em uma infusão através de bomba de infusão (Insight Pesquisa e Ensino, Modelo 311, Brasil) de Fenilefrina (Hidrocloridrato de fenilefrina –

Sigma, EUA) na dose de 0,05 mg/mL e Nitroprussiato de Sódio (Nipride – Roche, Brasil) na dose de 1,0 mg/mL. O fluxo da bomba de infusão foi ajustado em 50 µg/mL/min, o qual foi mantido até a obtenção de elevação ou diminuição da PAM de 50 mmHg em relação à linha basal de PAM do animal.

Para permitir a avaliação barorreflexa, através de drogas vasoconstrictoras (fenilefrina) e vasodilatadores (nitroprussiato), no mesmo período após à indução da convulsão foram utilizados neste protocolo 2 grupos distintos com 8 animais cada: grupo Controle-Fenilefrina-Nitroprussiato (C-F-N) e grupo Controle-Nitroprussiato-Fenilefrina (C-N-F).

No primeiro grupo (C-F-N), após um período de 15 minutos para adaptação do animal ao laboratório, foi feita a estimulação do barorreflexo com a fenilefrina e, após 10 minutos, com o nitroprussiato (curvas controles). A seguir, o animal foi desconectado do sistema de aquisição de dados e submetido à convulsão por eletrochoque. Cerca de 20 segundos depois, o registro foi reiniciado da seguinte forma: a fenilefrina foi infundida aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão, sendo obtidas 2 curvas. O nitroprussiato de sódio, por sua vez, foi infundido aos 10 e 15 minutos pós-eletrochoque, obtendo-se as últimas 2 curvas.

No segundo grupo (C-N-F), as mesmas curvas controles foram obtidas (nitroprussiato e fenilefrina), porém, aos 2 e 5 minutos pós-eletrochoque foi infundido o nitroprussiato de sódio e aos 10 e 15 minutos pós-eletrochoque foi infundida a fenilefrina. Assim, foram obtidas 2 curvas controles antes da indução da convulsão (fenilefrina e nitroprussiato de sódio) e 4 curvas após à indução da convulsão (2 iniciais – aos 2 e 5 minutos – fenilefrina ou nitroprussiato dependendo do grupo e aos 10 e 15 minutos – fenilefrina ou nitroprussiato dependendo do grupo). É importante considerar que a velocidade de infusão foi a mesma antes e após à indução da convulsão.

Para permitir a análise da função barorreflexa e elaboração gráfica desta análise, foram obtidas as respostas bradicárdicas reflexas em resposta ao aumento da PAM a cada 10 mmHg, bem como as

respostas taquicárdicas reflexas em resposta a diminuições da PAM a cada 10 mmHg. Os valores de PAM e FC foram utilizados para calcular separadamente o ganho (slope) do barorreflexo para os valores de taquicardia e bradicardia em resposta a administração de drogas vasodilatadoras e vasoconstrictoras, respectivamente.

3.6.6.4 Avaliação do Papel dos Barorreceptores Aórticos e Carotídeos nas Respostas Cardiovasculares Induzidas Pela Convulsão Por Eletrochoque

A avaliação dos barorreceptores aórticos e carotídeos foi feita em 2 grupos distintos de animais. O primeiro deles (n=6) foi submetido à DSA e o outro (n=6) ao bloqueio adrenérgico periférico simultâneo com atenolol (antagonista β_1 -adrenérgico) e prazosin (antagonista α_1 -adrenérgico).

A DSA consiste na remoção cirúrgica dos barorreceptores aórticos e carotídeos e foi realizada de acordo com a técnica descrita por Krieger (1964). Para tanto, os animais foram anestesiados com Hidrato de Cloral 10% (i.p.) e fixado à mesa cirúrgica na posição supina. Inicialmente, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm na linha média do pescoço, expondo-se os músculos que cobrem a traquéia e a região da bifurcação carotídea. Após a ressecção do músculo esternohióideo, o nervo vago, o nervo laríngeo superior e o tronco simpático cervical foram isolados e cuidadosamente separados da artéria carótida comum. A desnervação aórtica foi feita pela secção do nervo laríngeo superior, proximal ao nervo vago, e pela secção do tronco simpático caudal ao gânglio cervical superior, com remoção deste inclusive. Em seguida, para a realização da desnervação carotídea, as bifurcações carotídeas foram isoladas e cuidadosamente dissecadas para a secção do nervo carotídeo. Além disso, as bifurcações foram levemente banhadas com solução de Fenol a 10% em etanol. Estes procedimentos foram feitos bilateralmente. Ao final deste procedimento, ainda sob anestesia, as artéria e veia femoral

foram cateterizadas, bem como a colocação dos eletrodos auriculares para indução da convulsão. No dia seguinte, ao iniciarmos o período de registros, um período de 10 minutos para a adaptação do animal à sala de registro foi aguardado. A seguir, a eficácia da DSA foi avaliada através da bradicardia reflexa à injeção de fenilefrina (1 µg/0,05 mL, i.v.). Apenas os animais que apresentaram bradicardia inferior a 20 bpm foram considerados completamente desnervados (JACOB *et al.*, 1989; MACHADO, 1990). Após mais um período de 10 min. foi induzida a convulsão por eletrochoque e as alterações de PAM e FC foram registradas aos 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos pós-eletrochoque.

No outro grupo de animais, no dia anterior ao período de registros e sob a anestesia com Hidrato de Cloral 10% (i.p.), foram feitas a cateterização da artéria e veia femoral e o implante dos eletrodos auriculares. No período de registros, inicialmente foram aguardados 10 min. para a adaptação do animal e a seguir foi feita a injeção dos bloqueadores adrenérgicos atenolol (2 mg/kg, i.v.) e prazosin (1 mg/kg, i.v.). Após um outro período de 15 minutos para permitir o bloqueio dos receptores, foi aguardado. A seguir, a indução da convulsão por eletrochoque foi realizada e as alterações de PAM e FC registradas nos mesmos períodos de tempo pós-eletrochoque descrito acima.

Finalmente, terminados todos os experimentos, os animais foram sacrificados com injeção de uma dose letal de thiopental (80 mg/kg, i.v.), descartados em sacos plásticos próprios e depositados em um freezer específico do PPGCF para posterior incineração.

3.7 DROGAS E SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

- Cianeto de Potássio (KCN) (Sigma, St. Louis, EUA);
- Nitroprussiato de Sódio (Nipride, Roche, Brasil);
- Fenilefrina (Hidrocloridrato de Fenilefrina, Sigma, St. Louis, EUA);
- Fenilbiguanida (FBG) (Sigma, St. Louis, EUA);

- Atenolol (Sigma, St. Louis, EUA);
- Metil-Atropina (Sigma, St. Louis, EUA);
- Heparina (Liquemine, Roche, RJ, Brasil);
- Hidrato de Cloral (Sigma);
- Solução Fisiológica (Salina, 0,9%).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E DESCRIÇÃO DOS DADOS

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi realizada através do método de Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas com *pos hoc* de Tukey/Kramer ou *pos hoc* de Dunnet, conforme o protocolo experimental. Além destes, foram utilizados o teste *t* Student pareado e não-pareado, conforme o protocolo experimental realizado. As significâncias estatísticas foram consideradas significantes para $p < 0,05$. Foi utilizado o programa GB-Stat v6.5 para análise estatística e o programa Origin para a apresentação gráfica dos resultados obtidos.

4 RESULTADOS

4.1 RESPOSTAS CARDIOVASCULARES PROMOVIDAS PELA INDUÇÃO DA CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

A figura 4 mostra os valores de PAP, PAM e FC antes e no período de 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque. Observamos, inicialmente, que o eletrochoque e a crise convulsiva promoveram significativas alterações cardiovasculares, caracterizadas por uma elevação da PAM imediatamente após à indução da convulsão acompanhada por uma diminuição da FC.

Na figura 5 (A e B) apresentamos os valores basais de PAM e FC de um grupo de animais submetidos à convulsão por eletrochoque onde podemos observar significativa elevação da PAM, aos 0,3 e 2 minutos pós-eletrochoque (134 ± 6 e 123 ± 5 mmHg, respectivamente) em relação aos valores controle pré-eletrochoque (100 ± 2 mmHg). Não houve diferença significativa entre os demais momentos: 5 (113 ± 3 mmHg); 10 (104 ± 2 mmHg); 15 (106 ± 3 mmHg); 20 (106 ± 3 mmHg); 25 (105 ± 3 mmHg) e 30 (104 ± 3 mmHg) minutos em relação ao controle. Para a FC basal, em comparação com os valores controle pré-eletrochoque (392 ± 8 bpm), observamos uma redução altamente significativa ($p < 0,01$) aos 0,3 minutos após à indução da convulsão. Uma inversão significativa dos valores de FC foi observada após 15 (446 ± 13 bpm), 20 (454 ± 10 bpm), 25 (470 ± 7 bpm) e 30 (477 ± 7 bpm) minutos pós-eletrochoque em relação aos valores controle. Não houve diferença significativa entre os momentos 2 (383 ± 22 bpm); 5 (414 ± 14 bpm) e 10 (431 ± 12 bpm) minutos e o controle.

A figura 6A apresenta os valores basais de PAS e PAD de um grupo de animais submetidos à convulsão por eletrochoque, onde podemos observar significativa elevação, aos 0,3 e 2 minutos pós-eletrochoque da PAS (139 ± 9 e 128 ± 8 mmHg, respectivamente) e da PAD (104 ± 8 e 93 ± 7 mmHg, respectivamente) em relação aos valores controle pré-eletrochoque, PAS (105 ± 4 mmHg) e PAD (70 ± 3 mmHg). Não houve diferença significativa entre os demais momentos: 5, PAS

(115 ± 4 mmHg) e PAD (82 ± 3 mmHg); 10, PAS (112 ± 4 mmHg) e PAD (81 ± 3 mmHg); 15, PAS (115 ± 5 mmHg) e PAD (81 ± 4 mmHg); 20, PAS (112 ± 4 mmHg) e PAD (78 ± 4 mmHg); 25, PAS (111 ± 4 mmHg) e PAD (76 ± 4 mmHg) e 30, PAS (118 ± 3 mmHg) e PAD (73 ± 4 mmHg) minutos em relação ao controle. Para a pressão de pulso, em comparação com os valores controle pré-eletróchoque (35 ± 3 mmHg), observamos que não houve diferença significativa aos 0,3 (35 ± 4 mmHg); 2 (34 ± 3 mmHg); 5 (34 ± 3 mmHg); 10 (32 ± 2 mmHg); 15 (34 ± 3 mmHg); 20 (33 ± 3 mmHg); 25 (35 ± 2 mmHg) e 30 (35 ± 1 mmHg) minutos pós-eletróchoque (Figura 6B).

Os efeitos promovidos pela indução repetida da convulsão por eletróchoque sobre as respostas cardiovasculares foram também investigados e os resultados estão apresentados na figura 7 (A e B). Para tanto, um grupo de animais foi submetido a uma única convulsão por eletróchoque, enquanto que outro grupo foi submetido a 2 convulsões consecutivas induzidas com intervalo de 24h entre elas. Como podemos observar, não foram verificadas diferenças significativas entre os valores basais de PAM e FC entre estes grupos no período de 30 minutos após à indução da convulsão, exceto quando estes grupos foram comparados aos seus respectivos valores controle (pré-eletróchoque).

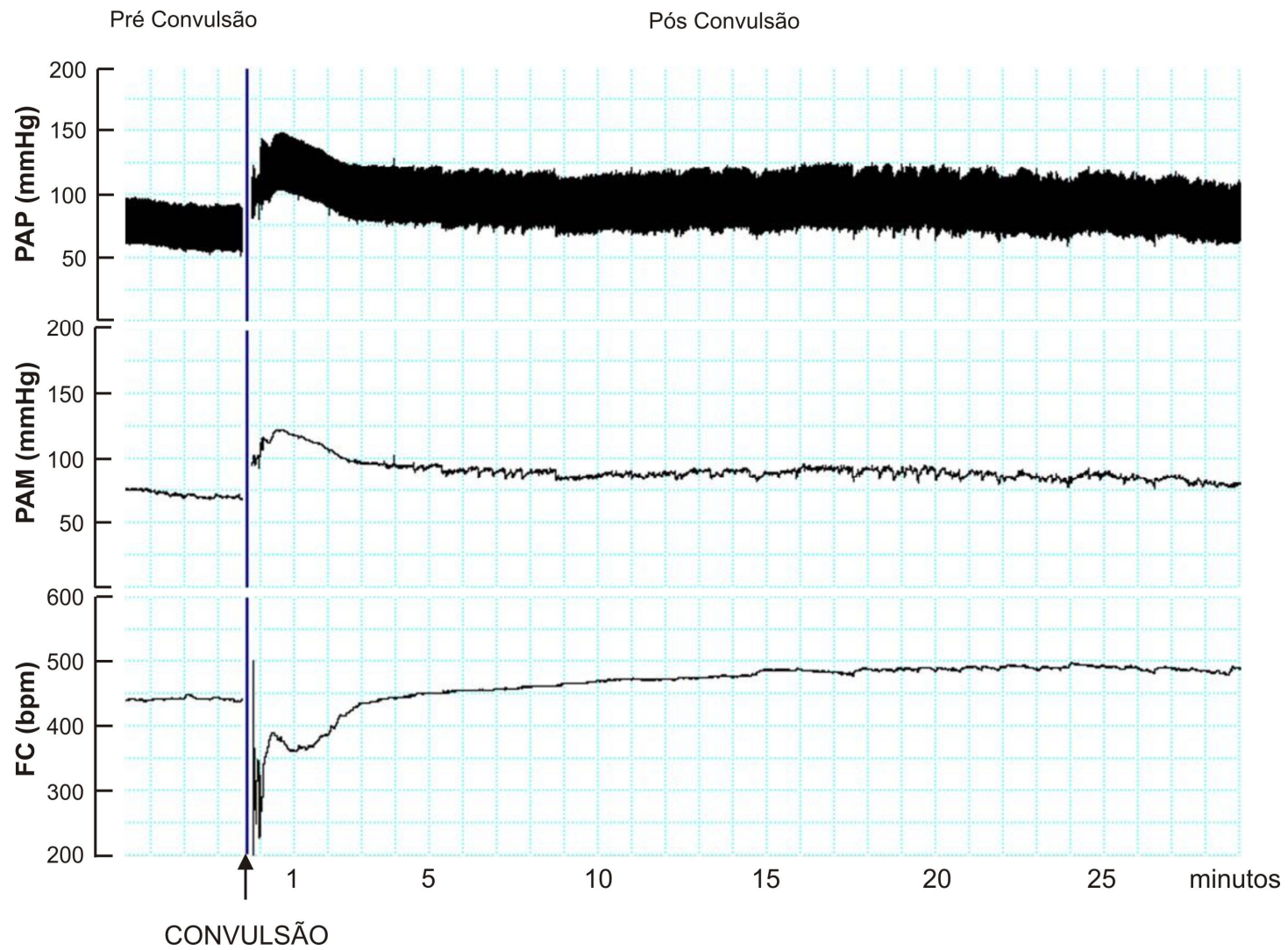


FIGURA 4 – Registro típico de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um animal antes e após 30 minutos da indução da convulsão por eletrochoque.

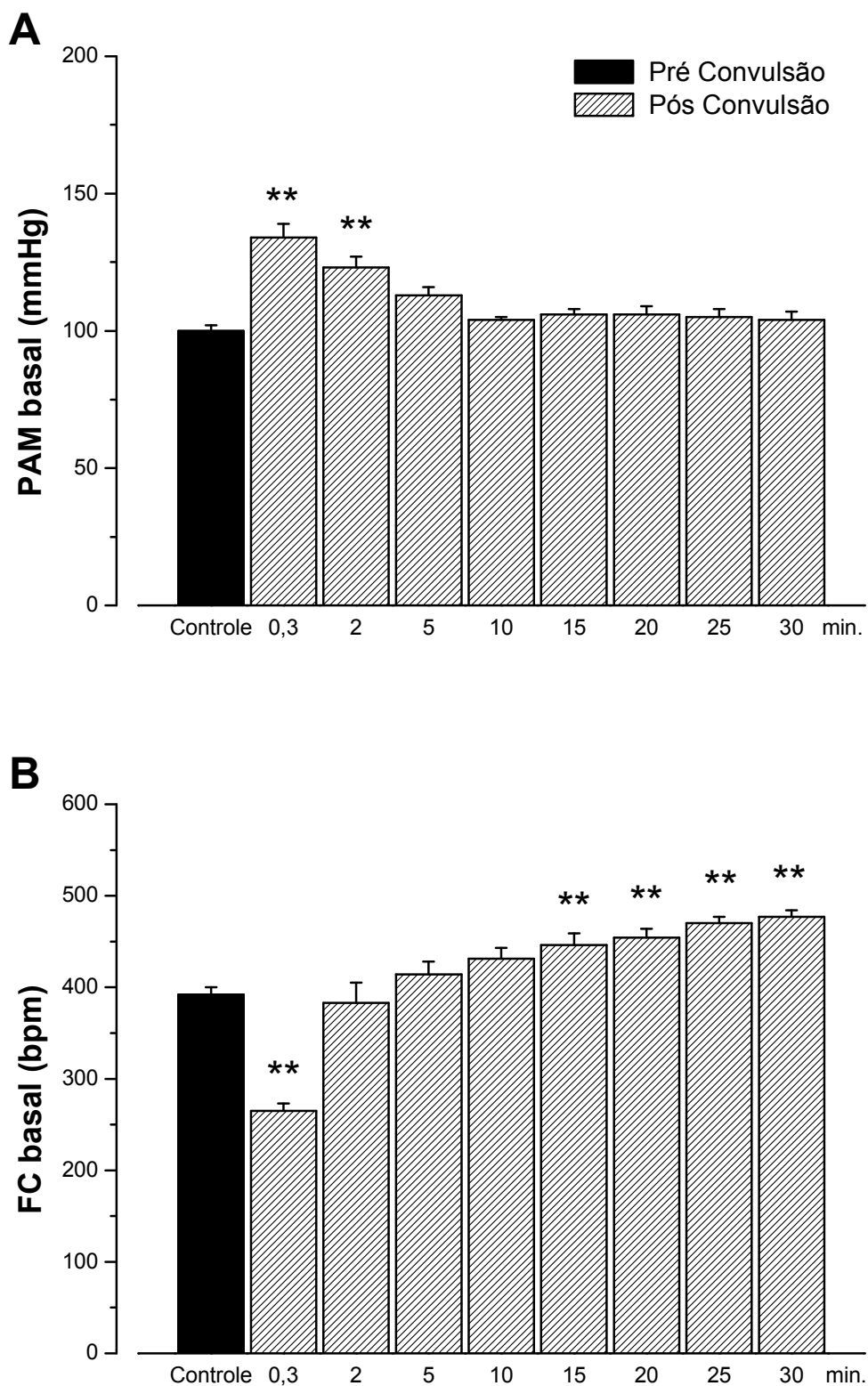


FIGURA 5 – Valores de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque (n=8). **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* deTuckey/Kramer.

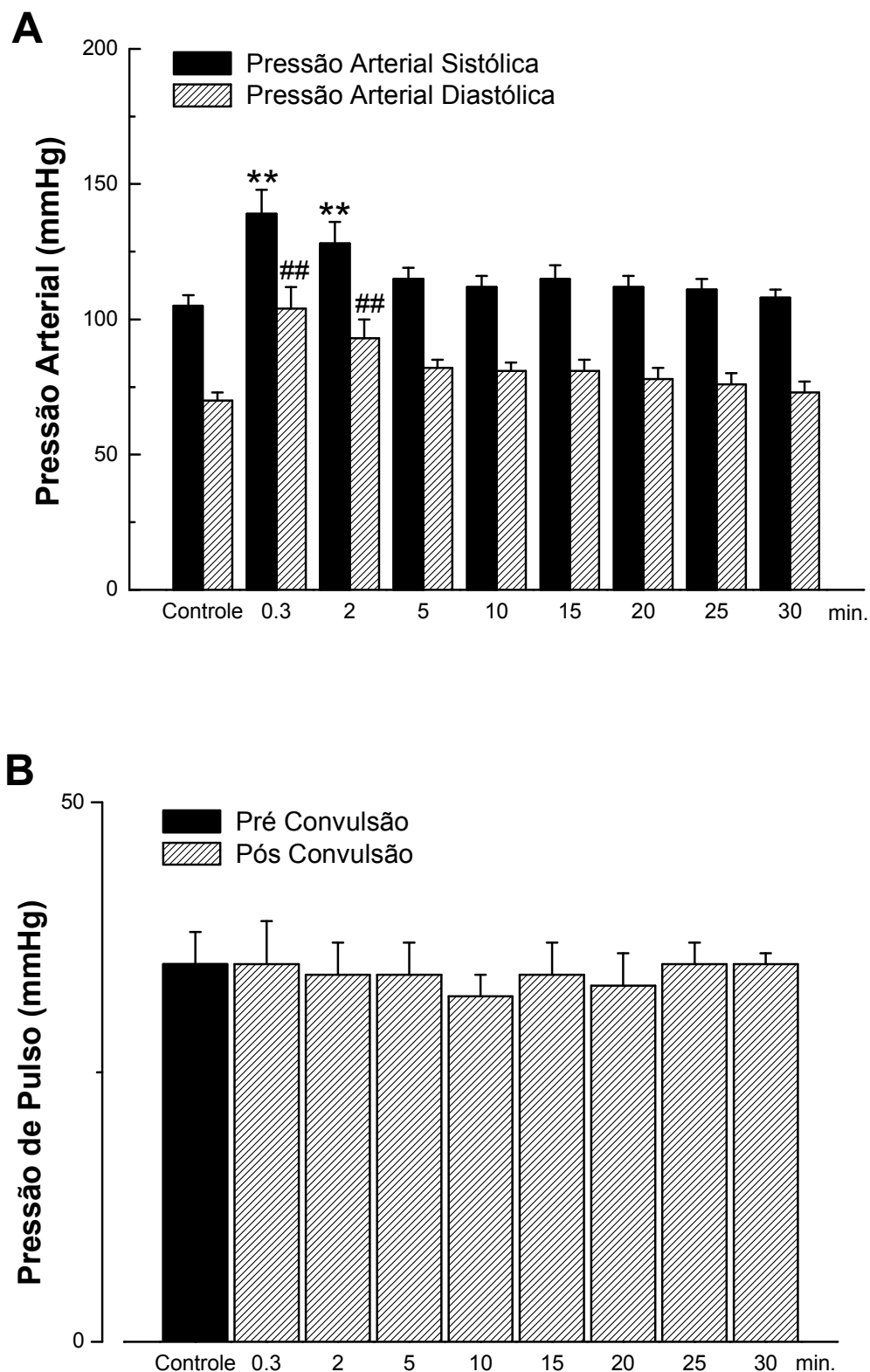


FIGURA 6 – Valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (Painel A) e pressão de pulso (Painel B) basais antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque (n=8). **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle (PAS) e ##p<0,01, diferença significativa em relação ao controle (PAD). ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* deTuckey/Kramer.

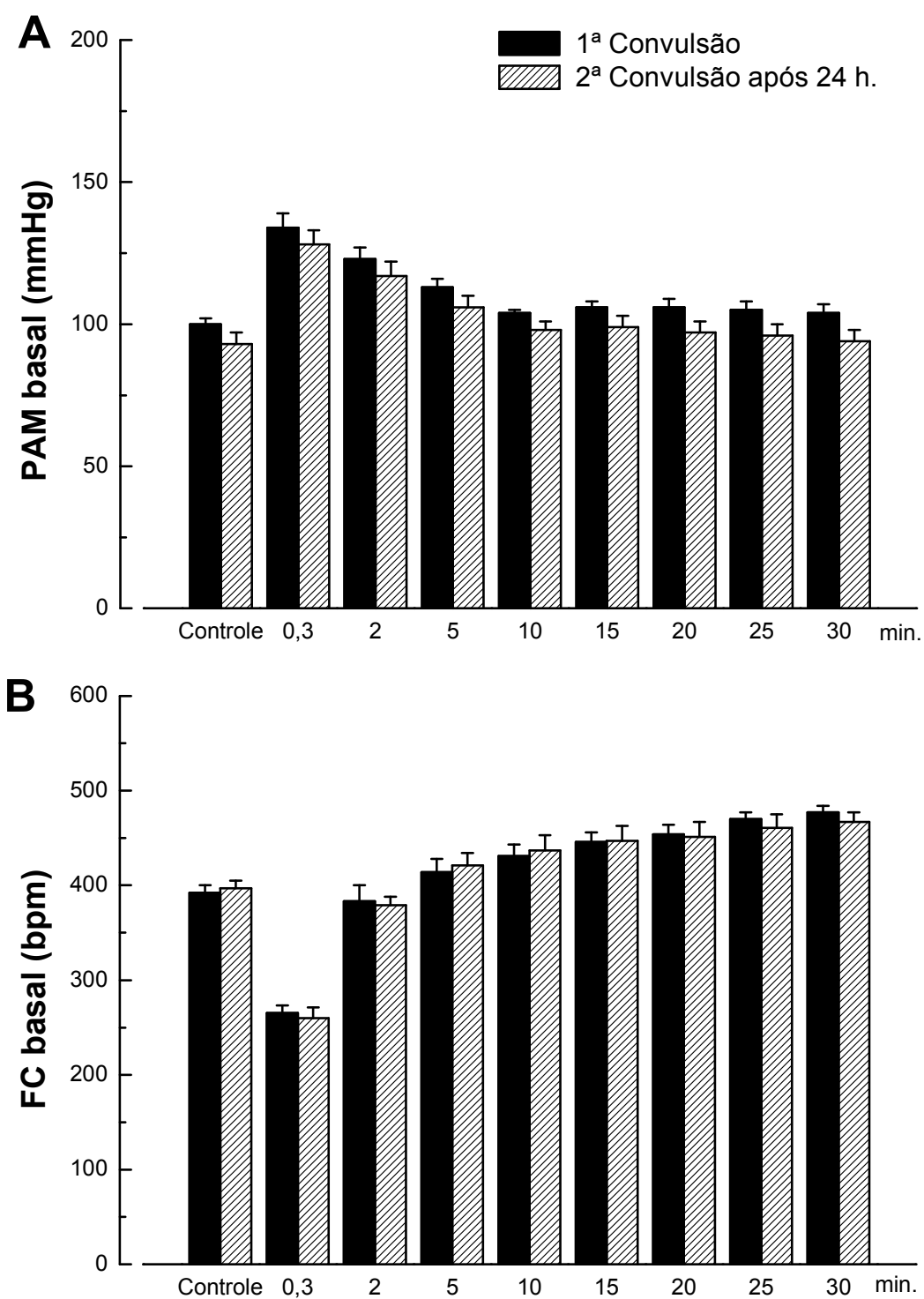


FIGURA 7 – Valores de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) basais antes (controle, n=8) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da primeira (0h) e da segunda (após 24h) convulsão por eletrochoque (n=8). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (0h e 24h). Teste *t* de Student não-pareado.

4.2 AVALIAÇÃO DOS COMPONENTES AUTONÔMICOS APÓS À INDUÇÃO DA CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

A figura 8 mostra a avaliação dos componentes autonômicos (simpático e parassimpático) através das alterações de FC antes e após (1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos) à indução da convulsão por eletrochoque em animais submetidos ao bloqueio com atenolol, bloqueio com metil-atropina e bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina.

Inicialmente, podemos observar que previamente à indução da convulsão o bloqueio com atenolol promoveu uma diminuição nos valores basais de FC de -86 ± 6 bpm (figura 8A). Ainda sob bloqueio com atenolol, a indução da convulsão promoveu um aumento significativo da atividade parassimpática no período ictal e pós-ictal imediato (1º minuto), com atenuação progressiva deste componente aos 2, 5, 10, 20 e 30 minutos pós-eletrochoque.

A atividade parassimpática foi calculada subtraindo-se o valor da FC promovida pela indução da convulsão do valor pré-eletrochoque (após o bloqueio com atenolol), sendo expressa pelas variações de FC (Δ FC) nos diferentes períodos de tempo. Houve diferença significativa ($p < 0,01$) nas alterações de FC (bpm) aos; 5 (-21 ± 11 bpm); 10 (-2 ± 5 bpm); 20 (14 ± 6 bpm) e 30 (19 ± 6 bpm) minutos pós-eletrochoque em relação ao primeiro minuto (-80 ± 15 bpm).

Na figura 8B apresentamos o comportamento do componente simpático após o bloqueio com metil-atropina. Inicialmente, observamos que este bloqueio promoveu um aumento da FC basal de 44 ± 8 bpm. A seguir, ainda sob efeito deste bloqueio, observamos um aumento progressivo da atividade simpática a partir de 1 minuto após à indução da convulsão, sendo estatisticamente significativo aos 5 ($17 \pm 2^*$ bpm), 10 ($26 \pm 5^{**}$ bpm); 20 ($34 \pm 6^{**}$ bpm) e 30 ($45 \pm 6^{**}$ bpm) minutos após à indução da convulsão em relação ao primeiro minuto (-2 ± 2 bpm). Não houve diferença significativa entre o primeiro e o segundo minuto (7 ± 1 bpm) pós-eletrochoque.

Após o bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina (figura 8C), podemos observar uma resposta residual de FC nos momentos: 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da convulsão. Verificamos que não houve diferença significativa entre as variações de FC (bpm) nos momentos citados anteriormente.

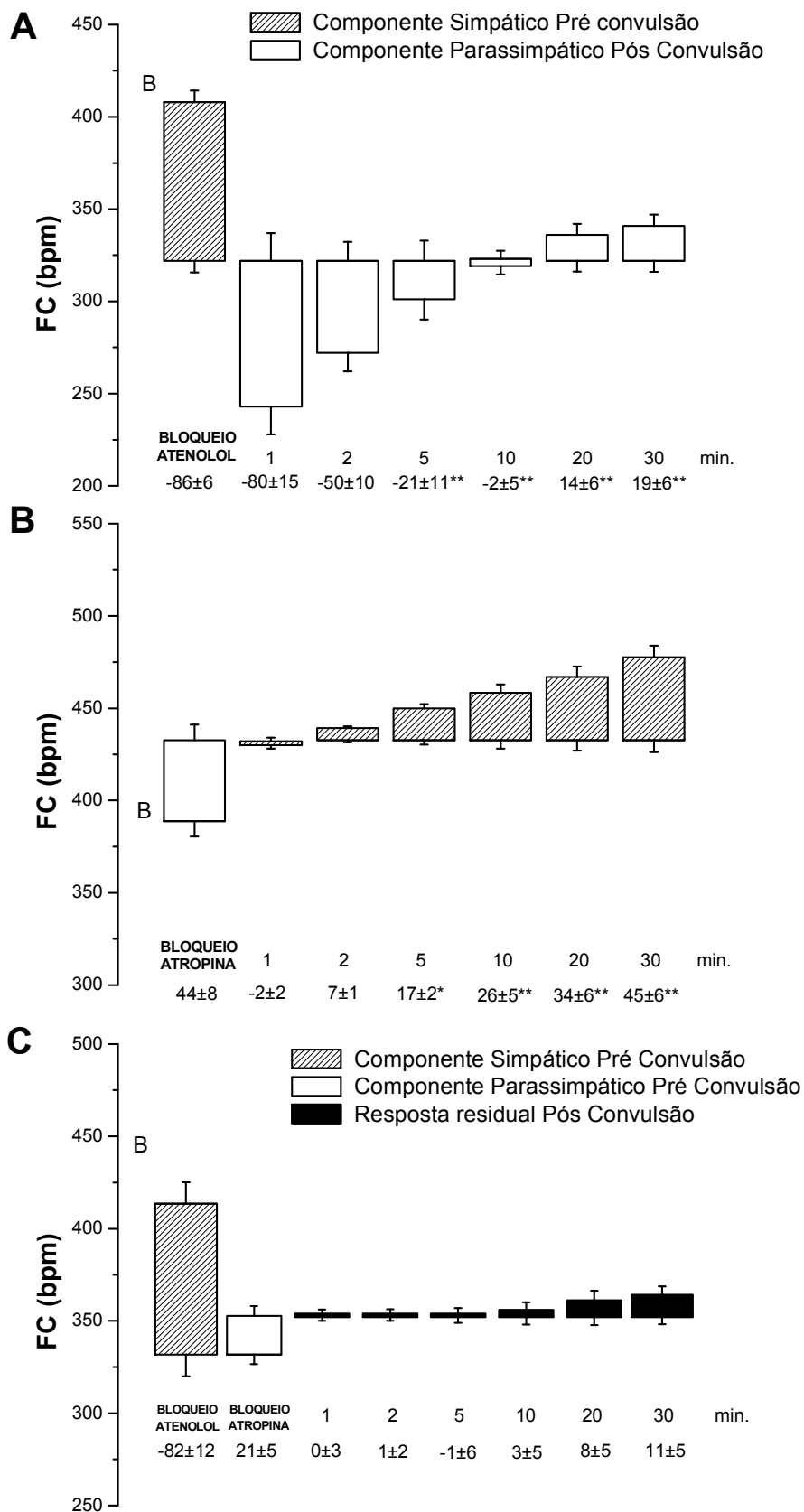


FIGURA 8 – Valores de frequência cardíaca (FC) após bloqueio com atenolol (n=6) (Painel A), metil-atropina (n=6) (Painel B) e bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina (n=6) (Painel C) antes e após 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos da indução da convulsão por eletrochoque. Os valores abaixo das colunas representam as alterações de FC em relação valor basal após os bloqueios autonômicos. *p<0,05 e **p<0,01, diferença significativa em relação ao primeiro minuto pós-convulsão. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* de Tuckey/Kramer. B, valor basal inicial antes dos bloqueios autonômicos.

Em relação aos valores basais de PAM após o bloqueio autonômico com atenolol (figura 9A), observamos uma significativa elevação ($p < 0,01$) após 1 (126 ± 4 mmHg) e 2 (115 ± 6 mmHg) minutos da indução da convulsão por eletrochoque, quando comparados aos valores de PAM controle⁵ (98 ± 4 mmHg). Não houve diferença significativa entre os valores de PAM aos 5 (107 ± 3 mmHg); 10 (105 ± 3 mmHg); 20 (103 ± 3 mmHg) e 30 (99 ± 3 mmHg) minutos após à indução da convulsão em relação aos valores controle (Figura 9A).

Na figura 9B mostramos os valores de PAM controle (pré-eletrochoque), 15 minutos após o bloqueio com metil-atropina (pré-eletrochoque) e nos seguintes momentos após à indução da convulsão: 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos. Observamos que houve elevação significativa ($p < 0,01$) dos valores após 1 ($142 \pm 7^{**}$ mmHg) e 2 ($122 \pm 5^{**}$ mmHg) minutos pós-eletrochoque, quando comparados aos valores de PAM controle⁶ (96 ± 5 mmHg). Não foi observada diferença significativa entre os valores de PAM aos 5 (108 ± 5 mmHg); 10 (104 ± 5 mmHg); 20 (102 ± 5 mmHg) e 30 (98 ± 5 mmHg) minutos após à indução da convulsão em relação aos valores controle.

Na figura 9C, após bloqueio duplo com atenolol e metil-atropina, verificamos uma elevação significativa ($p < 0,01$) dos valores de PAM após 1 (156 ± 2 mmHg) e 2 (135 ± 6 mmHg) minutos da indução da convulsão, quando comparados aos valores de PAM controle⁷ 97 ± 4 mmHg. Não houve diferença significativa entre os valores de PAM aos 5 (113 ± 5 mmHg), 10 (105 ± 5 mmHg), 20 (103 ± 4 mmHg) e 30 (96 ± 3 mmHg) minutos após à indução da convulsão e os valores controle.

⁵ Valor de PAM 15 minutos após o bloqueio com Atenolol

⁶ Valor de PAM 15 minutos após o bloqueio com Metil-atropina

⁷ Valor de PAM 15 minutos após o bloqueio com Atenolol e Metil-atropina

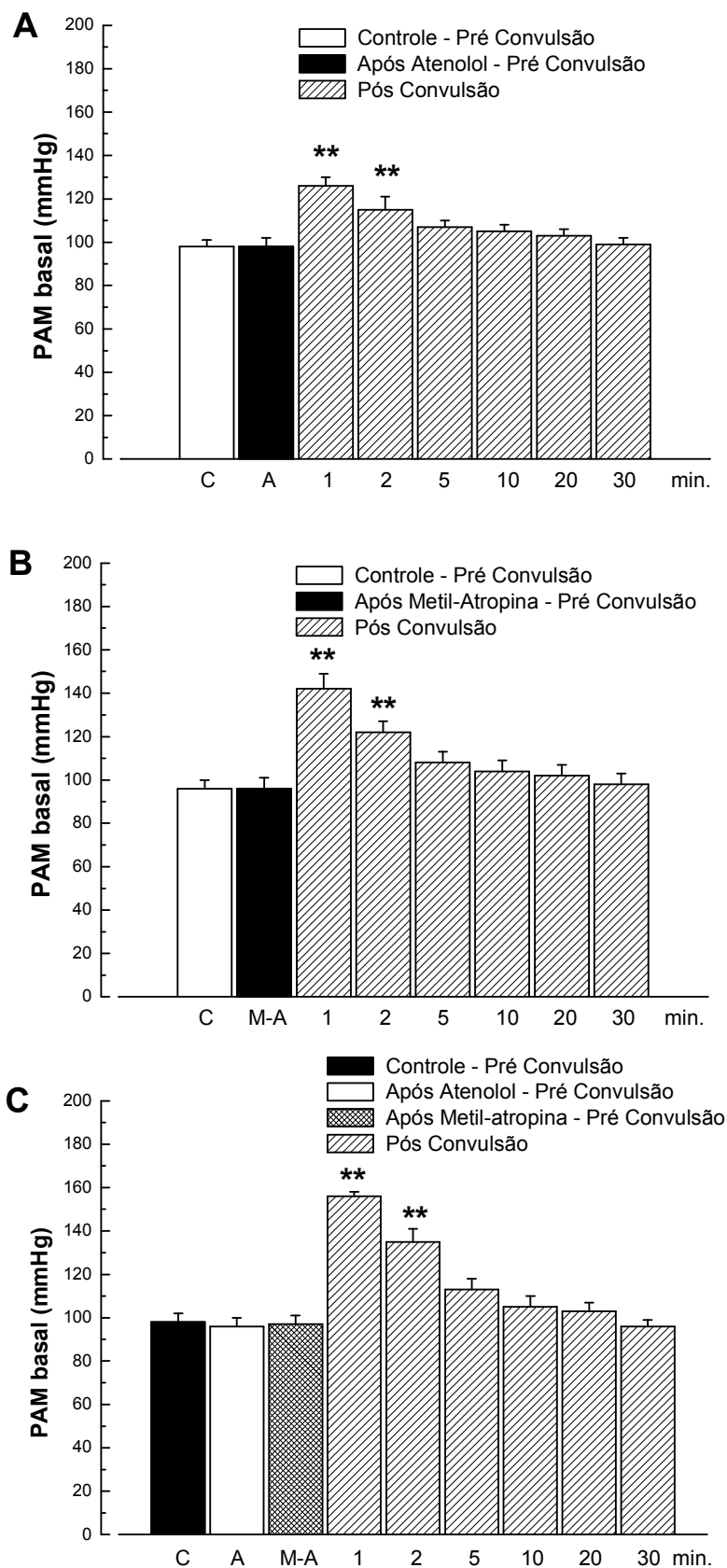


FIGURA 9 – Valores de pressão arterial média (PAM) basal controle (C, pré-convulsão), após bloqueio com atenolol (A), n=6 (Painel A) e após bloqueio com metil-atropina (M-A), n=6 (Painel B) e atenolol + metil-atropina, n=6 (Painel C) antes e após 1; 2; 5; 10; 20 e 30 minutos da indução convulsão por eletrochoque. *p<0,05 e **p<0,01, diferença significativa em relação aos valores após os bloqueios autônômicos. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

A seguir, na figura 10, mostramos uma análise comparativa da magnitude das respostas pressoras nos primeiros minutos após à indução da convulsão por eletrochoque nos 3 grupos estudados, isto é, no grupo com bloqueio com atenolol, grupo com bloqueio com metil-atropina e bloqueio duplo com ambos bloqueadores. Para tanto, os valores de variação de PAM foram calculados a partir do pico dos valores de PAM aos 1, 2 e 5 min após à indução das convulsões subtraídos dos valores controles, respectivamente. Podemos observar que no primeiro minuto pós-eletrochoque, os grupos metil-atropina e com bloqueio duplo apresentaram valores significativamente elevados em relação ao grupo atenolol ($46 \pm 5^{**}$; $59 \pm 5^*$ e 28 ± 4 mmHg, respectivamente. $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$). Em contrapartida, não foram observadas diferenças significativas entre estes grupos aos 2 (38 ± 7 , 26 ± 5 e 17 ± 5 mmHg, respectivamente) e aos 5 (16 ± 5 , 12 ± 4 e 9 ± 3 mmHg, respectivamente) minutos após à indução da convulsão.

Para a realização destes protocolos experimentais, foi feito o teste de eficácia dos bloqueios autonômicos através das alterações reflexas da FC em resposta a administração de nitroprussiato de sódio ($1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$, i.v.) e fenilefrina ($1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$, i.v.). Foi observado 90% de inibição dos adrenoreceptores β_1 após o bloqueio com atenolol (2 mg/kg, IV) e 100% de inibição dos receptores colinérgicos muscarínicos após o bloqueio com metil-atropina (2 mg/kg).

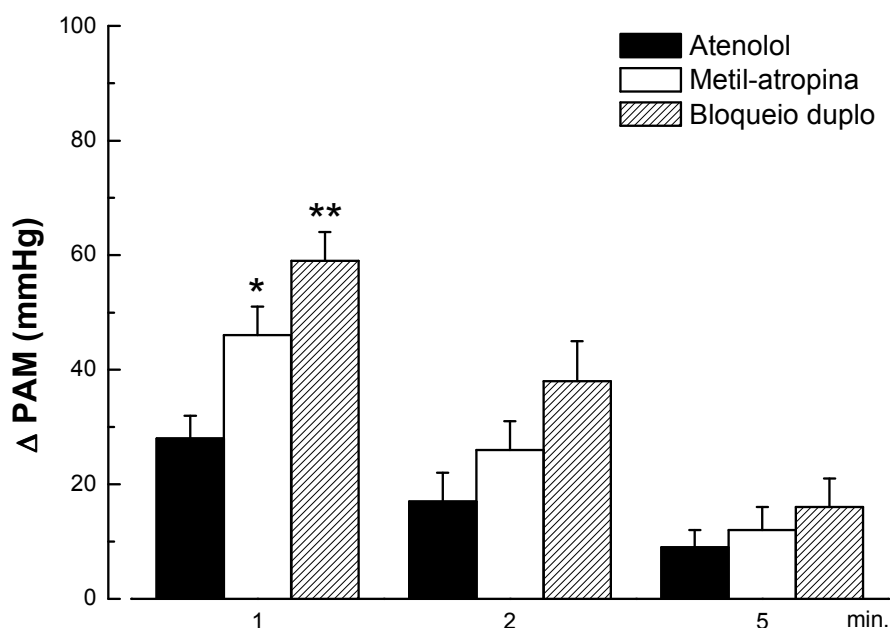


FIGURA 10 – Alterações de pressão arterial média (PAM) dos grupos submetidos aos bloqueios com atenolol (n=6), metil-atropina (n=6) e atenolol + metil-atropina (n=6) aos 1, 2 e 5 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação ao grupo submetido ao bloqueio com atenolol. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

4.3 AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA PAM E FC NO PERÍODO ICTAL

Observamos também que nos primeiros segundos após à indução da convulsão por eletrochoque os animais apresentaram uma importante variabilidade da PAM e da FC, conforme ilustrado na figura 11 pelo registro típico de um animal representativo do grupo controle. Observamos inicialmente, uma elevação da PAM (período pré-convulsivo: 99 mmHg e período convulsivo: 124 mmHg) acompanhada de redução da FC (período pré-convulsivo: 438 bpm e período convulsivo: 395 bpm) e variabilidade tanto da PAM (118 ± 6 mmHg) quanto da FC (449 ± 73 bpm). A parte inferior da figura 11 mostra, no detalhe, as oscilações de PAP onde também pode ser observada a ocorrência de arritmias cardíacas que ocorrem nos primeiros segundos após à indução da convulsão (período ictal).

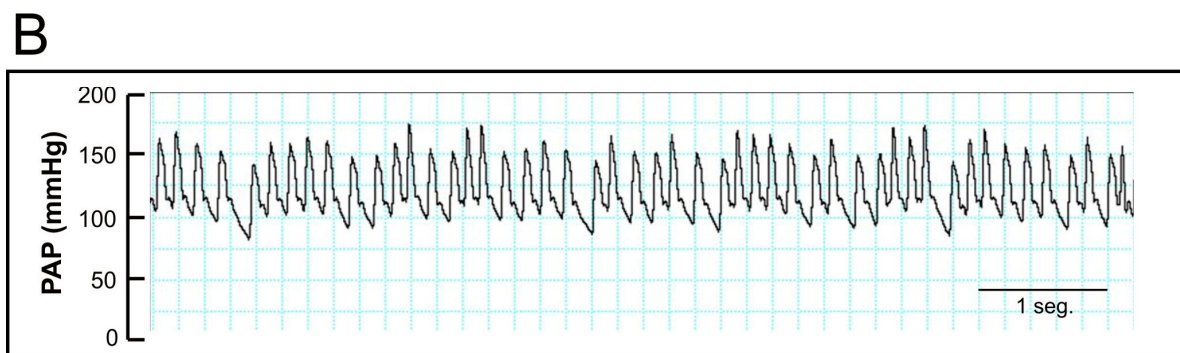
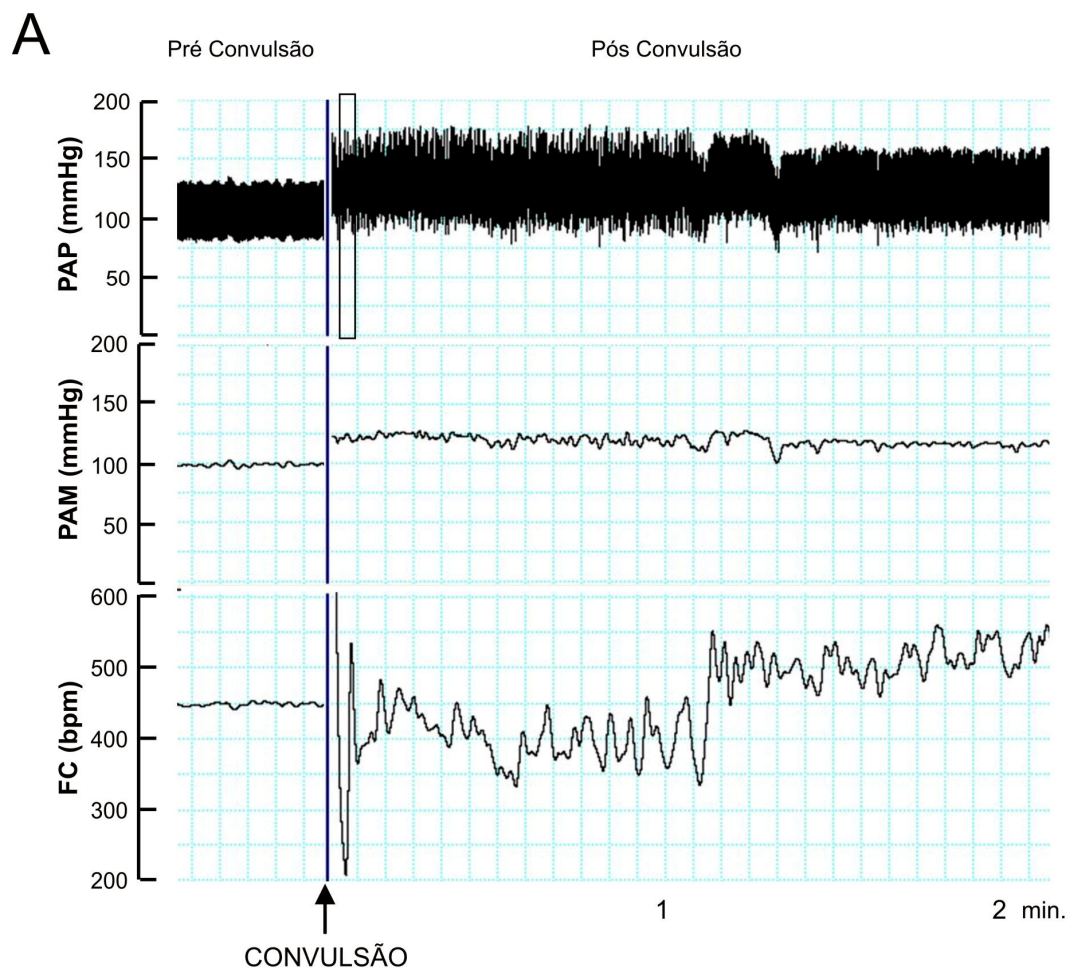


FIGURA 11 – (A) Registro típico de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um animal antes e após à indução da convulsão por eletrochoque. (B) Registro expandido de PAP ilustrando as arritmias cardíacas observadas logo após à indução da convulsão (período ictal).

Os valores de variabilidade da PAM e da FC deste grupo antes e nos primeiros 30 segundos após à indução da convulsão estão apresentadas na figura 12, onde estão incluídos, além do grupo

controle, os grupos submetidos aos bloqueios autonômicos (atenolol, metil-atropina e bloqueio duplo). Observamos, inicialmente, em relação à PAM (figura 12A) que houve uma significativa elevação da variabilidade após à indução da convulsão em todos os grupos quando comparados aos respectivos períodos pré-convulsivos. A saber, grupo controle ($2,04 \pm 0,14$ versus $7,77 \pm 1,34^{**}$ mmHg), grupo atenolol ($2,22 \pm 0,21$ versus $5,97 \pm 0,89^*$ mmHg), grupo metil-atropina ($1,94 \pm 0,29$ versus $8,44 \pm 2,35^*$ mmHg) e grupo com bloqueio duplo ($2,00 \pm 0,28$ versus $10,57 \pm 2,28^*$ mmHg) (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$).

Em relação à FC (figura 12B), podemos observar que também houve uma significativa elevação da variabilidade após à indução da convulsão em relação ao período pré-convulsivo em todos os grupos estudados. A saber, grupo controle ($4,72 \pm 1,08$ versus $45,73 \pm 9,40^{**}$ bpm), grupo atenolol ($3,34 \pm 0,73$ versus $43,38 \pm 16,67^*$ bpm), grupo metil-atropina ($4,28 \pm 0,84$ versus $47,41 \pm 7,83^{**}$ bpm) e grupo com bloqueio duplo ($3,07 \pm 0,88$ versus $54,44 \pm 17,55^*$ bpm).

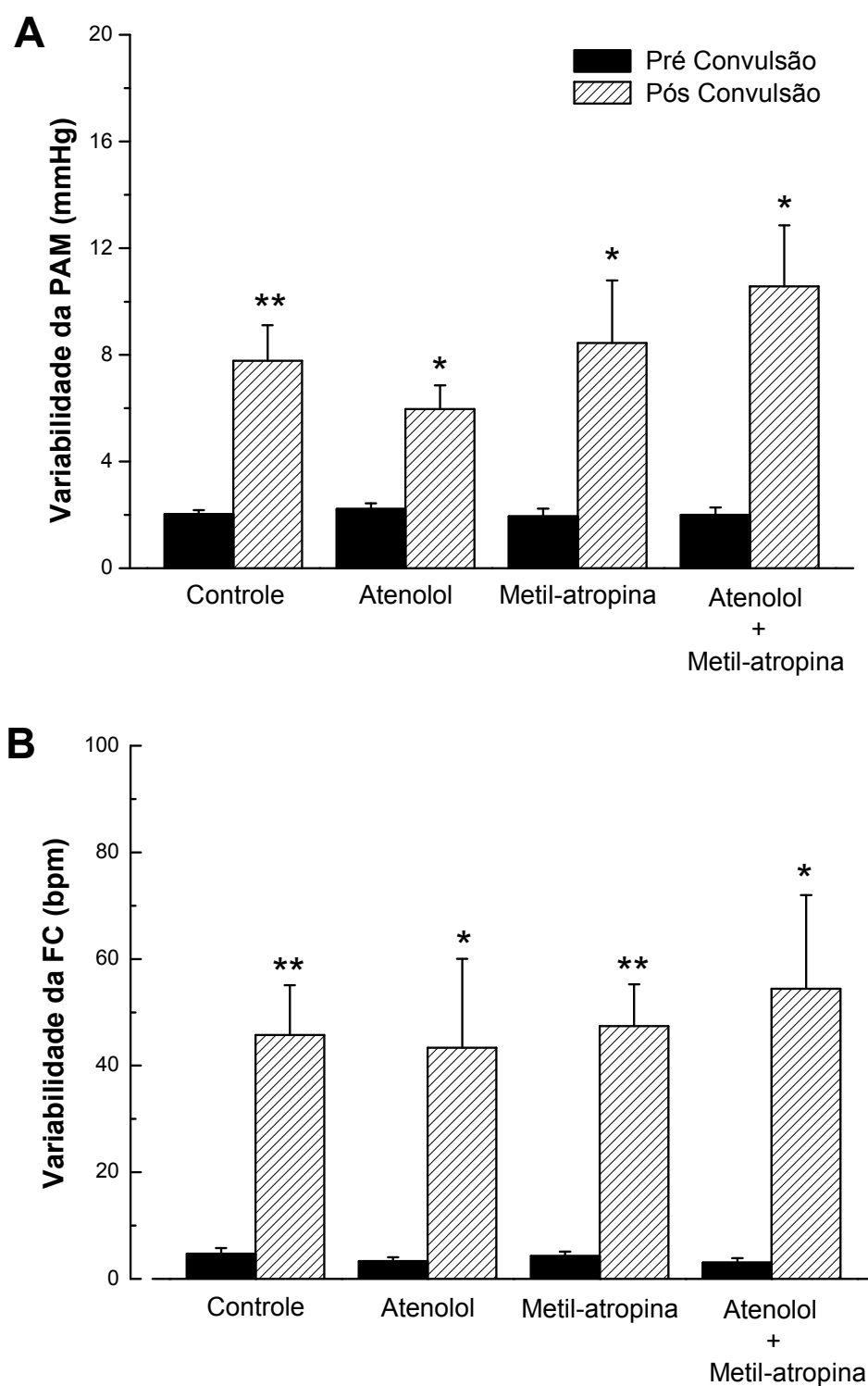


Figura 12 – Variabilidade da pressão arterial média (PAM) (Painel A) e da frequência cardíaca (FC) (Painel B) antes e após a indução da convulsão por eletrochoque (período ictal) nos grupos controle (n=9) e submetidos ao bloqueio com atenolol (n=6), metil-atropina (n=6) e atenolol + metil-atropina (n=6). * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação aos valores pré-convulsão. Teste *t* de Student pareado.

4.4 RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS PROMOVIDAS PELA INDUÇÃO DA CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

Na figura 13 mostramos os registros típicos do padrão respiratório de 2 animais submetidos à convulsão por eletrochoque. Podemos observar, inicialmente, nas Figuras 13A e 13C os registros controles dos ciclos respiratórios de 2 animais e os episódios de *gaspings*⁸ (seta). Na Figura 13B mostramos as alterações do padrão ventilatório de um animal nos períodos ictal e pós-ictal imediato (0,3 a 2 minutos após à indução da convulsão, aproximadamente), onde podemos observar uma importante arritmia respiratória, com períodos de apnéia, sucedida de períodos de bradipnéia (78 crpm) e mais tardiamente uma discreta taquipnéia (114 crpm). Na Figura 13D mostramos um registro de um animal que apresentou arritmia respiratória com bradipnéia (60 crpm), seguida de taquipnéia (114 crpm).

Em relação a estes padrões respiratórios, foi observada apnéia nos períodos ictal e pós-ictal imediato (de 20 segundos a aproximadamente 2 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque) em 7 dos 9 animais submetidos à convulsão, ou seja, em 78% dos animais.

⁸ O *gaspings* é um evento respiratório fisiológico que ocorre a cada 1-2 minutos e é caracterizado por um aumento súbito de 2-3 vezes o volume corrente do animal.

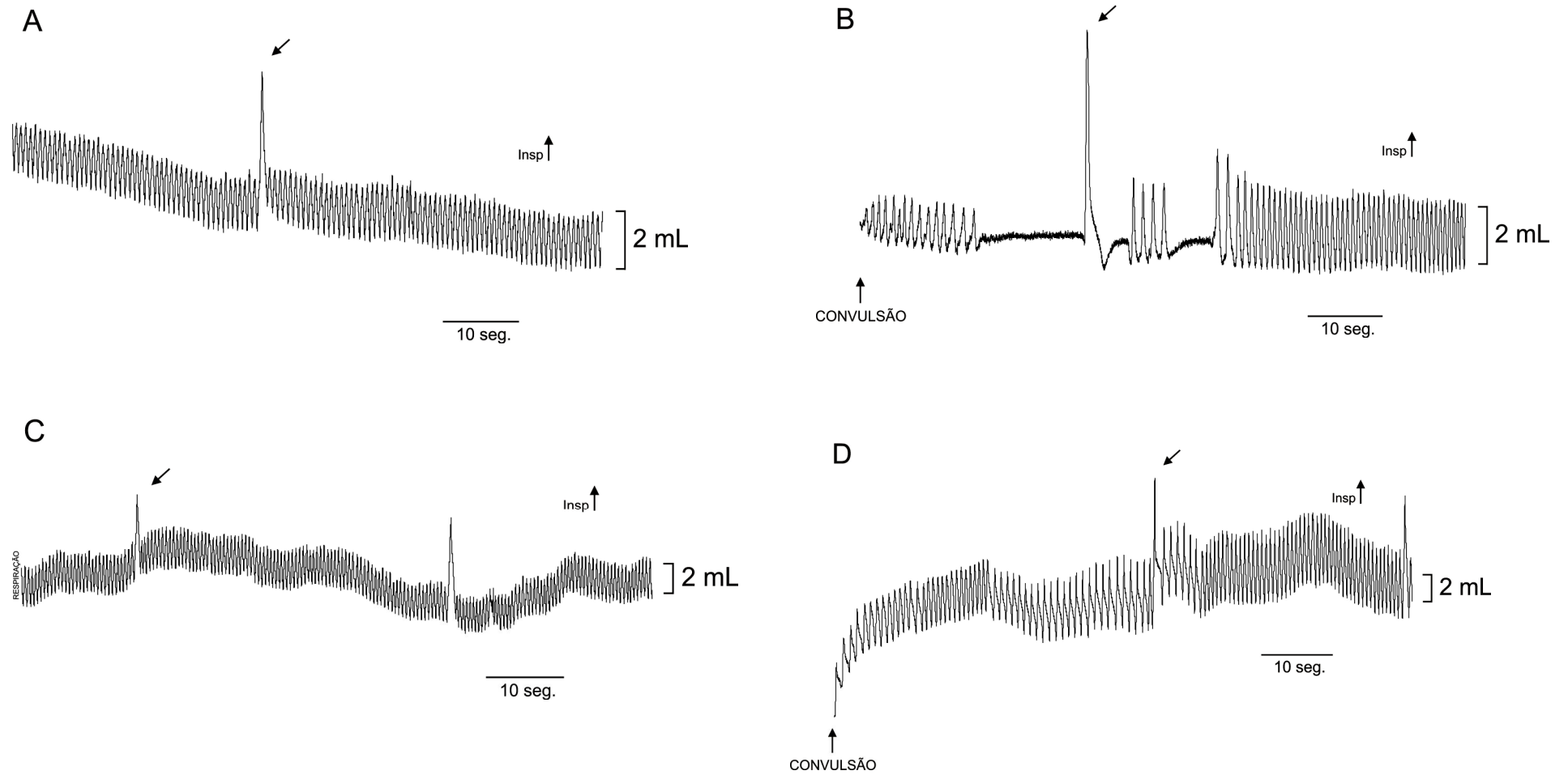


FIGURA 13 – Registro respiratório típico de um animal antes (Painéis A e C) e imediatamente após à indução da convulsão por eletrochoque (Painéis B e D). As setas indicam o “gasping”.

A figura 14 mostra os valores V_C , FR e V_{min} nas seguintes condições: controle (antes da indução da convulsão), 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque. Ao analisar a figura 14A, observamos uma significativa elevação ($p < 0,01$) dos valores de V_C (mL.Kg^{-1}) aos 0,3 ($11,4 \pm 0,6$) e aos 2 ($12,2 \pm 0,8$) minutos após o eletrochoque, quando comparados à situação controle ($7,1 \pm 0,3$). Não houve diferença entre os demais momentos: 5 ($9,3 \pm 0,6$); 10 ($9,0 \pm 0,8$); 15 ($8,2 \pm 0,7$); 20 ($7,6 \pm 0,8$); 25 ($7,1 \pm 0,7$) e 30 ($7,3 \pm 0,4$) minutos após à indução da convulsão em relação ao controle. Em relação à FR, verificamos uma significativa redução ($p < 0,01$) dos valores aos 0,3 minutos (67 ± 3 crpm) em relação ao controle (97 ± 6 crpm). Não houve diferença significativa entre o controle e os demais momentos: 2 (103 ± 8 crpm); 5 (99 ± 10 crpm); 10 (98 ± 9 crpm); 15 (100 ± 9 crpm); 20 (99 ± 9 crpm); 25 (99 ± 9 crpm) e 30 (96 ± 11 crpm) minutos após à indução da convulsão (Figura 14B). Quanto ao V_{min} ($\text{mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), observamos uma significativa elevação ($p < 0,01$) dos valores apenas aos 2 minutos após o eletrochoque (1249 ± 120), quando comparado à situação controle (677 ± 36). Não houve diferenças significativas entre o controle e os demais momentos pós-eletrochoque: 0,3 (766 ± 47); 5 (887 ± 83); 10 (826 ± 40); 15 (782 ± 61); 20 (710 ± 53); 25 (685 ± 66) e aos 30 (687 ± 64) minutos (figura 14C).

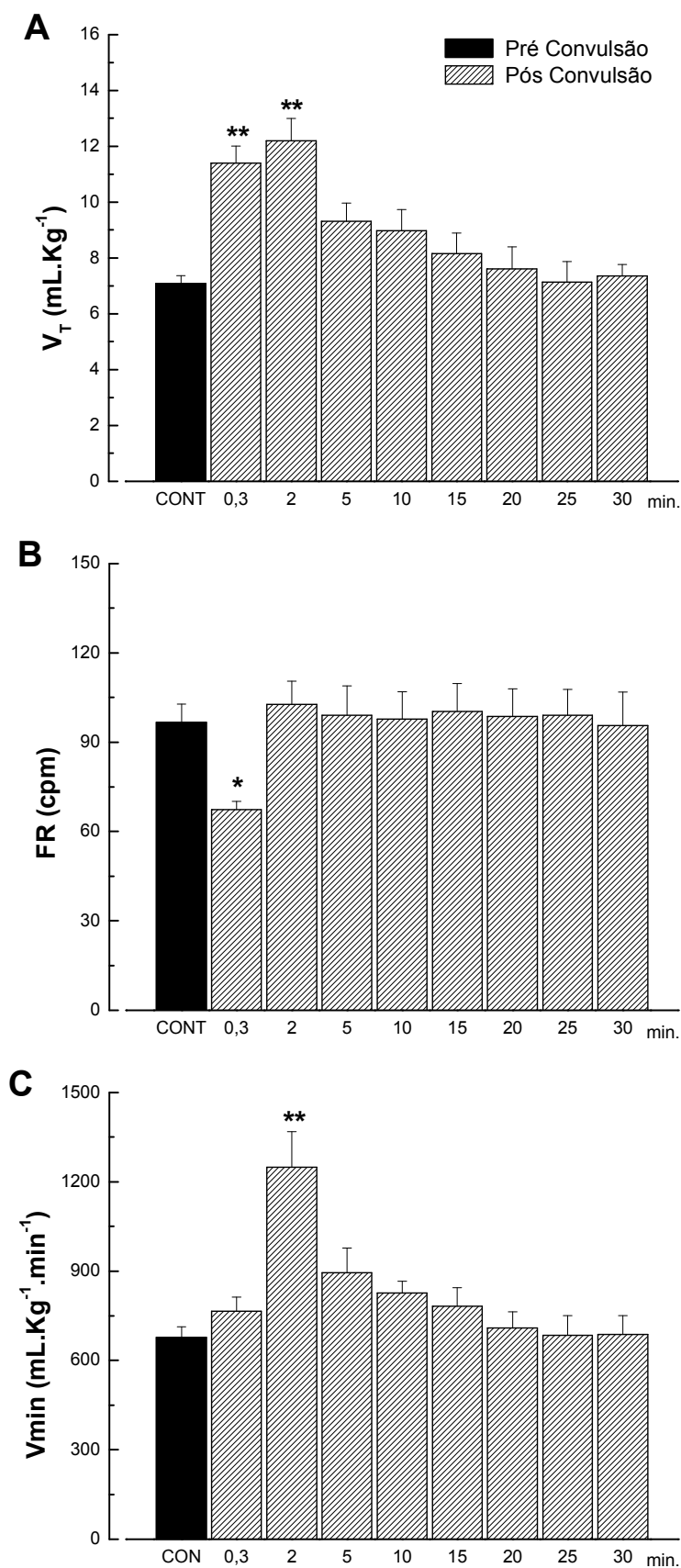


FIGURA 14 – Valores de volume corrente (V_C) (Painel A), frequência respiratória (FR) (Painel B) e volume-minuto (V_{min}) (Painel C) antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque (n=8). * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* deTuckey/Kramer.

4.6 AVALIAÇÃO DOS REFLEXOS CARDIOVASCULARES

4.6.1 Quimiorreflexo

4.6.1.1 Avaliação da Atividade Reflexa à Estimulação com KCN de Animais Submetidos à Convulsão por Eletrochoque

A figura 15 mostra as variações de PAM e de FC após a estimulação dos quimiorreceptores periféricos em animais submetidos à convulsão por eletrochoque. A estimulação foi realizada antes da indução da convulsão (controle) e nos seguintes momentos após à indução da convulsão: 1; 5; 10; 20 e 30 minutos. Verificamos, inicialmente, que a estimulação dos quimiorreceptores promoveu respostas pressora (48 ± 3 mmHg) e bradicárdica (-194 ± 11 bpm). Após à indução da convulsão, observamos que esta resposta pressora foi significativamente reduzida aos 1 (33 ± 4 mmHg) e 5 (34 ± 4 mmHg) minutos em relação ao controle (48 ± 3 mmHg). Não houve diferença estatística entre os demais momentos. A saber, aos 10 (42 ± 2 mmHg), 20 (44 ± 3 mmHg) e 30 (48 ± 3 mmHg) minutos pós-eletrochoque (figura 14A). No que se refere à FC (figura 15B), observamos respostas bifásicas, isto é, uma significativa redução da FC no primeiro minuto pós-eletrochoque (-106 ± 9 bpm) em relação ao controle (-194 ± 11 bpm), seguida de bradicardias significativamente maiores que o controle aos 5 (-263 ± 13 bpm), 10 (-262 ± 16 bpm), 20 (-274 ± 16 bpm) 30 (-253 ± 16 bpm) minutos após à indução da convulsão.

No Apêndice A apresentamos estes valores de PAM e FC à estimulação dos quimiorreceptores periféricos ao KCN expressos na forma de porcentagem em relação aos valores basais para uma análise adicional.

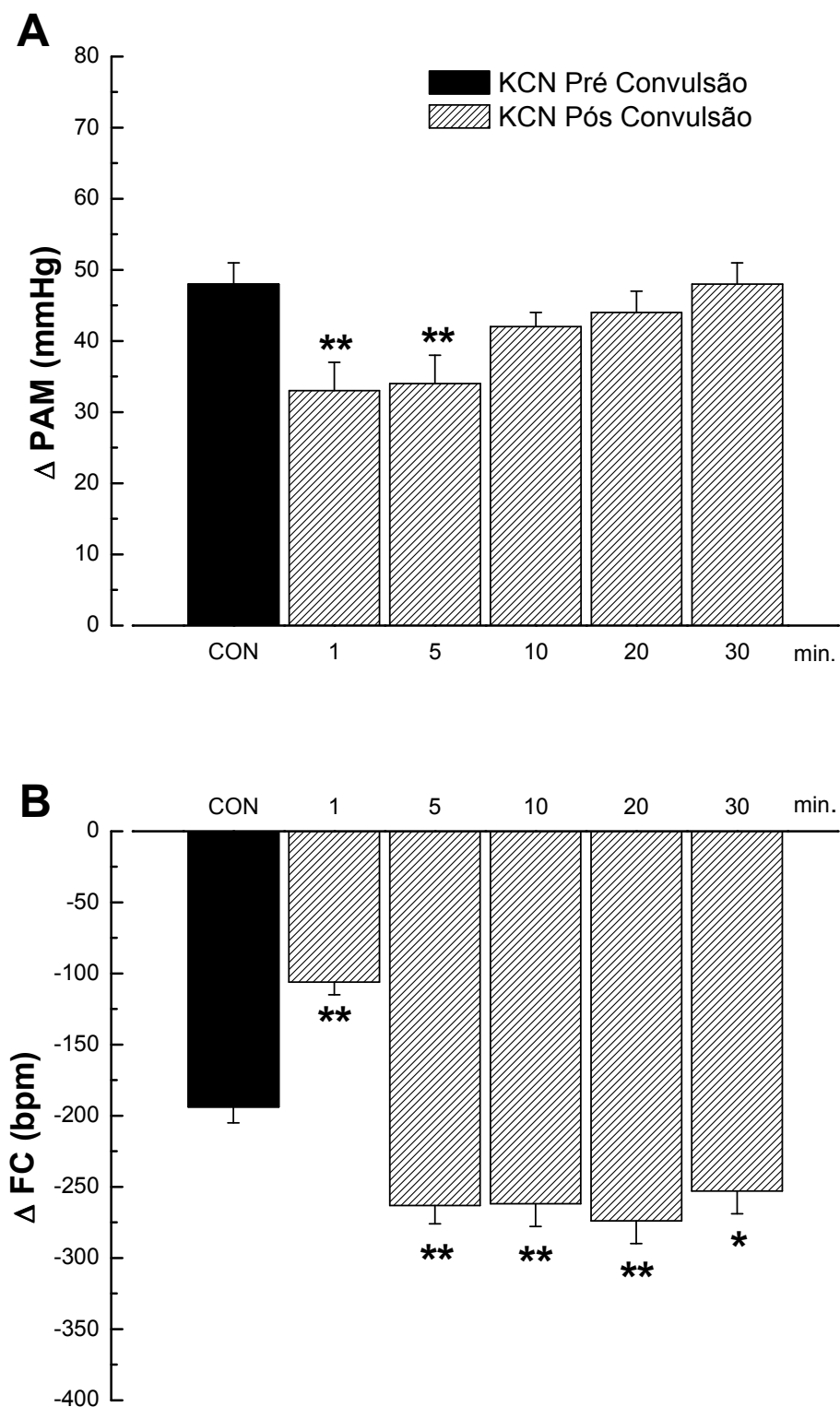


FIGURA 15 – Alterações de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) em resposta ao cianeto de potássio (KCN) antes e 1; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque (n=9). *p<0,05 e **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* de Dunnet's. CON, controle.

4.6.1.2 Valores Basais de PAM e FC dos Animais Submetidos à Convulsão por Eletrochoque e Estimulação do Quimiorreflexo

A tabela 1 mostra os valores basais de PAM e FC antes (controle) e 1, 5, 10, 20 e 30 minutos após à indução da convulsão em animais submetidos à estimulação do quimiorreflexo com KCN (40 µg/0,05ml/rato, IV).

TABELA 1 – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) antes (controle) e após à indução da convulsão por eletrochoque (n=9). **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

KCN	Controle	1 min.	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.
PAM (mmHg)	101 ± 2	114 ± 3**	118 ± 3**	111 ± 2**	106 ± 2	103 ± 3
FC (bpm)	392 ± 9	283 ± 16**	423 ± 17	422 ± 11	435 ± 15	421 ± 15

4.6.2 Reflexo Bezold-Jarisch

4.6.2.1 Avaliação do Reflexo Bezold-Jarisch com FBG em Animais Submetidos à Convulsão por Eletrochoque

As alterações de PAM e FC induzidas pela FBG antes e após à indução da convulsão por eletrochoque estão mostradas na figura 16. Podemos observar, inicialmente, que a injeção de FBG promoveu respostas hipotensoras (-48 ± 2 mmHg) e bradicárdicas (-248 ± 11 bpm). A estimulação do reflexo B-J 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos pós-eletrochoque não apresentou diferenças estatísticas na resposta pressora em relação ao controle; (-55 ± 4; -37 ± 5; -47 ± 5; -43 ± 4; -47 ± 4; -43 ± 3; -45 ± 3 e -46 ± 5 mmHg, respectivamente). Em relação à FC observamos atenuações significativas nos primeiros minutos pós-eletrochoque: 0,3 (-157 ± 16 bpm) e 2 (-110 ± 16 bpm) minutos quando comparados com os valores controle (-248 ± 11 bpm).

Em contrapartida, não houve diferença significativa entre os demais momentos pós-eletróchoque: 5 (-207 ± 20 bpm); 10 (-219 ± 26 bpm); 15 (-242 ± 20 bpm); 20 (-227 ± 24 bpm); 25 (-255 ± 18 bpm) e 30 (-259 ± 16 bpm) minutos também em relação ao controle. No Apêndice B apresentamos os valores de PAM e FC à estimulação do reflexo B-J com FBG expressos na forma de porcentagem em relação aos valores basais para uma análise adicional.

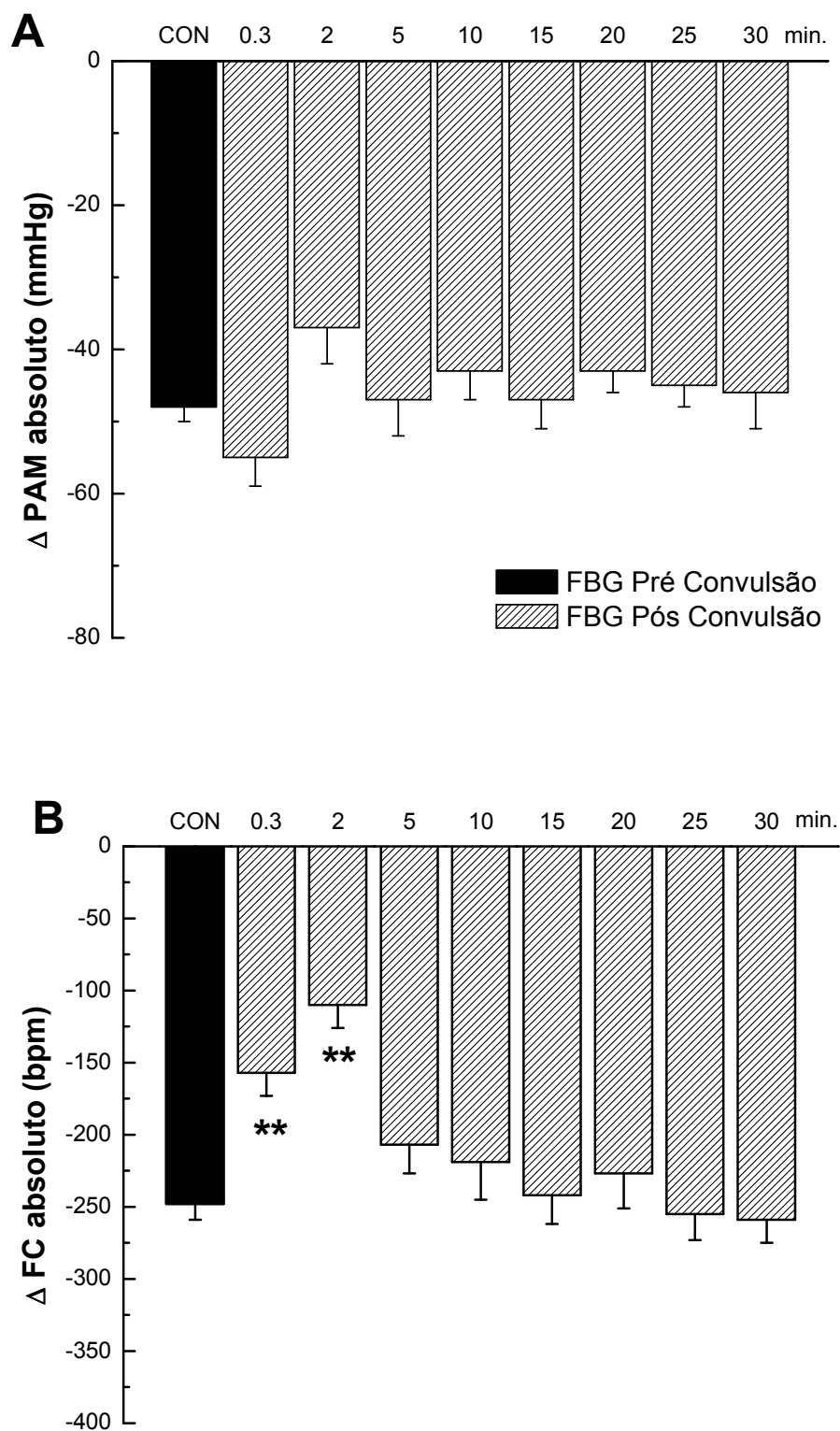


FIGURA 16 – Alterações de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) em resposta à fenilbiguanida (FBG) antes e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque (n=10). *p<0,05 e **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* de Dunnet's. CON, controle.

4.6.2.2 Valores Basais de PAM e FC dos Animais Submetidos à Convulsão por Eletrochoque e Estimulação do Reflexo Bezold-Jarisch

Os valores basais de PAM e FC antes (controle) e 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque nos animais submetidos à avaliação do reflexo B-J com FBG (12 µg/Kg, i.v.) estão apresentados abaixo, na tabela 2.

TABELA 2 – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) antes (controle) e após à indução da convulsão por eletrochoque (n=10). **p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

FBG	Controle	0,3 min.	2 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.
PAM (mmHg)	103 ± 2	127 ± 5**	125 ± 4**	112 ± 2	105 ± 2	107 ± 2	106 ± 2	105 ± 2	104 ± 2
FC (bpm)	375 ± 10	271 ± 17**	319 ± 18	339 ± 22	362 ± 22	380 ± 20	386 ± 19	387 ± 15	397 ± 13

4.6.3 Barorreflexo

Devido ao fato da atividade dos componentes autonômicos apresentarem-se diferenciadas no período pós-ictal imediato em relação ao período de 30 minutos, fizemos a avaliação das alterações reflexas da FC com fenilefrina e nitroprussiato de sódio em 2 grupos distintos de animais de forma diferenciada. No primeiro, após à indução da convulsão, a fenilefrina foi administrada inicialmente aos 2 e 5 minutos pós-eletrochoque, seguida do nitroprussiato aos 10 e 15 minutos pós-eletrochoque. No segundo, também após à indução da convulsão pelo eletrochoque, foi feita a administração destas drogas vasoativas de forma inversa, isto é, inicialmente com nitroprussiato aos 2 e 5 minutos pós-eletrochoque, seguida de fenilefrina aos 10 e 15 minutos pós-eletrochoque. Em ambos os grupos, estas drogas foram administradas antes da indução da convulsão para a obtenção dos valores controles. A sensibilidade (ganho) barorreflexo foi avaliada através do slope (inclinação) obtido pela regressão linear para cada um dos períodos pós-eletrochoque acima mencionados e comparados com

os respectivos slopes controles (pré-eletricochoque). Os interceptos também foram calculados para permitir a representação gráfica dos slopes.

4.6.3.1 Avaliação Baroreflexa à Estimulação com Fenilefrina e Nitroprussiato de Sódio Antes e Após à Indução da Convulsão por Eletricochoque

Na figura 17 apresentamos os ganhos (slopes) do grupo submetido à administração inicial com fenilefrina antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão seguida da administração de nitroprussiato de sódio controle e 10 e 15 minutos após o eletricochoque. Como podemos observar na figura 17A, o slope à fenilefrina aos 2 minutos após á indução da convulsão apresentou-se significativamente reduzido em relação ao controle ($-0,07 \pm 0,59$ vs. $-2,26 \pm 0,36^*$ bpm/mmHg, respectivamente. $*p < 0,05$). Não houve diferença estatística no slope dos animais que receberam fenilefrina aos 5 minutos pós-eletricochoque ($-2,56 \pm 0,55$ bpm/mmHg) em relação ao controle. Da mesma forma, não foi observada diferença estatística entre os valores dos slopes dos animais submetidos à administração com nitroprussiato no período controle ($-1,34 \pm 0,13$ bpm/mmHg), 10 ($-1,24 \pm 0,22$ bpm/mmHg) e 15 ($-0,95 \pm 0,17$ bpm/mmHg) minutos após à indução da convulsão (figura 17B).

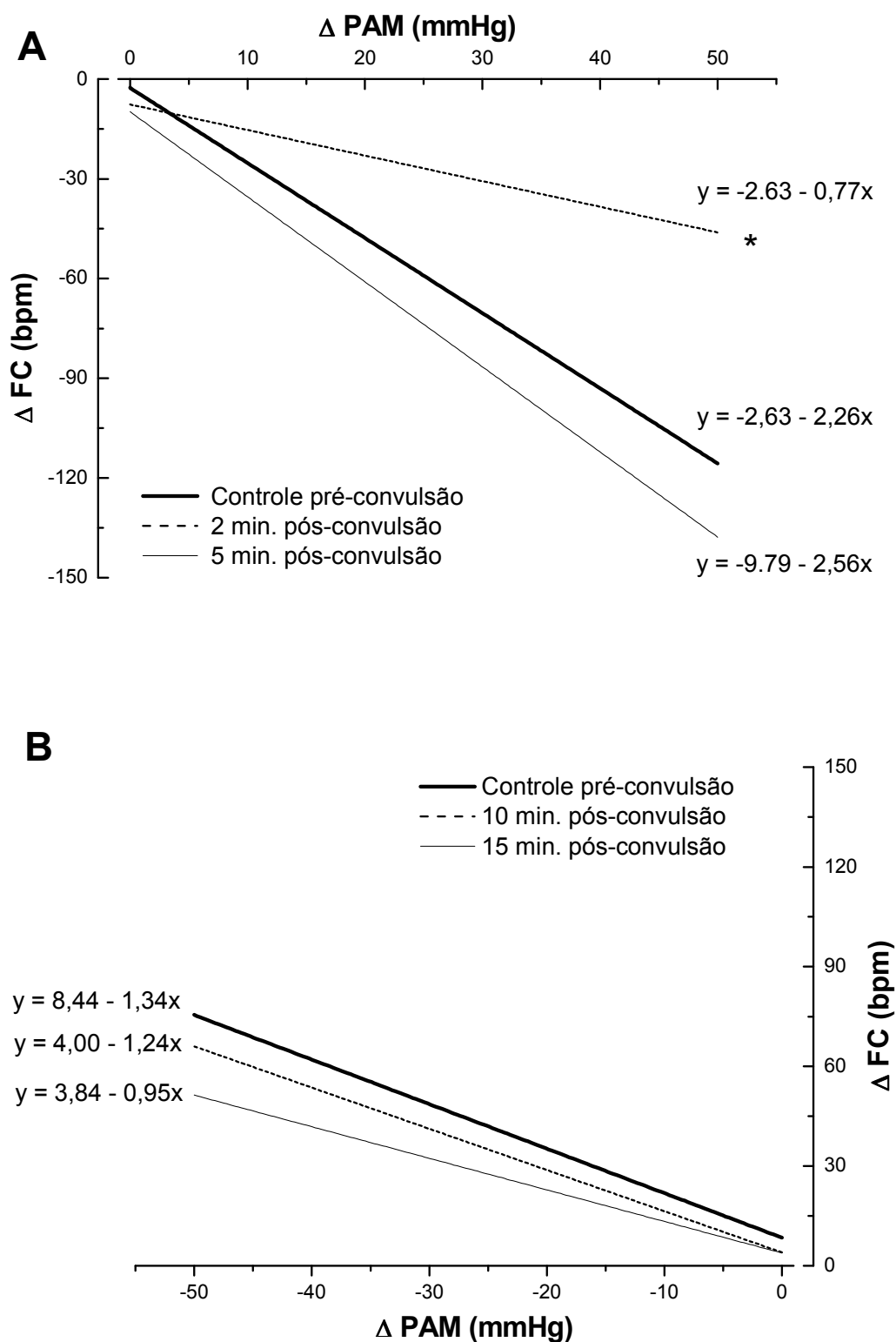


FIGURA 17 – Efeitos da indução da convulsão por eletrochoque sobre o ganho (slope) barorreflexo. Painel A: infusão de fenilefrina antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão. Painel B: infusão de nitroprussiato de sódio antes (controle) e aos 10 e 15 minutos após à indução da convulsão (n=8). * $p < 0,05$, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Dunnet's.

4.6.3.2 Avaliação Baroreflexa à Estimulação com Nitroprussiato de sódio e Fenilefrina Antes e Após à Indução da Convulsão por Eletrochoque

A figura 18 mostra os ganhos (slopes) do grupo de animais submetidos administração inicial com nitroprussiato de sódio antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque seguida da administração de fenilefrina controle e aos 10 e 15 minutos após à indução da convulsão. Como podemos observar na figura 18A, não houve diferença estatística entre os slopes controle ($-1,66 \pm 0,17$ bpm/mmHg) e os slopes dos animais que receberam nitroprussiato aos 2 ($-2,63 \pm 0,69$ bpm/mmHg) e aos 5 ($-1,51 \pm 0,21$ bpm/mmHg) minutos após à indução da convulsão. Do mesmo modo, não foi observada diferença estatística entre os valores dos slopes dos animais submetidos à estimulação com fenilefrina controle ($-2,59 \pm 0,36$ bpm/mmHg) e aos 10 ($-3,38 \pm 0,54$ bpm/mmHg) e 15 ($-2,33 \pm 0,28$ bpm/mmHg) minutos após à indução da convulsão (figura 18B).

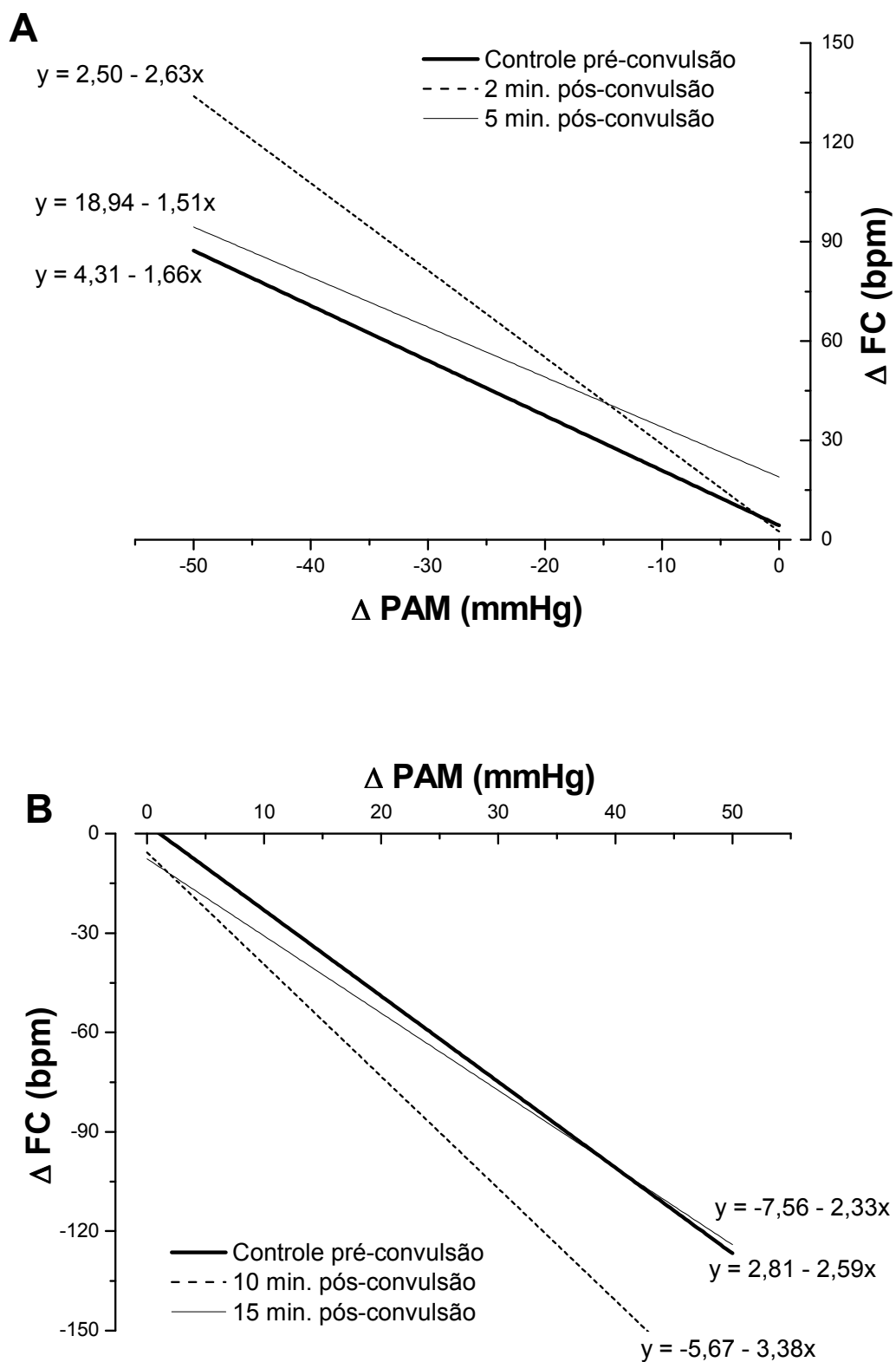


FIGURA 18 – Efeitos da indução da convulsão por eletrochoque sobre o ganho (slope) barorreflexo. Painel A: infusão de nitroprussiato de sódio antes (controle) e aos 2 e 5 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque. Painel B: infusão de fenilefrina antes (controle) e aos 10 e 15 minutos após à indução da convulsão (n=8). * $p < 0,05$, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* de Dunnet's.

4.6.3.3 Valores Basais de PAM e FC dos Animais Submetidos à Convulsão por Eletrochoque e Avaliação Barorreflexa

Nas tabelas 3 e 4 estão expressos os valores basais de PAM e FC antes (controle) e após à indução da convulsão por eletrochoque nos animais submetidos à avaliação barorreflexa com fenilefrina e nitroprussiato nos grupos C-F-N e C-N-F.

TABELA 3 – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) antes (controle) e após à indução da convulsão por eletrochoque (n=8). Sequência experimental: Controle – Fenilefrina (2 e 5 minutos pós-eletrochoque) – Nitroprussiato de Sódio (10 e 15 minutos pós-eletrochoque) *p<0,05 e p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

Controle – Fenilefrina – Nitroprussiato					
	Controle	2 min.	5 min.	10 min.	15 min.
PAM (mmHg)	104 ± 2	118 ± 5*	109 ± 3	109 ± 1	108 ± 1
FC (bpm)	401 ± 11	345 ± 9*	383 ± 20	407 ± 16	435 ± 14

TABELA 4 – Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) antes (controle) e após à indução da convulsão por eletrochoque (n=8). Sequência experimental: Controle - Nitroprussiato de Sódio (2 e 5 minutos pós-eletrochoque) - Fenilefrina (10 e 15 minutos pós-eletrochoque) *p<0,05 e p<0,01, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *pos hoc* de Tuckey/Kramer.

Controle – Nitroprussiato – Fenilefrina					
	Controle	2 min.	5 min.	10 min.	15 min.
PAM (mmHg)	99 ± 1	116 ± 3**	113 ± 3**	103 ± 3	104 ± 2
FC (bpm)	398 ± 13	336 ± 12*	408 ± 16	436 ± 13	419 ± 17

4.6.3.4 – Avaliação das Respostas Cardiovasculares Promovidas pela Indução da Convulsão por Eletrochoque em Animais Submetidos ao Bloqueio Adrenérgico e Desnervação Sino-aórtica (DSA)

Para avaliarmos a participação dos barorreceptores nas respostas cardiovasculares promovidas pela indução da convulsão por eletrochoque, utilizamos 2 grupos de animais sendo que um grupo foi submetido ao bloqueio adrenérgico simultâneo com atenolol (2 mg/kg, i.v.) e prazosin (1 mg/kg, i.v.) e o outro grupo foi submetido à remoção dos conjuntos de barorreceptores aórtico e carotídeo denominado de “desnervação sino-aórtica (DSA)”, no dia anterior aos experimentos. As alterações de PAM e FC em relação aos valores basais foram comparadas com o grupo controle e estão apresentadas na figura 19. Podemos observar, inicialmente, que o grupo submetido ao bloqueio adrenérgico apresentou uma significativa redução da resposta pressora induzida pela convulsão aos 0,3 minutos pós-eletrochoque se comparado ao grupo controle ($-11 \pm 6^{**}$ vs. 34 ± 5 mmHg, respectivamente. $^{**}p < 0,01$). Foram observadas atenuações significativas da resposta pressora também aos 2, 5 e 25 minutos pós-eletrochoque (7 ± 1 , -4 ± 4 e -5 ± 2 mmHg). Atenuações na resposta pressora deste grupo foram observadas aos 0,3; 2; 5 e 10 minutos pós-eletrochoque se comparadas ao grupo DSA. Não foram observadas alterações significativas nas respostas pressoras entre o grupo DSA em relação ao controle em todos os períodos de tempo estudados.

Em relação às alterações de FC, observamos que ambos os grupos apresentaram atenuação da resposta bradicárdica em relação ao grupo controle (bloqueio adrenérgico: -55 ± 16 bpm ** ; DSA: -62 ± 17 bpm* e Controle: -127 ± 9 bpm). O grupo DSA também apresentou atenuação significativa aos 15, 20, 25 e 30 minutos pós-eletrochoque em relação ao grupo controle (DSA: $-1 \pm 8^*$, $9 \pm 15^*$, $11 \pm 14^{**}$ e $17 \pm 15^{**}$ bpm e Controle: 54 ± 12 , 62 ± 12 , 78 ± 9 e 85 ± 7 bpm, respectivamente).

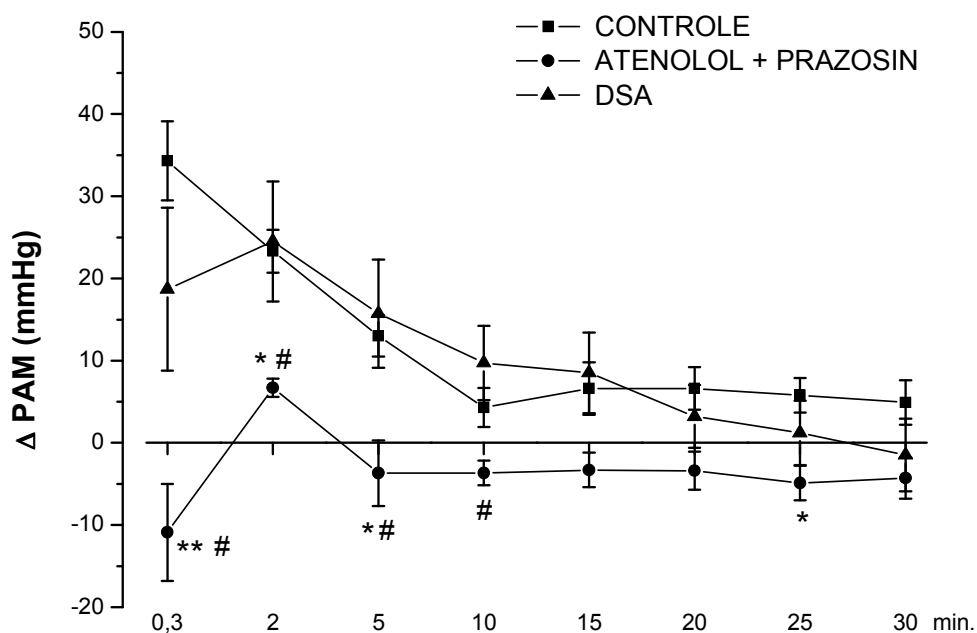
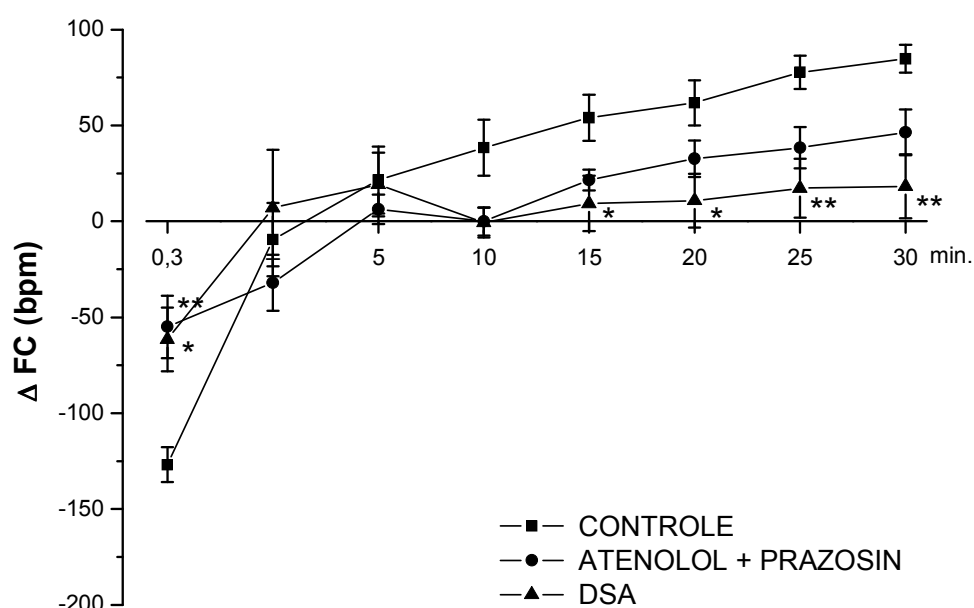
A**B**

FIGURA 19 – Alterações de pressão arterial média (Δ PAM) e frequência cardíaca (Δ FC) 0,3; 2; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 minutos após à indução da convulsão por eletrochoque em animais controle (n=8), submetidos ao bloqueio adrenérgico com atenolol + prazosin (n=6) e à deservervação sino-aórtica (DSA) (n=6). *p<0,05 e ** p<0,01, diferença significativa em relação ao grupo controle. #p<0,05 diferença significativa em relação ao grupo DSA. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* deTuckey/Kramer.

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o eletrochoque induz crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas em ratos não anestesiados, acompanhadas de importantes alterações cardiovasculares tônicas e reflexas, bem como alterações autonômicas e respiratórias caracterizadas por aumento da PAM e bradicardia, arritmias cardíacas e aumento da variabilidade da PAM e FC, aumento da atividade parassimpática, inibição das respostas pressora e bradicárdica à injeção de KCN, inibição da resposta bradicárdica à injeção de FBG, atenuação da bradicardia barorreflexa à fenilefrina e aumento do V_C acompanhado de bradipnéia e/ou apnéia.

As desordens fisiopatológicas que acompanham as crises convulsivas têm sido extensivamente caracterizadas em humanos. Tais desordens são caracterizadas por respostas complexas que envolvem diferentes sistemas fisiológicos concomitantemente. A magnitude destas respostas varia conforme o tipo de crise convulsiva e os focos epiléticos no SNC. Os modelos experimentais têm dado grandes contribuições para o entendimento dos mecanismos envolvidos nestas desordens (SAKAMOTO *et al.*, 2008; OPPENHEIMER E CECHETTO, 1990 *apud* Schuele, 2009). O modelo utilizado neste estudo para indução das crises convulsivas é baseado na estimulação transcraniana, ou seja, na passagem de uma corrente elétrica (eletrochoque) entre os hemisférios cerebrais do animal. Esta corrente elétrica promove uma estimulação generalizada do cérebro, levando a uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada.

O período de tempo após à indução da convulsão é um aspecto de grande interesse para os investigadores, uma vez que as alterações fisiopatológicas em decorrência das crises convulsivas podem ser observadas durante estas crises (período ictal), após estas crises (período pós-ictal), entre as crises (período interictal) e até mesmo anteriormente às crises (período pré-ictal). O período ictal compreende o período de tempo entre a liberação do eletrochoque e a última contração muscular observada, o qual em média ocorre em

aproximadamente 30 segundos. O período pós-ictal pode ser classificado como período pós-ictal imediato, o qual tem duração de aproximadamente 2 a 5 minutos após as crises e o período pós-ictal propriamente dito, que tem duração de até algumas horas após estas crises. No presente estudo, este período foi avaliado até 30 minutos após o eletrochoque. Existe uma importante relação entre os períodos após as crises convulsivas e as suas complicações. Dentre estas destacamos a SUDEP, uma vez que existem evidências da relação de sua ocorrência e a história de uma crise convulsiva prévia (HITIRIS *et al.*, 2007). Nosso estudo buscou esclarecer as alterações cardiorrespiratórias e autonômicas que ocorrem nos períodos ictal, pós-ictal imediato e pós-ictal propriamente dito (até 30 minutos após à indução da crise). Desta forma, os resultados do presente estudo visam contribuir para o entendimento das principais causas cardiorrespiratórias que ocorrem nos casos de epilepsia e que podem levar à SUDEP.

Após a estimulação por eletrochoque, os animais apresentaram uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada caracterizada por uma fase tônica onde se observou uma extensão dos membros do animal posteriormente (180° em relação ao plano do eixo corporal do animal) por aproximadamente 10 a 15 segundos (ALTAR *et al.*, 2004), seguida por uma fase clônica caracterizada por movimentos vibratórios clônicos. A duração da crise convulsiva foi determinada a partir do início da contração tônica até os últimos movimentos clônicos observados (ERAKOVIC *et al.*, 2001) e, neste estudo, foi de aproximadamente 30 segundos.

5.1 RESPOSTAS CARDIOVASCULARES PROMOVIDAS PELA INDUÇÃO DA CONVULSÃO POR ELETROCHOQUE

Por questões meramente didáticas, discutiremos, a seguir, os diversos parâmetros cardiorrespiratórios avaliados neste estudo separadamente e suas relações com as crises convulsivas. Ao final

desta tese, no Apêndice C, apresentamos um esquema ilustrativo onde sugerimos os diversos mecanismos que poderiam participar da modulação das respostas cardiorrespiratórias observadas durante as crises convulsivas (período ictal) ou logo após a sua indução (período pós-ictal imediato).

5.1.1 Pressão Arterial

Vários estudos têm mostrado que alterações cardiovasculares acompanham as crises convulsivas (SIMON *et al.*, 1984; AMINOFF *et al.*, 1984; BLUMHARDT *et al.*, 1986; OPPENHEIMER, 1992; COCHKEY; CONTI, 1995; LI *et al.*, 1995; NEI *et al.*, 2000; ZIJLMANS *et al.*, 2002; SURGES, 2009). Durante estas crises, a PA comumente aumenta, contudo, pode diminuir ou não sofrer alterações (MAGNAES, 1974). Os resultados, do presente estudo, mostraram que a crise convulsiva induzida pelo eletrochoque promove significativa elevação da PAM, PAS e PAD no período ictal e pós-ictal imediato, retornando aos valores basais em aproximadamente 5 minutos após o eletrochoque.

Clinicamente, uma situação que se assemelha a técnica do eletrochoque, utilizada neste estudo, seria a terapia eletroconvulsiva utilizada para o tratamento de alguns transtornos neurológicos e psiquiátricos (RUMI, *et al.*, 2002). A realização desta terapia está frequentemente associada a respostas hemodinâmicas agudas, incluindo hipertensão e taquicardia imediatamente após o estímulo (WAJIMA *et al.*, 2001; 2002). Outros estudos tais como os de Rumi *et al.* (2002), também observaram alterações na PAM. Através de avaliações eletrocardiográficas e hemodinâmicas durante a realização da eletroconvulsoterapia em adultos jovens, estes autores relataram aumento significativo da PA durante o choque, com normalização dos valores 1 hora após o procedimento. Os resultados dos estudos acima utilizando a técnica de eletroconvulsoterapia corroboram os achados dos nossos estudos no que se refere à resposta hipertensiva.

Contudo, estudos anteriores de Cochkey e Conti (1995) mostraram que, após crises convulsivas espontâneas, não induzidas por estímulo elétrico, não foi observado o mesmo comportamento da PA quando comparado com as crises induzidas por eletrochoque, uma vez que, nas crises espontâneas, os valores de PA foram menores do que aqueles observados após o eletrochoque. Ou seja, a magnitude das respostas hipertensoras parece ser diferente conforme o estímulo convulsivo.

Uma questão importante a ser considerada é o fato das alterações cardiovasculares serem resultantes do estímulo elétrico por si ou resultante da crise convulsiva propriamente dita. Os estudos de Cochkey e Conti (1995), acima citados, mostraram que pacientes submetidos à eletroconvulsoterapia e que não exibiram uma crise tônico-clônica característica (crise frusta), também apresentaram respostas cardiovasculares caracterizadas por um importante aumento, tanto da PA como da FC, sugerindo que apenas a eletroconvulsoterapia é capaz de promover alterações cardiovasculares. Em nosso estudo, entretanto, todos os animais submetidos ao eletrochoque apresentaram crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, o que nos sugere que as alterações cardiovasculares observadas não são exclusivamente devido ao eletrochoque por si, mas também, pela crise convulsiva, uma vez que não foi possível dissociar os efeitos promovidos pelas crises dos efeitos promovidos pelo eletrochoque sobre os parâmetros cardiorrespiratórios avaliados em nossos estudos.

Os mecanismos pelos quais as crises convulsivas poderiam promover a elevação da PA podem ser: a) liberação de fatores humorais, b) efeito vascular decorrente da contração muscular tônico-clônica (fenômeno miotônico) e c) ativação de vias neurais no SNC.

No período pós-ictal imediato, a liberação de hormônios que promovem vasoconstrição e, conseqüentemente, aumento da PA é uma das hipóteses a ser considerada. De acordo com Simon *et al.* (1984) e Aminoff *et al.* (1984), vários hormônios como a prolactina, vasopressina, ACTH, cortisol, ocitocina e adrenalina são liberados durante uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada. A ação

destes hormônios em diversos locais do SNC poderia contribuir para o aumento da PA nos primeiros minutos após à indução da convulsão. Deve também ser considerada a ação vascular periférica das catecolaminas liberadas pela medula adrenal sobre as respostas cardiovasculares. Estes achados corroboram outros estudos da literatura, onde foram observadas alterações dos níveis plasmáticos hormonais durante crises convulsivas e também após à indução do eletrochoque (COLLINS *et al.*, 1983; DANA-HAERI *et al.*, 1983; DEAKIN *et al.*, 1983; PORTUGAL-SANTANA *et al.*, 2004).

Outra hipótese que não pode ser descartada e que poderia contribuir para a elevação da PA no período ictal e pós-ictal imediato refere-se aos efeitos hemodinâmicos decorrente da contração tônico-clônico generalizada, a qual poderia ser classificada como um fenômeno miotônico. Ou seja, observamos que a aplicação do eletrochoque promove uma contração muscular esquelética generalizada, de início súbito e que tem duração de aproximadamente 30 segundos. Esta contração por sua vez, poderia causar a compressão dos vasos sanguíneos, particularmente as veias, promovendo um aumento do volume de sangue circulante e resultando em um aumento do retorno venoso (RV), do DC e da PA. A compressão arterial não pode ser descartada, a qual promoveria aumento da RVP, aumento de pós-carga, inotropismo positivo e conseqüentemente aumento da PA. Estudos de Petrides e Fink (1996) corroboram esta hipótese ao sugerir que o aumento dos valores da PA se deve, dentre outros fatores, aos reflexos ou fenômenos miotônicos. As alterações cardiovasculares no período ictal (aumento da PA e FC) podem ser atribuídas ao aumento das catecolaminas plasmáticas durante a convulsão ou ser uma consequência do aumento da atividade motora ictal (SIMON *et al.*, 1984). Estudos adicionais estão sendo realizados para avaliarmos a contribuição deste fenômeno sobre a elevação de PA durante as crises convulsivas induzidas pelo eletrochoque.

Em relação aos aumentos de PAS e PAD, deve ser considerado, inicialmente, que nossos resultados mostraram que o eletrochoque no período ictal e pós-ictal imediato, não promoveu aumento da atividade

nervosa simpática para o coração, mas sim para os vasos sanguíneos. Consequentemente, a elevação dos valores de PAS poderia ser explicada pelo mecanismo de Frank-Starling, em resposta ao aumento do RV pelo fenômeno miotônico, assim como pelo aumento da pós-carga devido ao aumento da RVP causada também por este fenômeno e por um mecanismo mediado pelo aumento da atividade simpática vascular, mediado pelo SNC ou por reflexos cardiovasculares, conforme sugerido pelo presente estudo. Esta, por sua vez, promoveria também o aumento da PAD. Considerando-se ainda que a pressão pulsátil (PP) não se alterou significativamente, nossos resultados sugerem que os aumentos de PAS e PAD foram de magnitudes similares.

Por outro lado, a ativação de vias neurais centrais, seja pelas crises convulsivas ou pelo eletrochoque, tem sido extensivamente estudada, muito embora, devido a sua complexidade, vários aspectos relacionados à sua neurotransmissão, bem como suas implicações sobre as alterações cardiorrespiratórias concomitantes às crises não sejam completamente entendidos. Estudos anteriores de Kaada *et al.* (1949) *apud* Surges (2009) e Oppenheimer *et al.* (1992) mostraram que a estimulação elétrica de áreas corticais em humanos e animais, tais como o córtex da ínsula e o lobo temporal, promovem elevação ou redução da PA conforme o hemisfério cerebral estimulado. Ou seja, a ativação do hemisfério cerebral esquerdo predominantemente leva a uma resposta hipotensora, enquanto que o hemisfério direito leva a uma hipertensão. Estes resultados sugeriram a existência de uma possível representação assimétrica do córtex cerebral em relação a PA. Contudo, vários outros estudos têm mostrado que a estimulação de diferentes áreas do SNC, que causam crises convulsivas, promove alterações na atividade dos componentes autonômicos, independente do hemisfério cerebral estimulado (NEI, 2009).

A estimulação de áreas cerebrais e suas implicações sobre o sistema nervoso autônomo serão discutidas a seguir.

5.1.2 Frequência Cardíaca

Alterações na FC são fenômenos comuns durante as crises convulsivas. Como descrito anteriormente, a alteração cardiovascular mais frequentemente encontrada em pacientes que apresentam crises convulsivas é a taquicardia ictal, ocorrendo em aproximadamente 73% das crises convulsivas e em 93% dos pacientes com epilepsia (ZIJLMANS *et al.*, 2002).

Li *et al.* (1995) avaliaram alterações eletrocardiográficas em 61 crises convulsivas parciais complexas de origem no lobo temporal de 20 pacientes e relataram a ocorrência de taquicardia em 39% dos casos e bradicardia em 5%. Valores maiores que 120 bpm já foram relatados em 67% a 76% dos pacientes com crises convulsivas, podendo alcançar 200 bpm (FREEMAN, 2006). Segundo Blumhardt (1986), Smith (1989) e Mayer (2004), tanto em adultos como em crianças, crises convulsivas parciais complexas e tônico-clônicas generalizadas causam aumento na FC. De acordo com Freeman (2006), a elevação da FC é mais comum em pacientes jovens e sem tratamento para epilepsia.

A avaliação concomitante do eletroencefalograma e eletrocardiograma (EEG/ECG) durante as crises convulsivas tem demonstrado que elas estão diretamente associadas com o aumento da FC. Este fato foi demonstrado por Blumhardt *et al.* (1986) em 92% dos 26 pacientes com crises convulsivas provenientes do lobo temporal, e por Marshal *et al.* (1983) (*apud* SCORZA, 2007) em 12 pacientes também monitorados com EEG/ECG, os quais apresentaram taquicardia durante as crises convulsivas. Segundo Devinsky (2004), a taquicardia ictal geralmente é acompanhada por alterações no ECG.

Alterações na FC podem preceder, coincidir ou se manifestar após as descargas epiléticas. Estudos de Zijlmans *et al.* (2002) mostraram aumentos na FC de pelo menos 10 bpm imediatamente antes do início das crises em 93% dos pacientes. Segundo Mayer *et al.* (2004) uma elevação precoce da FC pode estar associada à epilepsia do lobo temporal direito. Freeman (2006), por sua vez, também

observou respostas taquicárdicas precedentes à descarga ictal em aproximadamente 75% dos pacientes. Este autor mostrou ainda, que este fato foi particularmente importante em pacientes onde o foco epiléptico estava localizado no lobo temporal medial, onde a taquicardia precedeu a descarga ictal em 14,2 segundos quando comparado com pacientes com foco epiléptico extra-temporal. Nestes pacientes, a taquicardia precedeu a descarga ictal em 8,2 segundos.

No que diz respeito às áreas centrais envolvidas nestas respostas de FC, estudos experimentais mostraram que a amígdala parece exercer um papel importante na regulação neural, tanto da frequência como do ritmo cardíaco (HILTON *et al.*, 1963; APPLGATE *et al.*, 1983; GELSEMA *et al.*, 1987). Estudos mais recentes realizados por Leutmezer *et al.* (2003) mostraram que alterações da FC ictal diferem entre convulsões de origem temporal e extratemporal, assim como entre aquelas que se iniciaram no hemisfério cerebral direito ou esquerdo. Estes autores mostraram que estruturas do lobo temporal direito exercem um papel crucial no controle neural da FC.

Segundo alguns autores, a taquicardia ictal ocorre mais frequentemente em crises convulsivas originadas no lobo temporal, e aquelas originadas no lobo temporal mesial estão associadas a taquicardias de maior magnitude (GARCIA *et al.*, 2001; LEUTMEZER *et al.*, 2003). Sevcencu; Struijk (2010), em um estudo de revisão, mostraram que a taquicardia e a bradicardia ictais ocorrem mais frequentemente em associação com a esclerose do lobo temporal mesial, mas também podem ocorrer em decorrência de outras patologias cerebrais, tais como as displasias e as lesões corticais.

Os resultados do presente estudo mostraram que o eletrochoque promove inicialmente uma significativa redução da FC (aos 0,3 minutos), a qual foi normalizada aos 5 minutos e invertida para respostas taquicárdicas também significativas no período pós-ictal, somente após 15, 20, 25 e 30 minutos da indução da convulsão pelo eletrochoque. Esta resposta bifásica encontrada em nossos estudos sugere que diferentes mecanismos neuro-humorais podem estar sendo estimulados e/ou inibidos nos períodos ictal, pós-ictal imediato e pós-

ictal. Uma vez que em nossos estudos, utilizamos o eletrochoque, o qual promove uma estimulação transcraniana generalizada, não é possível especificar qual área do SNC estaria mediando as respostas de FC observadas, mas um aspecto que deve ser considerado é o fato das crises convulsivas dos estudos acima citados (que relataram taquicardia associada à convulsão) terem sido observadas em crises convulsivas espontâneas. Este fato, por si só, poderia justificar as diferenças observadas entre nossos resultados e os achados destes autores. Além disso, poderíamos sugerir que os períodos nos quais as alterações cardiovasculares que acompanham as crises convulsivas são avaliadas, seja induzida ou espontânea, é um aspecto bastante crítico, pois diferentes mecanismos podem estar mediando tais respostas conforme o período, o que poderia justificar suas discrepâncias na literatura.

Estudos de Rumi *et al.* (2002) mostraram uma elevação significativa da FC após eletroconvulsoterapia em adultos jovens, as quais retornaram aos valores basais na hora seguinte. Em contrapartida, alguns autores têm relatado o contrário, isto é, uma redução significativa dos valores de FC logo após o eletrochoque (WELCH; DROP, 1989 *apud* RUMI *et al.*, 2002).

Bradycardia e assistolia relacionadas a crises convulsivas são menos comuns do que a taquicardia, porém, segundo Seeck *et al.* (2001), uma severa bradicardia, devido à parada do nodo sinusal, tem sido descrita na literatura. Smith (1992) descreveu um caso de bloqueio átrio-ventricular total durante uma crise convulsiva parcial complexa em uma paciente de 56 anos de idade. Décadas atrás, antes da introdução do EEG, Russell (1906) observou clinicamente em um adulto jovem, a cessação da pulsação durante uma crise convulsiva. Desde então, outros casos têm sido descritos, nos quais episódios ictais são acompanhados por bradicardia ou assistolia (TINUPER *et al.*, 2001). De acordo com Schuele (2009), a bradicardia ictal ocorre em aproximadamente 2% das crises convulsivas de pacientes com epilepsia. Muitas das convulsões que cursam com bradicardia ictal originam no lobo frontal ou temporal (NEI *et al.*, 2000; LEUTMEZER *et*

al., 2003). Segundo Britton *et al.* (2006) a bradicardia ictal é mais prevalente em crises convulsivas originadas no lobo temporal e parece estar associada com descargas epiléticas bilaterais. De acordo com Chroni *et al.* (2009), a bradicardia ictal é considerada uma condição de ameaça à vida pois está implicada na patogênese da SUDEP.

Em animais experimentais, Oppenheimer e Cechetto (1990) *apud* Schuele (2009), demonstraram que a ativação autonômica durante as crises convulsivas pode estar sincronizada com descargas cardíacas neurais e que a estimulação persistente pode levar à bradicardia e assistolia. Outro estudo mostrou que a microestimulação do córtex da ínsula posterior esquerdo resulta em bradicardia, bloqueio cardíaco completo e morte por assistolia (OPPENHEIMER *et al.*, 1991). Tinuper *et al.* (2001) relataram 3 casos de bradicardia ictal e, após revisar outros casos na literatura, encontraram que, muito comumente, convulsões do lobo temporal ou frontal estão associadas com bradicardia e assistolia. Segundo Dirk-Mattias *et al.* (2004), vários estudos têm demonstrado uma associação entre atividade focal ictal e a ocorrência de perturbações no ritmo cardíaco, em particular bradicardia e assistolia. Entretanto, segundo estes autores, pouco é conhecido a respeito da fisiopatologia da bradicardia.

É importante reconhecer que crises convulsivas podem raramente causar assistolia e síncope. Entretanto, uma convulsão secundariamente generalizada pode ocorrer independente da síncope acarretada pela assistolia (ROSSETTI *et al.*, 2005; NEI, 2009). Perda do tônus muscular e queda em pacientes com crise convulsiva focal podem indicar assistolia ictal (SCHUELE, 2009). Em casos de assistolia e síncope relacionadas à convulsão, o uso de marcapasso cardíaco está indicado para prevenir trauma devido às quedas (STRZELCZYK *et al.*, 2008). Assistolia ictal, durando mais que 60 segundos, tem sido descrita em 0,1 a 0,4% dos pacientes monitorados com vídeo-EEG (ROCAMORA *et al.*, 2003; SCHUELE, 2009).

Assim como discutido acima para as respostas de PAM, o estudo dos mecanismos neurohumorais na modulação das respostas de FC em consequência das crises convulsivas espontâneas e as induzidas pelo

eletrochoque tem despertado o interesse de vários investigadores. Diferentes áreas do SNC podem ser intensamente estimuladas pelos focos epilépticos. Entretanto, aquelas envolvidas com a regulação da atividade dos componentes autonômicos simpático e parassimpático poderia ser a principal origem das diversas respostas cardiovasculares observadas, podendo inclusive levar os pacientes a óbito, como é o caso da SUDEP. Neste contexto, deve ser incluída ainda a ativação de outras vias centrais de grande importância, como é o caso das vias respiratórias centrais, as quais serão discutidas mais adiante.

No presente estudo, uma hipótese para explicarmos a intensa bradicardia observada no período ictal seria a ativação de vias parassimpáticas centrais pelo eletrochoque. Entretanto, deve ser ressaltado que este seria um dos mecanismos iniciais desta resposta, de grande importância, que sobrepujaria esta bradicardia a despeito de outros mecanismos reflexos taquicardizantes. A favor desta bradicardia, poderíamos ainda ter a participação de respostas respiratórias, tal como a apnéia, e de mecanismos reflexos cardiovasculares, como o quimiorreflexo. Todos estes mecanismos, bem como suas interações, serão discutidos adiante.

Por outro lado, ainda no presente estudo, nos períodos pós-ictal imediato e pós-ictal propriamente dito, estas vias parassimpáticas parecem ser progressivamente desativadas ou inibidas, enquanto que um aumento da atividade simpática cardíaca é observado. Este aumento, por sua vez, seria um dos mecanismos responsáveis pela taquicardia observada no período ictal.

Outra questão avaliada neste estudo foi se o eletrochoque promoveria lesões no SNC, principalmente sobre as áreas envolvidas na modulação das respostas cardiovasculares. Para tanto, foram feitas duas induções de crises convulsivas por eletrochoque num intervalo de 24h entre elas, nos mesmos animais. Nossos resultados mostraram que as respostas hipertensora e bradicárdica nos períodos ictal e pós-ictal imediato, assim como a taquicardia no período pós-ictal propriamente dito não foram diferentes entre as duas estimulações, sugerindo que o eletrochoque não causou lesões significativas no SNC. Estes

resultados corroboram os estudos de Rumi *et al.* (2002) que avaliaram, em adultos jovens, as alterações eletrocardiográficas e de PA durante a eletroconvulsoterapia. Seus resultados mostraram que tanto a PA quanto a FC voltaram aos valores basais (pré-eletróchoque) aproximadamente 25 minutos após o procedimento, sugerindo que a terapia eletroconvulsiva provoca alterações cardiovasculares transientes, sendo considerada inclusive como uma modalidade terapêutica segura em psiquiatria, não promovendo alterações definitivas no sistema cardiovascular.

5.1.3 Sistema Nervoso Autônomo (SNA)

No que diz respeito à atividade dos componentes autonômicos cardíacos, no período ictal, pós-ictal imediato e pós-ictal à estimulação por eletróchoque, os resultados do presente estudo mostraram que ocorre uma importante ativação do componente cardio-vagal, a despeito da atividade simpática cardíaca permanecer praticamente inalterada no 1º minuto. É importante notar, que após o 1º minuto, a atividade cardio-vagal foi progressivamente diminuída até ser praticamente abolida aos 10 minutos. Por outro lado, o componente simpático cardíaco teve sua atividade progressivamente aumentada ao longo dos 30 minutos após o eletróchoque, sendo estatisticamente significativa após os 5 minutos. Ademais, com o duplo bloqueio autonômico (simpático + parassimpático) também realizado neste estudo, pudemos observar uma ausência de alterações estatisticamente significativas na FC após o eletróchoque. O conjunto destes resultados sugere que as alterações de FC induzidas pelo eletróchoque são mediadas principalmente pela ativação dos receptores autonômicos adrenérgicos e colinérgicos. Além disso, o duplo bloqueio mostrou que possíveis efeitos cardíacos secundários ao próprio eletróchoque sobre o nodo sinusal poderiam ser descartados, bem como uma significativa participação humoral sobre a FC no

período estudado, uma vez que apenas discretas alterações na FC foram observadas após este bloqueio.

O fato das crises convulsivas estarem associadas a várias mudanças nas funções autonômicas já foi anteriormente descrito por vários autores, tais como Leutmezer *et al.* (2003). Estas disfunções autonômicas podem levar a manifestações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, cutâneas, urinárias ou sexuais durante ou logo após o episódio convulsivo. Crises parciais simples podem produzir rubor, sudorese e piloereção, enquanto que crises parciais complexas produzem uma ampla variedade de sinais autonômicos, tais como alterações na frequência e ritmo cardíaco, PA, motilidade gastrointestinal e secreção. Crises tônico-clônicas generalizadas podem cursar com elevação de PA e FC e alteração na condução cardíaca (NEI *et al.*, 2000; BAUMGARTNER *et al.*, 2001; SAKAMOTO *et al.*, 2008). Entretanto, crises convulsivas também podem ocasionar importantes desajustes autonômicos, incluindo bradicardia ou assitolia, como anteriormente citado (JORGE, *et al.*, 2000; MAMELI *et al.*, 2001; ROSSETTI *et al.*, 2004).

Estudos realizados em humanos e em animais de experimentação têm mostrado que as divisões simpática e parassimpática do SNA são ativadas durante as crises convulsivas (GOODMAN *et al.*, 2007) e suas consequências são dependentes da magnitude da atividade de cada componente autonômico (HOTTA *et al.*, 2009). Blumhardt *et al.* (1986); Nei *et al.* (2000); Tinuper *et al.* (2001) sugerem que a ativação do componente simpático levando a hipertensão e taquicardia é mais comum do que os efeitos parassimpáticos. De acordo com Smith e Lim (2001), o aumento da atividade adrenérgica durante as crises convulsivas tem sido observado em animais, sendo responsável pelas taquiarritmias observadas durante as crises convulsivas. Por outro lado, nas respostas bradicárdicas observadas logo após o eletrochoque, Wech e Drop (1989) sugerem que o provável mecanismo para esta bradicardia seja a ação vagal, imediatamente após a descarga simpática deflagrada pelo estímulo elétrico da eletroconvulsoterapia.

Os resultados do nosso estudo divergem dos estudos acima citados, mas estão de acordo com estudos recentes de Sakamoto *et al.* (2008) os quais avaliaram as consequências autonômicas das convulsões límbicas corticais induzidas pelo ácido kaínico em ratos. Este estudo mostrou que as convulsões foram associadas a um aumento maciço da atividade parassimpática (nervo vago) e da atividade simpática (gânglio simpático cervical > nervo renal > nervo esplâncnico). Estes autores relataram ainda que uma fração importante de seus animais morreu e a causa *mortis*, definida através do ECG e ecocardiograma, mostrou uma dilatação cardíaca importante e bradiarritmias, levando à hipoperfusão cerebral e à hipoperfusão do coração. Contudo, vale salientar que, no presente estudo, não foram observadas mortes em consequência do eletrochoque.

Estudos experimentais de outros autores também corroboram nossos achados, os quais sugerem que a bradicardia observada no período ictal está associada a um aumento da atividade vagal (MAMELI *et al.*, 2006; NIELSEN *et al.*, 2008 a,b). Estudos clínicos também corroboram nossos achados (SMAJE *et al.*, 1987), uma vez que estes autores também mostraram envolvimento da atividade colinérgica na bradicardia e assistolia ictais.

Uma hipótese para explicar a divergência entre os nossos resultados e os resultados dos estudos descritos anteriormente poderia ser o fato de estarmos comparando resultados obtidos de estudos clínicos com resultados obtidos de estudos experimentais. Apesar da similaridade de objetivos entre estes estudos, as metodologias são diferentes, tais como: os modelos utilizados para a indução das crises convulsivas, diferentes períodos de avaliação (pré-ictal, ictal, pós-ictal ou interictal); diferentes áreas do SNC envolvidas na gênese das crises convulsivas; classificação das crises; entre outras.

Os mecanismos fisiopatológicos das disfunções do SNA, observadas durante as crises convulsivas, poderiam ser explicados pelo fato das descargas epilépticas generalizadas afetarem o cérebro como um todo, incluindo as vias neuronais autonômicas. Embora esta alteração possa ser encontrada durante as crises convulsivas,

mudanças na função autonômica entre estas crises também podem ser observadas (DEVINSKY, 2004). Além disso, lesões focais nas proximidades dos circuitos neuronais envolvidos com o SNA podem estar relacionadas com as disfunções autonômicas observadas em pacientes com certos tipos de epilepsia. Alguns autores têm relatado a influência da administração crônica de certas DAE na integridade do SNA (CHRONI *et al.*, 2009; SURGES *et al.*, 2009), particularmente a carbamazepina (PERSSON *et al.*, 2003).

Existem vários estudos sugerindo que as mais diferentes áreas do SNC estão envolvidas na regulação dos componentes autonômicos, tais como a amígdala, o córtex da ínsula, o hipocampo (núcleos paraventriculares, área hipotalâmica lateral e núcleo dorsomedial), o córtex pré-frontal medial, o córtex órbito-frontal, gânglios da base (estriado e substância negra), a região pré-óptica, substância cinzenta periaquedutal, núcleo parabraquial da ponte, núcleo do trato solitário, área bulbar ventrolateral, giro do cíngulo e o tálamo ventrolateral (KISIN; SINITSYN, 1963 *apud* SCORZA *et al.*, 2009; MELVILLE *et al.*, 1969; ZAMRINI *et al.*, 1990; OPPENHEIMER *et al.*, 1990, 1992; BENARROCH, 1993 *apud* BAUMGARTNER *et al.*, 2001; FREEMAN; SCHACHTER, 1995; GOODMAN *et al.*, 1999; JORGE *et al.*, 2000; BAUMGARTNER *et al.*, 2001; TINUPER *et al.*, 2001; ROSSETTI *et al.*, 2005; SAKAMOTO *et al.*, 2008; HOTTA *et al.*, 2009; SCORZA *et al.*, 2009). Embora alguns destes estudos sugiram uma relação entre estas áreas com as crises convulsivas e disfunções autonômicas, há muitos aspectos ainda para serem esclarecidos sobre estes núcleos, as vias centrais autonômicas e os neurotransmissores envolvidos nestas crises. Contudo, a bradicardia observada em alguns casos poderia ser decorrente de descargas epileptiformes que diretamente estimulariam áreas cerebrais localizadas e responsáveis pelo controle da frequência e ritmo cardíacos.

Algumas áreas centrais como o córtex da ínsula e a amígdala têm despertado o interesse de vários pesquisadores devido às respostas autonômicas observadas por estimulação elétrica. Segundo Oppenheimer *et al.* (1992) e Rossetti *et al.* (2005), a estimulação do

córtex da ínsula anterior direito resulta em taquicardia e resposta pressora, enquanto que bradicardia e hipotensão ocorrem após estimulação do córtex da ínsula anterior esquerdo. Esses achados sugerem uma organização das funções autonômicas, dependente do lado do hemisfério cerebral considerado. Contudo, observa-se grande controvérsia na literatura sobre a existência desta lateralidade⁷ de respostas (ZANRINI *et al.*, 1990). Enquanto alguns estudos clínicos defendem a lateralização do controle autonômico, outros não mostram que o controle da bradicardia e taquicardia é lateralizado (NEI, 2009).

Em relação à amígdala, Jorge *et al.* (2000) mostraram que crises convulsivas parciais são frequentemente acompanhadas por manifestações autonômicas, incluindo alterações da frequência e do ritmo cardíaco. De fato, têm sido encontradas alterações cardiovasculares durante ou imediatamente após as crises convulsivas, tanto experimentalmente como em pacientes com diferentes formas de epilepsia. Estruturas mesiais do lobo temporal, particularmente amígdala e hipocampo, estão relacionadas com o controle respiratório e autonômico. Estudos com estimulação e registro eletroencefalográfico sugerem que a amígdala está envolvida no controle da FC, PA e respiração (BENARROCH, 1993 *apud* BAUMGARTNER *et al.*, 2001; TINUPER *et al.*, 2001).

Contudo, outro aspecto evidenciado em nosso estudo foi o fato da atividade simpática apresentar-se aumentada nos vasos sanguíneos, mas não no coração. Esta hipótese foi levantada ao observarmos um aumento significativo da PAM no período ictal e pós-ictal imediato, mesmo após os bloqueios autonômicos com atenolol e metil-atropina isoladamente e combinado (bloqueio duplo). Esta hipótese foi confirmada ao observarmos que o bloqueio simultâneo com atenolol e prazosin (antagonista adrenérgico α_1) aboliu totalmente a resposta pressora induzida pelo eletrochoque nos períodos ictal e pós-ictal imediato, sugerindo que a gênese desta resposta está associada a uma elevação da atividade simpática para os vasos sanguíneos, tais como

⁷ Vide Anexo D

as arteríolas, acarretando um aumento da RVP e conseqüentemente elevação da PAM.

5.2 RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS PROMOVIDAS PELO ELETROCHOQUE

Manifestações respiratórias comumente ocorrem durante as crises convulsivas e compreendem um amplo espectro de sintomas que incluem dispnéia subjetiva, hiperventilação, estridor, tosse, asfixia, apnéia e edema pulmonar neurogênico, uma entidade potencialmente fatal (FREEMAN; SCHACHTER, 1995; BERILGEN *et al.*, 2004; SCORZA *et al.*, 2007). Alteração respiratória ictal (ARI), associada a prejuízo na ventilação, é comumente relacionada a convulsões tônico-clônicas generalizadas. Entretanto, crises parciais não-convulsivas podem estar associadas a ARI. Jackson, um dos pesquisadores pioneiros do estudo das crises convulsivas, descreveu em 1899 alterações respiratórias em um paciente com convulsão de origem límbica, denominada crise uncinada. Neste tipo de crise, o paciente descreve a sensação de sentir “cheiro de mato queimado”, mas não apresenta alterações motoras. Observações similares têm sido feitas desde então (BLUM, 2009).

Além das ARI associadas ao episódio convulsivo, têm sido descritas também alterações respiratórias pós-ictais. Alguns estudos têm descrito que convulsões tônico-clônicas generalizadas são seguidas por estertores respiratórios audíveis no período pós-ictal, nas fases inspiratórias e expiratórias prolongadas, e distúrbios respiratórios duradouros (BLUM, 2009). Nashef *et al.* (1996) relatou apnéia pós-ictal durando mais de 10 segundos em crises convulsivas, sendo que 16 das 47 crises convulsivas foram classificadas como crises parciais complexas sem generalização secundária.

As alterações respiratórias induzidas pela estimulação por eletrochoque também foram avaliadas no presente estudo, assim como suas possíveis relações com as respostas cardiovasculares. Nossos

resultados mostraram um aumento significativo do V_C acompanhado de redução da FR no período ictal, enquanto aos 2 minutos do período pós-ictal imediato o V_C permaneceu elevado apesar da normalização da FR. No que se refere a estas alterações, sua gênese provavelmente está relacionada com o fato da estimulação por eletrochoque excitar diretamente as vias respiratórias centrais. Embora não seja possível identificar qual(is) áreas do SNC seja predominantemente estimulada, este modelo promove uma estimulação transcraniana generalizada.

Em relação à apnéia, esta resposta parece ser uma alteração respiratória frequentemente observada nas crises convulsivas. No presente estudo, 78% dos animais apresentaram episódios de apnéia no período ictal com duração de aproximadamente 15 a 20 segundos. Em estudos anteriores, James *et al.* (1991) avaliaram pacientes com crises convulsivas tônico-clônica generalizadas e observaram hipoventilação e parada respiratória relacionadas com tais crises. Estes autores atribuíram essas respostas à redução do *drive* respiratório central e à obstrução periférica das vias aéreas (limitação ao fluxo de ar) causada pela contração dos músculos respiratórios durante as crises. Em outros estudos, O'Regan; Brown (2005) analisaram 101 crises convulsivas (40 crises focais, 21 tônico-clônicas generalizadas e 40 crises de ausência) de 37 pacientes. No grupo de pacientes com crises convulsivas parciais (principalmente as crises localizadas no lobo temporal), 30% apresentaram apnéia ictal definida como parada respiratória por mais de 15 segundos, enquanto que 70% dos pacientes apresentaram apnéias durando de 3 a 15 segundos. Crises convulsivas generalizadas foram associadas com taquipnéia em 90% dos casos.

Nashef *et al.* (1996) relataram em adultos que 59% dos pacientes apresentaram apnéia relacionada com crises convulsivas, sendo que 80% das crises associadas com apnéia foram classificadas como crises parciais complexas e 50% das crises foram associadas com saturação de oxigênio inferior a 85%. Blum *et al.* (2000) relataram que em 10% das crises convulsivas tônico-clônica generalizadas, os pacientes apresentaram alterações na saturação de oxigênio, enquanto que 60% das crises parciais foram associadas a tais alterações. Contudo, a

hipoventilação e a apnéia foram relatadas como importantes fatores relacionados com morte durante crises convulsivas em um modelo animal utilizando ovelhas (JOHNSTON *et al.*, 1995; 1997). Venit *et al.* (2004) relataram a importância da oxigenação na prevenção de morte súbita em camundongos. De acordo com tais pesquisadores, camundongos exibindo crises convulsivas audiogênicas frequentemente apresentam parada respiratória que pode ser fatal e o aumento da oferta de oxigênio pode ser utilizado como uma medida profilática de morte súbita nestes animais.

Casos de apnéia e cianose relacionadas com crises convulsivas originadas na região temporal têm sido descritos em bebês e crianças, além de adultos (WATANABE *et al.*, 1982; SINGH *et al.*, 1993; RAMELLI *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 1999). Estas alterações respiratórias usualmente ocorrem durante crises tônico-clônica generalizadas, crises tônicas generalizadas e em algumas epilepsias também do lobo frontal. Entretanto, a ocorrência de apnéia isolada representa uma manifestação clínica rara (BAUMGARTNER *et al.*, 2001). Bradipnéia e apnéia levam a uma hipoventilação pulmonar e, conseqüentemente, a uma troca gasosa prejudicada. Segundo Bateman *et al.* (2008), a hipoxemia foi acompanhada pela elevação da pCO_2 , com valores acima de 50 mmHg (hipercapnia) em algumas crises convulsivas.

Segundo Surges *et al.* (2009), alterações no sistema respiratório não são incomuns durante crises convulsivas e podem resultar em hipóxia e hipercapnia. Disfunções respiratórias têm um efeito deletério na oxigenação dos tecidos, o qual pode ser fatal frente a um aumento na demanda de energia. Interações cardiorrespiratórias podem comprometer a função cardíaca no período peri-ictal e facilitar a ocorrência de SUDEP. Assim, a apnéia pode levar, via reflexos cardiorrespiratórios, a uma drástica bradicardia, enquanto que a hipoxemia e a hiperpnéia podem prolongar a repolarização cardíaca, aumentando o risco de taquiarritmias ventriculares.

A interrelação entre os sistemas respiratório e cardiovascular é um aspecto que despertou grande interesse em nosso estudo. A apnéia observada nos animais após o eletrochoque poderia ser uma das

importantes alterações respiratórias desencadeadoras desta interação. Antes de abordarmos o papel da apnéia, bem como das demais alterações respiratórias, e suas implicações sobre o sistema cardiovascular, no presente estudo faremos um breve relato de alguns importantes estudos fisiológicos disponíveis na literatura que abordaram a interação entre estes sistemas.

O controle do ritmo cardíaco e respiratório é regulado sinergicamente com o intuito de promover uma adequada ventilação-perfusão ao nível pulmonar, assegurando uma troca gasosa eficiente (SPYER; GOURINE, 2009). Anatomicamente, os circuitos neuronais vagais pré-ganglionares cardíacos e os circuitos pré-simpáticos estão localizados nas regiões ventrolaterais do bulbo, próximos aos circuitos neuronais respiratórios. Existe uma integração cardiorrespiratória, que pode ser demonstrada pela flutuação da FC, conhecida como arritmia sinusal respiratória, na qual a frequência de disparo dos neurônios cardio-vagais aumenta durante a expiração e reduz durante a inspiração, resultando em bradicardia e taquicardia, respectivamente. Isto pode ser explicado pelo fato dos neurônios vagais pré-ganglionares, localizados no núcleo ambíguo, receberem potentes descargas inibitórias durante a inspiração e descargas excitatórias durante o período pós-inspiratório (SPYER; GOURINE, 2009).

A associação entre a atividade inspiratória e a inibição da bradicardia também é observada quando certas áreas cerebrais são estimuladas. Ou seja, certas áreas que promovem inibição da bradicardia, também promovem elevação da atividade respiratória, enquanto que a estimulação de outras áreas promove bradicardia e apnéia. Em gatos anestesiados, a estimulação da área de defesa hipotalâmica, por exemplo, promove elevação do fluxo sanguíneo muscular, aumenta a descarga simpática e aumenta a atividade respiratória com taquipnéia ou inspiração sustentada (LOPES; PALMER, 1976).

Outro fator importante a ser considerado, diz respeito à distensão pulmonar. De acordo com Lopes; Palmer (1976), quando ocorre a distensão pulmonar, a descarga pulmonar aferente impede o

desenvolvimento de bradicardia pela estimulação do nervo do seio carotídeo. Segundo Abboud; Thames (1979), na musculatura lisa das vias aéreas existem receptores que quando ativados, enviam sinais ao SNC através de fibras vagais do tipo A, resultando em taquicardia por inibição da atividade eferente vagal. Os mecanismos envolvidos nesta inibição reflexa dos neurônios cardio-vagais pelo estiramento pulmonar ainda não estão completamente esclarecidos.

Além dos mecanismos descritos acima, as consequências físicas da respiração induzindo alterações na pressão intra-torácica, levam a alterações na pressão transmural nos vasos sanguíneos intra-torácicos e no coração, afetando diretamente o RV, o DC e a resistência pulmonar e aórtica, sugerindo que alterações no sistema respiratório afetam diretamente o sistema cardiovascular (SAMPAIO, 2001).

Por outro lado, a ativação de alguns mecanismos de regulação cardiovascular, tais como os QP, causa uma bradicardia primária que pode ser minimizada por um efeito secundário da estimulação da respiração (DALY; SCOTT, 1958 *apud* HAYMET; McCLOSKEY, 1975). Os efeitos da atividade dos QP sobre o sistema respiratório são bem documentados na literatura, e há evidências em ratos que a atividade expiratória também pode ser elevada pela estimulação de tais receptores (ELDRIDGE, 1978).

A estimulação dos barorreceptores também causa uma bradicardia reflexa, a qual é bem conhecida (HERING, 1927 *apud* HAYMET; McCLOSKEY, 1975). Alguns estudos foram realizados para avaliar os efeitos da estimulação dos baro e quimiorreceptoras nas diferentes fases do ciclo respiratório. Tem sido mostrado que a estimulação de ambos os receptores causa bradicardia por ativação dos neurônios cardio-vagais pré-ganglionares somente nas fases pós-inspiratória ou expiratória do ciclo respiratório. Um estímulo equivalente durante a inspiração não é efetivo. Há evidências de que há certo grau de convergência destes sinais (*inputs*) no NTS. Enquanto os sinais provenientes dos barorreceptores inibem a atividade inspiratória, sinais dos QP estimulam potencialmente a inspiração (SPYER; GOURINE, 2009).

De fato, estudos anteriores de Haymet; McCloskey (1975) investigaram a influência da estimulação dos baro e dos quimiorreceptores sobre a FC durante o ciclo respiratório em cães. Seus resultados mostraram que os estímulos dos baro e quimiorreceptores causam bradicardia reflexa quando ocorre durante a expiração, mas não influencia a FC quando estimulados durante a inspiração. Outros estudos enfocando as atividades baro e quimiorreceptoras mostraram que uma leve estimulação destes reflexos, quando aplicados durante a fase inspiratória, não promove bradicardias reflexas. Em contrapartida, quando tais estímulos são executados durante a expiração, uma pronta bradicardia pode ser observada (DAVIDSON *et al.*, 1976). Entretanto, a bradicardia reflexa resultante da estimulação dos baro e quimiorreceptores periféricos é completamente abolida em animais com pulmões inflados, mesmo quando o estímulo é aplicado durante a expiração, sugerindo que a distensão pulmonar parece exercer um papel inibitório sobre esta integração cardiorrespiratória, em cães. (POTTER, 1981).

Haymet; McCloskey (1975) avaliaram o efeito da estimulação dos QP sobre a FC de cães durante um período de apnéia após 2 minutos de hiperventilação artificial. Seus achados mostraram que um breve estímulo dos quimiorreceptores periféricos aplicado num período tardio da apnéia foi mais efetivo em evocar bradicardia do que quando liberado no início da apnéia. Quando o estímulo foi aplicado durante o período de hiperventilação contínua artificial, este não foi efetivo em evocar bradicardia, confirmando a hipótese de que a distensão pulmonar, neste caso, causada pela hiperventilação artificial, exerce um efeito inibitório sobre a diminuição da FC. Assim, pode-se concluir que existem interações importantes entre os sistemas cardiovascular e respiratório, não só pela proximidade anatômica dos circuitos neuronais no SNC responsáveis pelo controle de suas atividades, mas também por influências da mecânica respiratória e das alterações hemodinâmicas resultantes. Contudo, deve ser enfatizado que estes estudos foram realizados em cães sendo necessários estudos

adicionais em ratos para verificarmos se estes mecanismos se comportam de forma similar.

No que diz respeito ao envolvimento dos reflexos cardiovasculares durante as crises convulsivas, é necessário que inicialmente façamos uma análise mais detalhada das alterações respiratórias que ocorrem durante estas crises induzidas pelo eletrochoque. Tais alterações respiratórias podem levar a ajustes cardiovasculares de diferentes maneiras. No período ictal, observamos bradipnéia e aumento do Vc (61%), sendo que em 78% dos animais foi observada apnéia. Considerando-se estas respostas, a estimulação dos QP seria um dos primeiros mecanismos reflexos que estariam envolvidos na mediação das respostas cardiorrespiratórias observadas após o eletrochoque. Em sequência, outros mecanismos poderiam ser recrutados, tais como o reflexo de Brainbridge e o do estiramento pulmonar.

O envolvimento dos QP nas crises convulsivas é um aspecto que deve ser considerado. Os episódios de apnéia apresentaram duração de aproximadamente 15 a 20 segundos e, as prováveis alterações na pO_2 (hipóxia) e pCO_2 (hipercapnia) observadas durante as crises convulsivas⁸ constituem-se em potentes estímulos para a ativação dos QP localizados no corpúsculo carotídeo. Além disso, estas respostas poderiam ser intensificadas pelas vigorosas contrações musculares esqueléticas que ocorrem durante as crises convulsivas, dentre as quais a contração dos músculos respiratórios e da caixa torácica acarretaria a compressão da própria caixa torácica dificultando a expansão pulmonar. Consequentemente, os efeitos da apnéia sobre a pO_2 e pCO_2 poderiam ser intensificados.

A ativação dos QP promove respostas autonômicas e respiratórias importantes, caracterizadas por aumento da atividade dos componentes simpático e parassimpático de forma independente, além da taquipnéia (BISCOE; DUCHEN, 1990; HAIBARA, *et al.*, 1995). O aumento da atividade do componente simpático para o coração e vasos sanguíneos promove respostas cronotrópicas e inotrópicas positivas,

⁸ Devido à duração das crises convulsivas, não foi tecnicamente possível coletar amostras de sangue e realizar gasometria arterial pelos métodos disponíveis em nosso laboratório.

bem como aumento da RVP. O conjunto destas respostas promove elevação da PAM. Por outro lado, o aumento da atividade do componente parassimpático promove uma importante resposta cronotrópica negativa. Tais respostas podem ser observadas quando os QP são estimulados experimentalmente pelo KCN, onde as respostas predominantemente observadas são respostas pressoras e bradicardia além de taquipnéia.

A estimulação dos QP poderia ser uma consequência da apnéia observada após o eletrochoque no período ictal. Conforme demonstrado em nosso estudo, neste período foram observadas respostas pressora e bradicárdica. Contudo, experimentos adicionais estão sendo realizados para elucidar definitivamente a participação dos QP nesta fase da crise convulsiva, assim como dos quimiorreceptores centrais.

Por outro lado, a ativação dos QP com KCN no presente estudo apresentou uma atenuação das respostas pressora e bradicárdica nos períodos ictal e pós-ictal imediato. Estas atenuações observadas podem ter ocorrido pelo fato dos QP já se encontrarem excitados devido à apnéia, de tal forma que uma excitação adicional pelo KCN, após o eletrochoque, não seria capaz de promover respostas na mesma magnitude observadas no controle. Todavia, deve ser considerada também a hipótese de que o eletrochoque já havia promovido uma pré-ativação de vias autonômicas centrais, acarretando aumentos da atividade simpática vascular e cardio-vagal, que resultaram na elevação dos valores basais de PAM e redução dos valores de FC. Assim, a estimulação dos QP com KCN, na vigência destas alterações basais de PAM e FC, atingiu um valor máximo de saturação do sistema, o que resultou em respostas de menor magnitude.

As alterações hemodinâmicas em consequência das outras alterações respiratórias (V_C e FR) é um outro aspecto que deve ser considerado. O aumento do V_C que ocorre nos períodos ictal (61%) e pós-ictal imediato (72%) após à indução do eletrochoque promove uma importante expansão pulmonar, que pode levar a um aumento do RV, devido ao aumento da negatividade da pressão intratorácica. Este por

sua vez, poderia distender a câmara atrial direita, devido ao aumento do volume atrial direito e promover um aumento da FC devido ao estiramento do nodo sinusal, bem como promover a estimulação do reflexo de Brainbridge, que leva a uma resposta taquicárdica mais intensa.

Em 1915 Brainbridge demonstrou que a infusão de volume (sangue ou salina) produzia taquicardia em cães anestesiados (JONES, 1962). De acordo com Linden; Kappagoda (1982) *apud* Drinkhill *et al.* (1988) a estimulação de receptores atriais em cães anestesiados produz uma resposta reflexa que compreende aumento da FC e força de contração como também aumento do fluxo urinário, excreção de sódio urinário e redução dos níveis plasmáticos de vasopressina. Tais autores também observaram taquicardia em resposta a discretas distensões das regiões juncionais entre o átrio e a veia pulmonar ou veia cava. Os receptores de estiramento presente nos átrios, quando estimulados, transmitem seus sinais para o SNC promovendo uma resposta reflexa taquicárdica e de aumento da força de contração, impedindo o acúmulo de sangue nas veias, nos átrios e na circulação pulmonar. Este reflexo ficou conhecido como reflexo de Brainbridge (HAKUMÄKI, 1987).

Vale ressaltar que aos 2 minutos após o eletrochoque, a FC já se normalizou e a PAM ainda se encontra significativamente elevada. Este fato pode refletir a atuação dos diversos mecanismos que podem estar atuando, tais como quimiorreflexo, o próprio reflexo de Brainbridge e até mesmo a ativação e/ou inibição de vias autonômicas centrais.

O aumento da negatividade da pressão intratorácica poderia ainda estimular os receptores de estiramento pulmonar. A estimulação destes receptores promove aumentos na FR, os quais se opõem à resposta de apnéia. Por outro lado, o aumento da FR pode repercutir sobre a FC, cujo efeito vagolítico seria decorrente da ativação de vias neurais centrais, conforme acima descrito. Além disso, a inibição das respostas quimiorreflexas por estes receptores, já demonstrada em cães, permanece por ser evidenciada em outras espécies, tal como em ratos.

De acordo com os dados do presente estudo, poderíamos supor que, os diferentes mecanismos reflexos estariam participando da modulação cardiovascular e respiratória, uma vez que as alterações de PAM e FC, bem como de FR e V_C são diferentes nestes períodos. Contudo, é prudente enfatizar que além deles, os efeitos imediatos do eletrochoque sobre os circuitos neuronais cerebrais poderiam causar alterações primárias sobre o sistema respiratório, cardiovascular e autonômico, as quais desencadeariam respostas secundárias, que podem ocorrer em um diminuto intervalo de tempo, e envolver os mais diferentes e complexos mecanismos de controle, incluindo os reflexos cardiopulmonares. Assim, as respostas observadas seriam a resultante dos mais diversos parâmetros fisiologicamente modulados por estes sistemas, e que se modificam nos períodos ictal, pós-ictal imediato e pós-ictal. O papel relativo de cada um destes mecanismos é um dos grandes desafios deste estudo.

Estudos clínicos têm mostrado que bradicardia e assistolia podem ocorrer como um evento ictal primário ou secundariamente à apnéia (NASHEF *et al.*, 1996; SO *et al.*, 2000). Da mesma forma, ainda de acordo com Nashef *et al.* (1996), alguns dados clínicos sugerem o envolvimento do sistema nervoso parassimpático durante as crises convulsivas, evidenciado por bradicardia sinusal, que pode ser consequente à apnéia registrada durante as crises. Entretanto, Tinuper *et al.* (2001) mostraram que bradicardia ictal pode ocorrer sem alterações significantes da respiração. Anteriormente, Coulter (1984) descreveu um caso apresentando repetidos episódios de cianose e apnéia durante crises convulsivas parciais originadas do lobo temporal esquerdo. Neste paciente a apnéia foi seguida de bradicardia.

Dificuldades respiratórias, hipoventilação e apnéia de origem central pós-ictal têm sido consideradas possíveis causas de SUDEP. Apnéia central é um evento precoce que pode induzir a uma bradicardia pós-ictal e parada cardíaca devido à ativação do reflexo cardiorrespiratório (SO *et al.*, 2000; BAUMGARTNER *et al.*, 2001). De acordo com Nashef *et al.* (1996), a regulação dos sistemas cardiovascular e respiratório está interrelacionada e, um reflexo

cardiorrespiratório de relevância é aquele que induz bradicardia na presença de apnéia. Esses autores relataram casos de apnéia e bradicardia durante crises convulsivas e relacionaram tais eventos com a morte súbita. Seus resultados sugeriram que as bradiarritimias podem ter sido potencializadas por reflexos cardiorrespiratórios, com apnéia exercendo um papel central e hipóxia exercendo um fator de contribuição adicional.

Edema pulmonar neurogênico pós-ictal é raro, mas pode ocorrer após crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas ou *status epilepticus* e, quando o edema pulmonar neurogênico for severo e de rápida instalação, pode levar à SUDEP (SURGES, 2009). O edema pulmonar neurogênico é uma complicação fatal das crises convulsivas generalizadas, especialmente o *status epilepticus* e, pode ser desencadeada uma estimulação adrenérgica (centralmente mediada) maciça e sistêmica. O mecanismo de tal evento consiste de um aumento da pressão vascular pulmonar, mediada pelo efeito simpático, causando vasoconstrição pulmonar e aumento da pressão hidrostática capilar, ou de aumento da pressão atrial esquerda devido à hipertensão sistêmica. Além disso, observa-se aumento da permeabilidade capilar, agravada por um componente inflamatório adicional e excessiva ativação autonômica da secreção respiratória (BAUMGARTNER *et al.*, 2001; BAUMANN *et al.*, 2007). Em exames anatomo-patológicos, um edema pulmonar rico em proteína, com hemorragia alveolar foi observado (TERRENCE *et al.*, 1981). O hipotálamo e o núcleo do trato solitário ventrolateral podem estar envolvidos na patogênese do edema pulmonar neurogênico (FREEMAN; SCHACHTER, 1995; BAUMGARTNER *et al.*, 2001).

Por outro lado, hiperventilação e taquipnéia também podem ser observadas em crises convulsivas originadas no lobo temporal ou frontal (SURGES, 2009). Segundo Foldvary *et al.* (1997) a hiperventilação é mais frequentemente observada em crises convulsivas originadas no lobo temporal mesial devido a conexões entre as estruturas desta área, o hipotálamo e núcleos autonômicos no tronco cerebral. Em pacientes com epilepsia do lobo frontal, a

hiperventilação foi relatada em crises originando-se nas regiões frontopolar e orbitofrontal (HARVEY *et al.*, 1993).

Disfunção autonômica, afetando os sistemas respiratório e cardiovascular, tem sido considerada como fator de risco importante para SUDEP. Arritmias cardíacas e alterações cardiovasculares são descritas durante crises convulsivas e parecem estar envolvidas em alguns casos de SUDEP. Porém, os efeitos cardiovasculares relacionados à epilepsia não são a principal causa de morte súbita e, segundo alguns autores, esta ocorre mais frequentemente como resultado de disfunções respiratórias. Apnéia ictal e pós-ictal e edema pulmonar neurogênico são entidades bem documentadas em casos de SUDEP. *Status epilepticus* e crises convulsivas recorrentes podem frequentemente causar edema pulmonar, o qual pode alterar a função respiratória por mais de 72h. Quando esta condição é fatal, estudos anatomo-patológicos revelam exsudato rico em proteínas e hemorragias alveolares (FICKER, 2000; DEVINSKY, 2004).

5.3 AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA PAM E FC

Em relação às medidas de variabilidade cardiovasculares, nossos resultados mostraram que no período ictal, tanto a PAM como a FC apresentaram significativos aumentos, os quais foram mantidos, independente dos bloqueios autonômicos realizados. Embora não tenha sido realizado o ECG no presente estudo, foi possível observar a ocorrência de arritmias no período ictal das crises convulsivas dos animais submetidos ao eletrochoque. Tais arritmias poderiam ser uma das causas destas variabilidades. Contudo, estudos adicionais utilizando-se da metodologia da análise espectral (sob domínio do tempo e frequência) serão futuramente realizados para tentar esclarecer sua gênese.

Vários estudos têm avaliado a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual corresponde à medida da regulação do sistema nervoso simpático e parassimpático sobre o sistema cardiovascular.

Redução da VFC é observada quando o controle autonômico sobre o sistema cardiovascular está alterado e, este achado está associado com aumento do risco de arritmias cardíacas e mortalidade em pacientes com patologia cardíaca conhecida (NEI, 2009). Pesquisadores têm identificado redução da VFC em pacientes com epilepsia, principalmente aqueles com epilepsia refratária, nos quais, a função autonômica alterada pode contribuir para SUDEP.

De acordo com Surges *et al.* (2009), a VFC reflete as alterações batimento a batimento da FC e é modulada, principalmente, pela atividade simpática e parassimpática. Pacientes com epilepsia do lobo temporal crônica apresentaram VFC reduzida quando comparado com pacientes-controle (não-epilépticos). Este achado foi observado principalmente durante a noite e, este fato, pode ser relevante, pois estudos mostram que a SUDEP ocorre mais frequentemente à noite. Segundo Toth *et al.* (2010), a VFC é considerada um dos melhores índices de estimativa do risco para SUDEP e, esta reflete a regulação neurohumoral do coração, incluindo o SNA simpático e parassimpático.

Dütsch *et al.* (2006) demonstraram prejuízo na função autonômica cardiovascular em pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária a tratamento medicamentoso. Seus resultados mostraram redução absoluta da VFC confirmando resultados de estudos anteriores. Os dados relacionados às alterações dos tônus simpático e parassimpático em epilepsia são, muitas vezes, inconclusivos, embora os resultados sugiram redução do tônus parassimpático e/ou elevação do tônus simpático.

A regulação simpática do coração pode ser avaliada pela medida de I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) cardíaca e, devida a captação desta substância pelos terminais nervosos simpáticos do miocárdio, a distribuição regional e global da inervação simpática do coração pode ser quantificada. A captação de MIBG foi reduzida em pacientes com epilepsia crônica do lobo temporal sugerindo que a inervação simpática pós-ganglionar está prejudicada nestes pacientes, possivelmente devido à perda de células neuronais. A redução da inervação simpática do coração pode levar ao aumento da sensibilidade cardíaca à

estimulação adrenérgica por aumento da densidade ou sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos. Tais alterações podem aumentar a ação pró-arritmogênica das catecolaminas. Assim, a epilepsia parece estar associada à redução da VFC e inervação cardíaca simpática. Redução desses parâmetros autonômicos está relacionada ao precário controle das convulsões e, podem servir como marcadores de SUDEP (SURGES, *et al.*, 2009).

Alterações eletrocardiográficas também foram relatadas durante o curso da epilepsia, porém, os dados na literatura são conflitantes. Monitoração eletrocardiográfica ambulatorial tem mostrado que a ocorrência de arritmias cardíacas entre as convulsões (extra-sístoles atriais ou ventriculares, bigeminismo ou trigeminismo) em pacientes com epilepsia é similar quando comparado com a população geral (KELLSON *et al.*, 1987 *apud* SURGES *et al.*, 2009). Segundo Nei (2000), aproximadamente 35% dos pacientes epiléticos, resistentes ao tratamento farmacológico e não portadores de doença cardiovascular prévia, apresentaram alterações eletrocardiográficas tais como bloqueio de ramo, alterações de onda T e bloqueio átrio-ventricular de 1º grau. Outras alterações como fibrilação atrial, taquicardia supra-ventricular, extra-sístoles atriais e ventriculares, elevação de segmento ST e assistolia também foram relatadas. Pacientes com epilepsia refratária a tratamento apresentam risco mais elevado de apresentar alterações de condução e do ritmo cardíaco (NEI, 2009).

Keilson *et al.* (1987) relataram alterações na condução cardíaca após a avaliação de 56 crises convulsivas em 17 pacientes. Elevação da FC associada à crise convulsiva pode persistir por vários minutos a horas após esta crise e, se crises adicionais ocorrerem, antes da normalização da FC, elevação adicional desta pode levar a significantes arritmias cardíacas com consequências clínicas importantes (NEI, 2000 e 2004). Segundo Oppenheimer (2006), estimulação elétrica, em humanos e em animais experimentais, de várias regiões cerebrais incluindo estruturas límbicas e da ínsula, promovendo atividade convulsiva, afeta a excitabilidade cardíaca produzindo batimentos atriais e ventriculares prematuros, bem como

alterações na repolarização cardíaca. Arritmias cardíacas peri-ictais, em humanos e em animais de experimentação, comumente incluem: arritmia sinusal pronunciada, extra-sístoles atriais e ventriculares, bloqueio átrio-ventricular, bloqueio de ramo, taquicardia supraventricular paroxística e fibrilação atrial (SURGES *et al.*, 2009).

Análises de registros eletrocardiográficos durante as crises convulsivas revelaram que arritmias cardíacas ocorrem em mais de 31% das crises convulsivas e em mais de 72% dos pacientes com epilepsia, entretanto, uma associação entre a ocorrência da arritmia cardíaca e o tipo de evento convulsivo ainda não está bem estabelecida (BLUMHARDT *et al.*, 1986; KEILSON *et al.*, 1989; NEI *et al.*, 2000). Alterações na repolarização cardíaca estão associadas com aumento do risco de desenvolvimento de arritmias fatais como encurtamento ou prolongamento do intervalo QT aumentando o risco de taquiarritmias ventriculares.

Síndrome do QT longo (geneticamente determinada) ou prolongamento adquirido do intervalo QT favorece a instalação da arritmia potencialmente fatal denominada Torsade de Pointes (SURGES *et al.*, 2009). Segundo Kändler *et al.* (2005) e Surges *et al.* (2009), prolongamento do intervalo QT relacionado à crise convulsiva foi observado em adultos (incluindo pacientes vítimas de morte súbita) e em crianças com epilepsia. Prolongamento do intervalo QT, em pacientes que foram a óbito subitamente, foi associado com descargas corticais interictais. Os mecanismos envolvidos no prolongamento do intervalo QT incluem desregulação cerebral (com envolvimento do córtex da ínsula), hipercapnia e hipóxia, liberação de catecolaminas e alterações na atividade simpática e parassimpática cardíacas.

Mutações nos canais de potássio e sódio voltagem-dependentes cardíacos encurtam o intervalo QT e levam à redução do período refratário ventricular, favorecendo a instalação de taquiarritmias ventriculares reentrantes. Encurtamento anormal transiente do intervalo QT tem sido observado, frequentemente, em crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas (SURGES *et al.*, 2009). Encurtamento do intervalo QT pode ser induzido por aumento dos níveis de

catecolaminas circulantes, hipercalemia e acidose, todas as condições que ocorrem logo após as crises tônico-clônicas generalizadas (SIMON *et al.*, 1984; LIPKA; BÜLOW, 2003).

Além das alterações na PA e FC citadas anteriormente, o eletrochoque também é capaz de desencadear arritmias cardíacas tais como extra-sístoles ventriculares, supraventriculares e distúrbios da condução átrio-ventricular e intraventricular, além de isquemia do miocárdio (RUMI *et al.*, 2002). Stern *et al.* (1999) mostraram depressão do segmento ST, inversão de onda T e extra-sístoles ventriculares no momento das crises convulsivas, provavelmente devido a uma demanda de oxigênio aumentada em pacientes com variáveis graus de obstrução coronariana. Contudo, alterações na repolarização ventricular podem ocorrer em pacientes com patologias neurológicas e corações normais.

De acordo com Tanaka e Saito (1997), a inversão da onda T ocorre devido ao aumento da atividade simpática, entretanto, Swartz *et al.* (1996) relataram que não houve redução da incidência de alterações do segmento ST após administração de agentes β -bloqueadores, apesar da diminuição da sobrecarga simpática sobre o sistema cardiovascular. Apesar de relatos de alterações na condução cardíaca, não foram observadas instalação de arritmias cardíacas graves após o eletrochoque, assim, a eletroconvulsoterapia é considerada um procedimento seguro e indicada em patologias neuro-psiquiátricas.

5.4 AVALIAÇÃO DO REFLEXO BEZOLD-JARISCH

Em relação aos reflexos cardiopulmonares, fizemos neste estudo a avaliação do reflexo B-J com FBG antes e após o eletrochoque. Nossos resultados mostraram uma significativa atenuação das respostas hipotensora e bradicárdica no período ictal. Uma hipótese para explicarmos estas atenuações poderia ser o fato dos valores basais de PAM e FC estarem alterados neste período, devido ao eletrochoque, ou seja, a elevação da PAM basal devido ao aumento da RVP em consequência do aumento da atividade simpática vascular, se

oporaria à resposta hipotensora reflexa à FBG. Por outro lado, os valores basais de FC, já diminuídos pelo eletrochoque devido ao aumento da atividade parassimpática cardio-vagal, limitariam a magnitude da resposta bradicárdica reflexa à FBG.

Contudo, deve ser considerado que a ativação de outros mecanismos neurais reflexos, tais como o reflexo de Brainbridge, também poderiam se opor à bradicardia reflexa, assim como os fatores respiratórios, tais como a apnéia e o possível efeito vagolítico central devido à ativação dos receptores de estiramento pulmonar. Desta forma, as respostas reflexas atenuadas poderiam sugerir a resultante integração dos componentes autonômicos em resposta à ativação de vários mecanismos reguladores neurais, sobre o sistema cardiovascular, e não uma disfunção na alça aferente deste reflexo.

5.5 BARORREFLEXO

É conhecido que a função autonômica de pacientes com epilepsia está alterada por descargas recorrentes em estruturas límbicas, nos períodos ictal e interictal, as quais são ricamente interconectadas com áreas de regulação da PA e FC. Assim, a avaliação da função barorreflexa é de extrema importância, pois este reflexo é considerado um potencial marcador prognóstico da atividade autonômica, e vários estudos têm mostrado a relação entre o SNA e a SUDEP (SCHWARTZ, 1998). Sakamoto *et al.* (2008) avaliaram a função barorreflexa durante convulsões induzidas pelo ácido kaínico em ratos, e seus resultados mostraram um prejuízo desta função durante as crises convulsivas.

Kaya *et al.* (2005) analisaram a função barorreflexa de ratos submetidos ao modelo experimental de epilepsia do lobo temporal do tipo *kindled*, e seus resultados mostraram elevação da resposta cardiovascular ao nitroprussiato e à fenilefrina no período interictal, sugerindo uma hiperresponsividade cardíaca à ativação simpática e uma função barorreflexa prejudicada na fase crônica desse modelo de convulsão. Este estudo e outros descritos na literatura demonstram que alterações cardiovasculares podem ocorrer independentes da atividade

motora ictal, embora, as crises epilépticas sejam acompanhadas de profunda disfunção autonômica, tais como alterações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e da motilidade gastrointestinal presentes durante as crises convulsivas.

Como descrito por Surges *et al.* (2009), hipotensão peri-ictal e função barorreflexa comprometida, relatadas em pacientes com epilepsia do lobo temporal, podem contribuir para SUDEP. No caso de hipotensão peri-ictal, a sensibilidade barorreflexa reduzida pode diminuir a regulação compensatória da PA, prejudicando, assim, o fluxo sanguíneo cerebral. Em uma epilepsia parcial, as crises convulsivas são associadas com elevação do fluxo sanguíneo cerebral, seguida por uma hipoperfusão pós-ictal na região da atividade convulsiva. Dados de alterações da auto-regulação cerebrovascular são esparsos. Alguns estudos mostraram que a auto-regulação cerebrovascular está inalterada alguns minutos após uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada, enquanto outros demonstraram, em um modelo animal agudo de convulsão, que este parâmetro encontra-se alterado no período pós-ictal. Assim, se uma auto-regulação cerebrovascular alterada e hipoxemia coincidirem com diminuição do trabalho cardíaco, seja por bradiarritmias ou por hipotensão, um prejuízo importante do fluxo sanguíneo cerebral pode ocorrer e resultar em disfunção cerebral, dano estrutural e morte súbita.

Hilz *et al.* (2001), estudaram a influência do lado do hemisfério cerebral na modulação autonômica e na sensibilidade barorreflexa e, seus achados mostraram que existe, de fato, uma lateralização do controle autonômico e, que o barorreflexo, um dos mais importantes reflexos responsáveis pela estabilidade cardiovascular, está sob influência de estruturas suprabulbares. Prejuízo na função barorreflexa pode aumentar o risco de distúrbios cardiovasculares associados à convulsão. Uma resposta inapropriada a alterações de FC e PA durante a atividade convulsiva pode contribuir para um maior risco de SUDEP.

Hilz *et al.* (2002) demonstraram redução da modulação simpática cardiovascular e sensibilidade barorreflexa após lobectomia anterotemporal em 18 pacientes com epilepsia do lobo temporal

resistente ao tratamento farmacológico. Segundo tais autores, a redução da modulação simpática cardiovascular e da sensibilidade barorreflexa, ocorridas após a cirurgia, podem ser resultantes da diminuição da influência das descargas epileptogênicas, no período interictal, em áreas cerebrais envolvidas com o controle autonômico cardiovascular. Assim, a cirurgia, nos casos de epilepsia do lobo temporal, parece estabilizar o controle cardiovascular destes pacientes, reduzindo o risco de taquiarritmias mediadas pelo sistema nervoso simpático e excessiva contra-regulação bradicárdica, as quais podem ser relevantes para a fisiopatologia da SUDEP.

No presente estudo, devido ao fato das alterações cardiorrespiratórias e autonômicas após o eletrochoque se alterarem rápida e profundamente num curto intervalo de tempo, fizemos a análise do barorreflexo em dois grupos distintos de animais, sendo que em um deles avaliamos o ganho inicialmente pela infusão de uma droga vasoconstrictora (fenilefrina) e posteriormente com uma droga vasodilatadora (nitroprussiato de sódio). No outro grupo foram utilizadas estas mesmas drogas na ordem inversa. Com isso pudemos avaliar inicialmente em um grupo a bradicardia reflexa e posteriormente a taquicardia reflexa, e vice-versa no outro grupo.

Nossos resultados mostraram que no grupo onde a bradicardia reflexa foi avaliada inicialmente, uma significativa atenuação do ganho foi observada aos 2 minutos após o eletrochoque, a qual se normalizou aos 5 minutos. Não foram observadas alterações significativas na taquicardia reflexa. Também não foram observadas alterações significativas no grupo onde a taquicardia reflexa foi feita inicialmente.

Da mesma forma que o reflexo B-J, uma hipótese que poderia explicar esta atenuação da bradicardia reflexa seria o fato dos valores basais de PAM estarem aumentados devido ao aumento da atividade simpática vascular, de tal forma que a ação vasoconstrictora da fenilefrina ficasse limitada, devido à proximidade de um grau máximo de constrição. Contudo, apesar deste fato, foi possível promover aumentos na PAM que permitisse a análise barorreflexa. Além disso, o fato dos valores basais de FC estarem diminuídos também deve ser

considerado, onde decréscimos adicionais da FC em resposta à fenilefrina ficariam limitados. Entretanto, deve ser considerada ainda a possibilidade da existência de uma interação entre os reflexos cardiovasculares estarem ocorrendo ao nível do SNC. Segundo estudos de Brunner *et al.* (1988), a ativação do quimiorreflexo pode aumentar ou atenuar o ganho barorreflexo, e vice-versa. Desta forma, se considerarmos que a apnéia promove uma importante ativação do quimiorreflexo, ao nível do SNC, uma simultânea inibição do ganho barorreflexo seria esperada, tal como observamos em nossos estudos.

Com a finalidade de avaliarmos o papel do barorreflexo na bradicardia observada no período ictal, induzimos o eletrochoque em um grupo de animais submetido à DSA para avaliarmos o papel relativo dos barorreceptores aórticos e carotídeos na bradicardia observada após o eletrochoque. Observamos que a despeito da resposta pressora continuar sendo observada após o eletrochoque, uma significativa atenuação, mas não abolição da bradicardia, foi observada. Estes dados sugerem que, pelo menos em parte, a bradicardia observada no período ictal foi mediada pelos barorreceptores. Porém, a participação do SNC promovendo uma estimulação parassimpática cardio-vagal, possivelmente desencadeada pelo eletrochoque, deve ser considerada, assim como a ativação dos QP, conforme anteriormente discutido. Isto também pode ser corroborado no grupo de animais onde fizemos a indução do eletrochoque após bloqueio periférico com atenolol + prazosin, ou seja, apesar da abolição da resposta pressora, uma resposta bradicárdica, de magnitude similar a observada no grupo DSA, foi observada.

6 CONCLUSÃO

- A estimulação elétrica transcraniana generalizada induzida pelo eletrochoque promoveu uma crise convulsiva do tipo tônico-clônica generalizada imediatamente após a sua aplicação;
- Após o eletrochoque, observou-se significativa elevação da PAM, PAS e PAD, nos períodos ictal e pós-ictal imediato, retornando aos valores basais em aproximadamente 5 minutos após a liberação do eletrochoque;
- Verificou-se uma bradicardia ictal e uma taquicardia no período pós-ictal propriamente dito, isto é, aos 15, 20, 25 e 30 minutos após a indução da crise convulsiva por eletrochoque;
- Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros cardiovasculares nos períodos ictal e pós-ictal à indução de 2 aplicações do eletrochoque, com um intervalo de 24 h entre estas aplicações;
- Foi observada uma significativa elevação da atividade parassimpática cardíaca no 1º minuto após o eletrochoque, a qual foi reduzida progressivamente até ser abolida aos 10 minutos após a indução da convulsão;
- O componente simpático cardíaco teve sua atividade progressivamente elevada ao longo dos 30 minutos após o eletrochoque, sendo estatisticamente significativa após o 5º minuto do eletrochoque;
- Foi observado que 78% dos animais apresentaram episódios de apnéia no período ictal com duração de aproximadamente 15 a 20 segundos;
- Foram observadas uma elevação significativa do V_c nos períodos ictal (61%) e pós-ictal imediato (72%) e uma redução da FR no período ictal com normalização no período pós-ictal imediato.
- Houve elevação significativa do V_{min} apenas aos 2 minutos após a indução da convulsão, não sendo observadas diferenças

significativas nos demais momentos do período pós-ictal propriamente dito, bem como no período ictal;

- Foram observados um importante aumento da variabilidade tanto da PAM quanto da FC no período ictal, bem como a presença de arritmias cardíacas;
- Foi observado aumento da PAM no período ictal e no período pós-ictal imediato mesmo após o duplo bloqueio autonômico com atenolol e metial-atropina, a qual foi abolida pelo prazosin;
- Foi observada atenuação das respostas pressora (aos 1 e 5 minutos pós-convulsão) e bradicárdica (1º minuto pós-convulsão) à injeção do KCN, seguida de bradicardias significativamente maiores que o controle aos 5, 10, 20 e 30 minutos após a indução da convulsão.
- Após o eletrochoque, não foram observadas alterações significativas nas respostas hipotensoras induzidas pela FBG, enquanto que a resposta bradicárdica foi atenuada nos períodos ictal e pós-ictal imediato;
- Em relação ao barorreflexo: a) foi observada uma significativa atenuação do ganho no período pós-ictal imediato, no grupo onde a bradicardia reflexa foi avaliada inicialmente (grupo controle-fenilefrina-nitroprussiato). Não foram observadas alterações na taquicardia reflexa neste grupo; b) não foram observadas alterações reflexas no grupo onde taquicardia reflexa foi avaliada inicialmente (controle-nitroprussiato-fenilefrina);
- Foi observada uma significativa atenuação da bradicardia à indução do eletrochoque (período ictal) nos grupos de animais submetidos tanto à DSA como ao bloqueio com prazosin.

Os resultados do presente estudo sugerem que o eletrochoque induz a crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, acompanhadas de importantes alterações cardiovasculares caracterizadas por respostas hipertensoras e bradicárdicas. Observamos ainda um importante comprometimento das respostas cardiovasculares reflexas

(barorreflexo, quimiorreflexo e reflexo Bezold-Jarisch). Em consequência ao eletrochoque e/ou das crises convulsivas, foram observadas alterações respiratórias (apnéia, bradipnéia e hiperpnéia) e autonômicas. No período ictal, observamos um aumento da atividade cardio-vagal e simpática vascular, enquanto que no período pós-ictal apenas um aumento da atividade simpática cardíaca foi observada. Além disso, nossos resultados mostraram que parte desta resposta cardio-vagal é mediada pelos barorreceptores arteriais.

7 REFERÊNCIAS

ABBOUD, F.M.; THAMES, M.D. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: **The Handbook of Physiology – The Cardiovascular System III**, 19, p. 675 – 753, 1979.

ALBUQUERQUE, M. *et al.* The mystery of Gustave Flaubert's death: Could sudden unexpected death in epilepsy be part of the context? **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, n. 2-B, p. 548 – 552, 2009.

ALTAR, C.A. *et al.* Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, ed. 11, p. 2667 – 2677, 2004.

AMINOFF, M.J. *et al.* The hormonal responses to generalized tonic-clonic seizures. **Brain**, v.107: p. 569–78, 1984.

ANDRÉ, V. *et al.* A. Dynamic variations of local cerebral blood flow in maximal electroshock seizures in the rat. **Epilepsia**, v. 43, ed. 10, p. 1120 – 1128, 2002.

ANNERGERS J.F. United States perspective on definitions and classifications. **Epilepsia**, v. 38, suppl. 11, p.S9 – S12, 1997.

APPLEGATE, C.D. *et al.* Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. **Physiol Behav.**, v. 31, n. 3, p. 353 – 360, 1983.

AVIADO, D.M.; AVIADO, D.G. The Bezold-Jarish reflex – A historical perspective of cardiopulmonar reflexes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 940, p. 48 – 58, 2001.

BARTLETT, D.J.R. Origin and regulation of spontaneous deep breaths. **Resp. Physiol.**, v. 12, p. 230-238, 1971.

BATEMAN, L.M. *et al.* Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. **Brain**, v. 131, p. 3239 – 45, 2008.

BAUMANN, A. *et al.* Neurogenic pulmonary edema. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 51, p. 447 – 55, 2007.

BAUMGARTNER, C. *et al.* Autonomic symptoms during epileptic seizures. **Epileptic Disorders**, v. 3, n. 3, p. 103 – 16, 2001.

BENBADIS, S.R. Epileptic seizures and syndromes. **Neural Clin.**, v. 19, p. 251 – 270, 2001.

BERILGEN, M. S. *et al.* Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. **Epilepsy Behav.**, v. 5, p. 513 – 6, 2004.

BIERVET, C. *et al.* A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. **Science**, v. 279, p. 403 – 406, 1998.

BISCOE, T.J; DUCHEN, M.R. Monitoring pO₂ by the carotid chemoreceptor. **News Physiol. Sci.**, v. 5, p. 229-237, 1990.

BLUM, A.S. *et al.* Oxygen desaturations triggered by partial seizures: implications for cardiopulmonary instability in epilepsy. **Epilepsia**, v. 41, p. 536 – 541, 2000.

BLUM, A.S. Respiratory physiology of seizures. **J Clin Neurophysiol.**, v. 26, n. 5, p. 309 – 315, 2009.

BLUMHARDT, L.D. *et al.* Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. **Lancet**, v. 1, p. 1051 – 6, 1986.

BRANDÃO, C.A.L. Efeitos cardiovasculares das microinjeções de L-glutamato no núcleo ambíguo de ratos anestesiados. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2000.

BRITTON, J.W. *et al.* The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. **Epilepsia**, v. 47, p. 737 – 744, 2006.

BROWN, A.M. Receptors under pressures. An update on baroreceptors. **Circ Res.**, v. 46, p. 1 – 10, 1980.

BRUNNER, M.J. *et al.* Interaction of carotid chemoreceptor and baroreceptor reflexes in anesthetized dogs. **The American Physiological Society**. Copyright, p. R1 – R10, 1988.

CERESÉR, K.M. *et al.* Glial fibrillary acidic protein expression after electroconvulsive shocks in rat brain. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 663 – 667, 2006.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 22, p. 489 - 501, 1981.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 30, p. 389 - 399, 1989.

CHANG, B.S.; LOWENSTEIN, D.H. Mechanisms of disease Epilepsy. **N. Engl. J. Med.** v. 349, p. 1257 – 1266, 2003.

CHRONI, E.; *et al.* Interictal alterations of cardiovagal function in chronic epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 83, p. 117 – 123, 2009.

CLOYD, J. *et al.* Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. **Epilepsy Research**, v.68, n.1, p. S39 – S48, 2006.

COCKEY, G.H.; CONTI, C.R. Electroconvulsive therapy-induced transient T-wave inversions on ECG. **Clin. Cardiol.**, v. 18, p. 418 – 20, 1995.

COLLINS, W.C.J. *et al.* Plasma prolactin concentrations following epileptic and pseudo seizures. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 46, p. 505 – 508, 1983.

COULTER, D.L. Partial seizures with apnea and bradycardia. **Arch Neurol.**, v. 41, n. 2, p. 173 – 174, 1984.

DALY B.M. *et al.* Reflex respiratory and peripheral vascular responses to stimulation of the isolated perfused aortic arch chemoreceptors of the dog. **J Physiol**, v. 177, p. 300 – 322; 1965.

DANA-HAERI, J. *et al.* Prolactin and gonadotrophin changes following generalized and partial seizures. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 46, p. 331 – 335, 1983.

DAVIDSON, N.S. *et al.* Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. **J. Physiol.**, v. 259, n. 2, p. 523 – 530, 1976.

DE MONTIGNY, C. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. **Journal Pharmacology Exp. Ther.**, v. 228, p. 230 – 234, 1984.

DEAKIN, J.F.W. *et al.* Effects of ECT on pituitary hormone release: relationship to seizure, clinical variables and outcome. **Brit. J. Psychiat.**, v. 143, p. 618 – 624, 1983.

DEVINSKY, O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. **Epilepsy Curr.**, v. 4, n.2, p. 43 – 6, 2004.

_____.; PERRINE, K.; THEODORE, W.H. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. **Epilepsia**, v. 35, ed. 1, p. 199 – 204, 1994.

DIRK-MATHIAS, A. *et al.*. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. **Epilepsia**, v. 45, ed. 12, p. 1640 – 1644, 2004.

DONALD, D.E.; SHEPHERD, J.T. Reflexes from the heart and the lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms. **Cardiovasc. Res.**, v. 12, n. 8, p. 446 – 469, 1978.

DRINKILL, M. J. *et al.* The effect of stimulation of atrial receptors on plasma rennin activity in the dog. **Journal of Physiology**, v.398, p. 411 – 421, 1988.

DUTSCH, M.; HILZ, M.J.; DENVINSKY, O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. **J. Neurol.** v. 253, p. 1300 – 1308, 2006.

ELDRIDGE, F.L. The different respiratory effects of inspiratory and expiratory stimulations of the carotid sinus nerve and carotid body. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 99, p. 325 – 333, 1978.

ENGEL, J. JR. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy:report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, p. 796 – 803, 2001.

_____. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? **Neuroscientist**, v. 7, p. 340 – 352, 2001.

_____. Report of the ILAE classification core group. **Epilepsia**, v. 47, p. 1558 – 1568, 2006.

EPILEPSIA: uma perspectiva histórica. **Fact Sheet** N ° 168, rev. fevereiro 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/>>. Acesso em: 2 abr. 2010.

ERAKOVIC, V.; *et al.* Altered activities of rat brain metabolic enzymes in electroconvulsive shock-induced seizures. **Epilepsia**, v. 42, ed. 2, p. 181 – 189, 2001.

EVERITT, A.D; SANDER, J.W. Incidence of epilepsy is now higher in elderly people than children. **Br. Med. J.**, v. 316 p.780, 1998.

FICKER,D.M.; *et al.* Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. **Neurology**, v. 515, p.1270 – 1274, 1998.

_____. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. **Epilepsia**, v.41(2), p. 7 – 12, 2000.

FISHER, R.S.; *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the ILAE and the Internatinal Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, p. 470 – 472, 2005.

FOLDVARY, N.; LEE, N.; THWAITES, G.; *et al.* Clinical and electrographic manifestation of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 49, p. 757 – 63, 1997.

FRANCHINI, K.G.; KRIEGER ,E.M. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. **J Autonom Nerv Syst.**, v. 42, p. 63 – 70, 1999.

_____ ; _____ ; OLIVEIRA, V.L.L. Hemodynamics of chemoreflex activation in unanesthetized rats. **Hypertension**, v. 30, p. 699 – 705, 1997.

FREEMAN, R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. **Clin. Auton. Res.**, v. 16: p. 12 – 17, 2006.

_____ ; SCHACHTER, S.R. Autonomic epilepsy. **Sem. Neuro**, v. 19, p. 158 – 66, 1995.

FRENCH, J.A.; PEDLEY, T.A. Initial management of Epilepsy. **N. Engl. J. Med.** v. 359, p. 166 – 176, 2008.

GARCIA *et al.* Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extra-temporal seizure foci. **Seizure**. V. 10, p. 415 – 419, 2001.

GELSEMA, A.J.; MCKITRICK, D.J.; CALARESU, F.R. Cardiovascular responses to chemical and electrical stimulation of amygdala in rats. **Am J Physiol.**, v. 253 (5 Pt 2), p. 712 – 8, 1987.

GONZALEZ, C. *et al.* Oxygen and acid chemoreception in the carotid body chemoreceptors. **Trends Neurosc.** 15:146 – 153, 1992.

GOODMAN, J.H. *et al.* Kindled seizures activate both branches of the autonomic nervous system. **Epilepsy Res**, v. 34, p. 169 – 76, 1999.

_____. *et al.* Kindled seizures elevate blood pressure and induce cardiac arrhythmias. **Epilepsia**, v. 31, ed. 5, p. 489 – 495, 1990.

_____. *et al.* Autonomic disturbances. In: Engel, J., Pedley, T.A. **Epilepsy: a comprehensive textbook**. 2nd Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 1999 – 2005, 2007.

HAIBARA, A.S. *et al.* NMDA receptors in NTS are involved in bradycardic but not in pressor response of chemoreflex. **Am. J. Physiol.**, v. 269 (Heart Circ Physiol 38), p. H1421 – H1427, 1995.

_____. Involvement of the parabrachial nucleus in the pressor response to chemoreflex activation in awake rats. **Auton Neurosci** 101 (1-2): 60-67, 2002.

HAKUMÄKI, M.O. Seventy years of the Brainbridge reflex. **Acta Physiol. Scand.**, v. 130, n. 2, p. 177 – 185, 1987.

HARVEY, A.S. *et al.* Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99mTc-HMPAO SPECT. **Neurology**, v. 43, p. 1966 – 80, 1993.

HASSER, E.M.; MOFFITT, J.A. Regulation of sympathetic nervous system function after cardiovascular deconditioning. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 454 – 468, 2001.

HAUSER, W.A.; ANNEGERS, J.F.; KURLAND, L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. **Epilepsia**, v. 34, p. 453-468, 1993.

_____; _____; _____. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. **Epilepsia**, v. 16, p. 1 – 66, 1975.

HAYMET, B.T.; McCLOSKEY, D.I. Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during the respiratory cycle in the dog. **J. Physiol.**, v. 245, p. 699 – 712, 1975.

HEANEY, D.C; BELL, G.S., SANDER, J.W. The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. **Epilepsia**, v. 49, n. 1, p. 35 – 39, 2008.

HELLSTEN *et al.* Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus. **Biol. Psychiatry**, v. 58, n. 11, p. 871 – 878, 2005.

HILTON, S.M.; ZBROZYNA, A.W. Amygdaloid region for defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. **J Physiol.**, v. 165, p. 160 – 173, 1963.

HILTZ, M.J. *et al.* Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. **Brain**. V. 125, n. 5, p. 985 – 995, 2002.

_____. *et al.* Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. **Annals of Neurology**, v. 49, n. 5, p. 575 – 584, 2001.

HITIRIS, N. *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. **Epilepsy Behav.**, v. 10, p. 138 – 141, 2007

HOPKINS, A. Epilepsy. **Postgrad. Med. J.**, v.68, p. 522 – 527, 1992.

HOSFORD, D.A. Animal models of nonconvulsive *status epilepticus*. **Journal of clinical neurophysiology**, v. 16, ed. 4, p. 306 – 313, 1999.

HOTTA, H.; KOIZUMI, K.; STEWART, M. Cardiac sympathetic nerve activity during kainic acid–induced limbic cortical seizures in rats. **Epilepsia**, v. 50, n.4, p. 923 – 927, 2009.

IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, n. 9, p. 1213 – 1220, 1998.

JACOB, H.J; ALPER, R.H; BRODY, M.J. Lability of arterial pressure after baroreceptor denervation is not pressure dependent. **Hypertension**, v. 14, p.501 – 210, 1989.

JALLON, P.; SMADJA, D.; CABRE, P.; LE M.G.; BAZIN, M. EPIMART: Prospective incidence study of epileptic seizures in newly referred patients in a French Carribean island (Martinique). **Epilepsia**, v. 40, p. 1103 – 1109, 1999.

JAMES, M.R. *et al.* Pulse oximetry during apparent tonic clonic seizures. **Lancet**, v. 337, n. 8738, p. 394 – 395, 1991.

JEFFERYS, J.G.R. Basic Mechanisms of Epilepsy. In: **Epilepsia 2009: De Benchside à cabeceira, um guia prático para epilepsia**, 12º ed. Charter 3, 2009.

_____. Models and mechanisms of experimental epilepsies. **Epilepsia**, v. 44, ed. 12, p. 44 -50, 2003.

JOHNSTON, S.C. *et al.* Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death . **Ann. Neurol.**, v. 42, n. 4, p. 588 – 594, 1997.

_____. *et al.* The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. **Ann. Neurol.**, v. 37, n. 4, p. 531 – 537, 1995.

JONES, J.J. The Brainbridge reflex. **J Physiol.**, v. 160, p. 298 – 305, 1962.

JORGE, C.L.; VALERIO, R.M.F.; YACUBIAN, E.M.T. Bradicardia como manifestação epiléptica em epilepsia temporal. **Arq. Neuropsiquiatria**, v. 58(3-B):p. 919 – 23, 2000.

KÄNDLER, L. *et al.* Early post-convulsive prolongation of QT time in children. **Acta Paediatr.**, v. 94, p. 1243 – 7, 2005.

KAYA, C.A. *et al.* Changes in baroreflex responses of kindled rats. **Epilepsia**, v. 46, n. 3, p. 367 - 371, 2005.

KEILSON, M.J. *et al.* ECG abnormalities in patients with epilepsy. **Neurology**, v. 37, p. 1624 – 6, 1987.

_____. *et al.* Electrocardiographic changes during electrograph seizures, **Arch Neurol.**, v.46, p. 1169 – 1170, 1989

KOTSOPOULOS I.A.; *et al.* Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. **Epilepsia**, v. 43, p. 1402 – 1409, 2002.

KRIEGER, E.M. Neurogenic hypertension in the rat. **Circ. Res.**, v. 15, p. 511 – 521, 1964.

_____.; NEGRAO, C.E. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. **Ann N Y Acad Sci.** 338-447. 2001.

KWAN, P.; SANDER, J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 75, p. 1376 – 1381, 2004.

LANFRANCHI A, SOMERS VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 283, p. 815 – 826, 2002.

LEÃO A. A. P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. **J.Neurophysiol.**, v. 1, p. 359 – 390, 1944a.

LEE, H.W. *et al.* Partial seizure manifesting as apnea only in an adult. **Epilepsia**, v. 70, p. 87 – 90, 1999.

LEESTMA, J.E.; *et al.* Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. **Epilepsia**, v. 38, p. 47 – 55, 1997.

LEUTMEZER, F. *et al.* Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 44, p. 348 – 354, 2003.

LI, L.M.; ROCHE, J.; SANDER, J.W.A.S. Ictal ECG changes in temporal lobe epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 53, p. 619 – 624, 1995.

LIPKA, K.; BÜLOW, H.H. Lactic acidosis following convulsions. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 47, p. 616 – 8, 2003.

LÖESCHER, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 50, n. 1 – 2, p. 105 – 123, 2002.

LOPES, O.U.; PALMER, J.F. Proposed respiratory “gating” mechanism for cardiac slowing. **Nature**, v. 264, p. 454 – 456, 1976.

LOPEZ-BARNEO, J; BENOT, A.R.; URENA, J. Oxygen sensing and the electrophysiology of arterial chemoreceptor cells. **New in Physiol Sci**, v. 8 p. 191 –195, 1993.

LOTHMAN, E.W *et al.* Self-sustaining limbic status epilepticus induced by “continuous” hippocampal stimulation: eletrographic and behavioral characterisitcs. **Epilepsy Res**, v. 3, p. 107-119, 1989.

LÜDERS, H.O; BURGESS, R.; NOACHTAR, S.; *et al.* Semiological seizure classification. **Epilepsia**, v. 39, n. 9, p. 1006-1013, 1998.

LUSZCZKI, J.J.; CZUCZWAR, S.J. How significant is the difference between drug doses influencing the threshold for electroconvulsions? **Pharmacological Reports**, v. 57, p. 782 – 786, 2005.

_____; _____. Three-dimensional isobolographic analysis of interactions between lamotrigine and clonazepam in maximal electroshock-induced seizures in mice. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.**, v. 370, n. 5, p. 369 – 380, 2004.

_____. *et al.* 2-Chloro-N6-cyclopentyladenosine enhances the anticonvulsant action of carbamazepine in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. **Pharmacological Reports**, v. 57, p. 787 – 794, 2005.

_____. *et al.* Influence of NG-nitro-L-arginine on the anticonvulsant and acute adverse effects of some newer antiepileptic drugs in the maximal electroshock-induced seizures and chimney test in mice. **Pharmacological Reports**, v. 58, n. 6, p. 955 – 960, 2006.

_____. *et al.* SIB 1893 possesses pro- and anticonvulsant activity in the electroshock seizure threshold test in mice. **Polish Journal of Farmacology**, v. 54, p. 517 – 520, 2002.

MACDONALD B.K., *et al.* Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. **Ann. Neurol.**, v. 48, p. 833 – 841, 2000.

MACHADO, B.H. Arterial pressure response to adrenoceptor antagonism in rats with sinoaortic deafferentation. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, v. 23, p. 343 – 353, 1990.

McALLEN, R.M.; SPYER, K.M. The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. **Journal of Physiology**, v. 258, p. 187 – 204, 1976.

MAGNAES, B.; NORNES, H. Circulatory and respiratory changes in spontaneous epileptic seizures in man. **Eur. Neurol.**, v. 12, p. 104 – 11, 1974.

MALAN A. Ventilation measured by body plethysmography in hibernating mammals and poikilotherm. **Respir. Physiol.** v. 17, p. 33 – 44, 1973.

MAMELI, O. *et al.* Autonomic nervous system activity and life threatening arrhythmias in experimental epilepsy. **Seizure**, v. 10, p. 269 – 278, 2001.

_____. *et al.* Sudden death in epilepsy: an experimental animal model. **Seizure**, v. 15, p. 275 – 287, 2006.

MARK, A.L. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. **Am. Coll. Cardiol.**, v.1, p. 90 – 102, 1983.

_____.; MANCIA, G. Cardiopulmonary baroreflexes in humans. **Handbook of Physiology**. The cardiovascular system III, chapter 2, p. 795 – 812, 1994.

MASSARI, V.J. *et al.* Cardiotopic organization of the nucleus ambiguous? An anatomical and physiological analysis of neurons regulating atrioventricular conduction. **Brain Research**, v. 679, n. 2, p. 227 – 240, 1995.

MAUAD, H.; GLASS, M.L; MACHADO, B.H. Effect of selective denervation of baroreceptors on pulmonary ventilation and arterial pressure lability. **Hypertension**, v. 19, p. 182 – 186, 1992.

MAYER, H. *et al.* EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 63, p. 324 – 328, 2004 .

MEINARDI H.; SCOTT R.A.; REIS R.; SANDER J.W. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. **Epilepsia**, v.49, p.136 – 149, 2001.

MELDRUM, B.S.; ROGAWSKI, M.A. Molecular targets for antiepileptic drug development. **Neurotherapeutics**, v. 4, n. 1, p. 18 – 61, 2007.

MELLO, L.E.; BORTOLOTTI, Z.A.; CAVALHEIRO, E.A. Modelos experimentais de epilepsias. Uma Revisão. **Neurobiologia**, v. 49, p. 231 –268, 1986.

MELVILLE, K.I. *et al.* Central nervous system stimulation and cardiac ischemic changes in monkeys. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 56, p. 241 – 260. 1969.

MEYRELLES, S.S.; CABRAL, A.M.; VASQUEZ, E.C. Contribuição do reflexo cardiopulmonar na regulação cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.**, v. 62, n. 2, p. 123 – 130, 1994.

MICHELINI, L.C. Mecanismos neuro-humorais na regulação reflexa da pressão arterial. In: **Hipertensão Arterial: Presente e Futuro**. TAVARES, L.A., LIMA, E.G., VASQUEZ, E.C. Fundo Editorial Bik, São Paulo, p. 13 – 36, 1989.

MOREIRA, S.R.G. Epilepsy: historical notion, conceptual aspects, diagnosis and treatment. **Mental**, ano 2, n.3, p. 107 – 122, 2004.

MOURITZEN-DAM, A. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. **Epilepsia**, v. 21, p. 617 – 629, 1980.

MURUGAIAN, J. *et al.* Electrolytic lesions in the depressor area of the ventrolateral medulla of the rat abolish depressor responses to the aortic nerve stimulation. **Brain Res.**, v. 499, n. 2, p. 371 – 377, 1989.

NASHEF, L. *et al.* Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 58, p. 462 – 464, 1995.

NASHEF, L. *et al.* Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.60, p. 297 – 300, 1996.

NEFF, R.A. *et al.* Stimulation of NTS activates NMDA and non-NMDA receptors in rats cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. **Brain Res.**, v. 792, n. 2, p. 277 – 282, 1998.

NEI, M. Cardiac effects of seizures. **Epilepsy Currents**, v. 9, n. 4, p. 91 – 5, 2009.

_____. *et al.* EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. **Epilepsia**, v. 45, p 338 – 345, 2004.

_____.; HO, R.T.; SPERLING, M.R. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 41, p. 542 – 548, 2000.

NELIGAN, A.; SANDER, L. The incidence and prevalence of epilepsy. **In: Epilepsia 2009: De Benchside à cabeceira, um guia prático para epilepsia**, 12º ed., Chapter. 1, 2009.

NIELSEN, K.R. *et al.* Prediction of epileptic seizures for on-demand vagus nerve stimulation. **Proc. 14th Nordic Baltic Conf. of Biomed. Eng. and Medical Physics**, v. 290 – 293, 2008a.

_____. *et al.* Vagus Nerve activity based prediction of epileptic seizures in rats. **Proc. 13th Ann. Meeting IFESS**, p. 13 – 15, 2008b.

O'DONOGHUE, M.F. SANDER, J.W. A historical perspective on the mortality associated with chronic epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 96, ed. 3, p. 138 – 141, 1997.

OKAZAKI, M.M.; EVENSON, D.A.; NADLER, J.V. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. **J. Comp. Neurol.**, v. 352, p. 515 – 534, 1995.

OLAFSSON, E.; *et al.* Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. **Lancet Neurol.**, v. 4, p. 627 – 634, 2005.

OPPENHEIMER, S.M.; CECETTO, D.F.; Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. **Brain. Res.**, v. 533, p. 66 – 72, 1990.

_____. *et al.* Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. **Neurology**, v. 42, p. 1727 – 1732, 1992.

_____. *et al.* Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death [Review]. **Arch. Neurol.**, v. 47, p. 513 – 519, 1990.

_____. *et al.* Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. **Clin. Auton. Res.**, v. 16, p. 6 – 11, 2006.

_____. *et al.* Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? **Brain Res.**, v. 550, p. 115 – 121, 1991.

O'REGAN, M.E.; BROWN, J.K. Abnormalities in cardiac and respiratory function observed during seizures in childhood. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 47, p. 4 – 9, 2005

PANAYIOTOPOULOS, C.P. Typical absence seizures and their treatment. **Arch Dis Child**, v. 81, p. 351 – 355, 1999.

PEARS, C.; O'DONNELL, J. Potassium currents recorded in type I carotid cells from the neonatal rat and their modulation by chemoexcitatory agents. **Brain Research**, v. 9, n. 2, p. 259 – 266, 1990.

PERSSON, H. *et al.* Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 57, p. 69 – 75, 2003.

PEDLEY, T.A. Major advances in epilepsy in the last century: a personal perspective. **Epilepsia**, v. 50, n. 3, p. 358 – 363, 2009.

PETRIDES, G.; FINK, M. Choosing a dosing strategy for electrical stimulation. ECT. **Clinical Psychiatry**, v. 57, p. 487 – 488, 1996.

POTTER, E.K. Inspiratory inhibition of vagal responses to baroreceptor and chemoreceptor stimuli in the dog. **J. Physiol.**, v. 316, p. 177 – 190, 1981.

PORTUGAL-SANTANA, P. *et al.* Involvement of prolactin, vasopressin and opioids in post-ictal antinociception induced by electroshock in rats. **Brain Research**, v. 1003, p. 1 – 8, 2004.

QUINTANS-JÚNIOR, L.J. *et al.* Anticonvulsant properties of the total alkaloid fraction of *Rauvolfia ligustrina* Roem. et Schult. in male mice. **Rev Braz Farmacogn.**, v. 17, p. 152 – 158, 2007.

RAMELLI, G.P. *et al.* Apnoeic attacks as an insolated manifestation of epileptic seizures in infants. **Europ. J. Paediatr. Neurol.**, v. 2, p. 187 – 191, 1998.

REYNOLDS, E.H. Milestones in epilepsy. **Epilepsia**, v. 50, n. 3, p. 338 – 342, 2009.

_____.; TRIMBLE, M.R. Epilepsy, psychiatry, and neurology. **Epilepsia**, v. 50, n. 3, p. 50 – 55, 2009.

_____.; KINNIER WILSON, J.V. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. **Epilepsia**, v. 49, p. 1488 – 1490, 2008.

_____.; _____. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a babylonian treatise on epilepsy. **Medical History**, v. 34, p. 185 – 198, 1990.

RICHARDSON, M.P.; CHADWICK, D.W. Classification of seizures. In: **Epilepsia 2009: De Benchside à cabeceira, um guia prático para epilepsia**, 12^o ed. Chapter 2, 2009.

ROCAMORA, R. *et al.* Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. **Epilepsia.**, v. 44, p. 179 – 185, 2003.

ROSSETTI, A. O.; *et al.* Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalization: a depth electrode study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 76, p. 885 – 887, 2005.

_____.; *et al.* Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. **Epilepsia**, v. 45, n. 4, p. 757 – 763, 2004.

RUMI, D.O. *et al.* Electrocardiographic and blood pressure alterations during electroconvulsive therapy in young adults. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 79, n. 2, p. 149 – 154, 2002.

RUSSELL, A.E. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits. **Lancet**, v. 2. p. 152 – 154, 1906.

RYVLIN, P.; MONTAVONT, A.; KAHANE, P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. **Curr Opin Neurol.**, v. 19, p. 194 – 199, 2006.

SACKEIM, H.A. Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. **Psychopharmacol. Bull.**, v. 30, n. 3, p. 281 – 308, 1994.

SAITO, T. *et al.* Repeatable focal seizure suppression: a rat preparation to study consequences of seizure activity based on urethane anesthesia and reversible carotid artery occlusion. **J Neurosci Methods**, v. 155, p. 241 – 250, 2006.

SAKAMOTO, K. *et al.* Autonomic consequences of kainic acid–induced limbic cortical seizures in rats: Peripheral autonomic nerve activity, acute cardiovascular changes, and death. **Epilepsia**, v. 49, n. 6, p. 982 – 996, 2008.

SAMPAIO, K.N. Papel da Substância Cinzenta Periaquedutal Dorsolateral Sobre a Regulação Aguda da Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2001.

SANCHEZ, R.M., JENSEN, F.E. Maturational aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. **Epilepsia**, v. 42, p. 577 – 585, 2001.

SANDER, J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. **Curr. Opin. Neurol.**, v.16, p. 165 – 170, 2003.

_____.; SHORVON, S.D. Epidemiology of the epilepsies. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, v. 61, p. 433 – 443, 1996.

_____; _____. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 50, p. 829 – 839, 1987.

SANTOS, W. Análise Estatística do Eletrocorticograma durante o Fenômeno da Depressão Alastrante em Córtex Cerebral de Ratos Nutridos e Desnutridos. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife/PE, 2007.

SCHUELE, S.U. Effects of seizures on cardiac function. **J. Clin. Neurophysiol.**, v. 26, p. 302 – 308, 2009.

SCHWARTZ, P.J. The autonomic nervous system and sudden death. **Eur Heart J.**, v. 19, suppl. F, p. F72 – 80, 1998.

SCORZA, F.A. *et al.* Cardiovascular alterations and sudden death in epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 65, n. 2-B, p. 461 – 466, 2007.

_____. *et al.* Could sudden cardiac death in epilepsy be related to the occurrence of thalamic dysfunction or anatomic change. **Arq. Neuropsiquitr.**, v. 67(1), p. 139-43, 2009.

_____. *et al.* Quantification of respiratory parameters in patients with temporal lobe epilepsy. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 65, p. 450–3, 2007.

SEECK, M. *at al.* Symptomatic postictal cardiac asystole in a young patient with partial seizures. **Europace**, v. 3, p. 247 – 252, 2001.

SENANAYABE, N. Classification of epileptic seizures: a hospital-based study of 1.250 patients in a developing country. **Epilepsia**, v. 34, n. 5, p. 812 – 818, 1993.

SEVCENCU, C.; STRUIJK, J.J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. **Epilepsia**, V. 51, n. 5, p. 725 – 737, 2010.

SHEPHERD, J.T.; MANCIA, G. Reflex control of the human cardiovascular system. **Rev Physiol Biochem Pharmacol.**, v. 105, p. 3 – 100, 1986.

SILLS, G.J. *et al.* Pharmacodynamic interaction studies with topiramate in the pentylenetetrazol and maximal electroshock seizure models. **Seizure**, v. 13, p. 287 – 295, 2004.

SILVA, A.V.; CAVALHEIRO, E.A. Epilepsia: uma janela para o cérebro. **Multi Ciência**, v. 3, 2004.

SILVEIRA, P.R. **A epilepsia no adulto**: parte I. Recanto das Letras, 2009. Disponível em: <http://www.drpaulosilveira.com.br>. Acesso em: 2 abr. 2010.

SIMON, R.P; AMINOFF, M.J.; & BENOWITZ, N.L. Changes in plasma catecholamines after tonicclonic seizures. **Neurology**, v. 34, p.255 – 7, 1984.

SINGH, B. *et al.* Partial seizures presenting as life-threatening apnea. **Epilepsia**, v. 34, n. 5, p. 901 – 903, 1993.

SLOVITER, R.S. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. **Science**, v. 235, p. 73 – 76, 1987.

_____. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. **Neurosci Lett.**, v. 137, p. 91 – 96 1992.

SMAJE, J.C. *et al.* Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. **J. Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 50, p. 112 – 113, 1987.

SMITH, P.E.M. *et al.* Profiles of instant heart rate during partial seizures. **Electric. Clin. Neurophys**, v. 72: p.207-17, 1989.

SMITH, E.W. Complete atrio-ventricular conduction block during complex partial seizure. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 55, p. 734 – 736, 1992.

_____; LIM, S.H. Heart rate changes during partial seizures: A study amongst Singaporean patients. **BCM Neurology**, p. 1 – 5, 2001.

SNEAD, O.C. Basic mechanisms of generalized absence seizures. **Ann Neurol.**, v. 37, p. 146 – 157, 1995.

SWARTZ, C.M. Disconnection of electroencefalography motor and cardiac evidences of ECT seizure. **Convuls Therapy**, v. 12, p. 25 – 30, 1996.

SO, E.L.; SAM, M.C.; LAGERLUNG, T.L. Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. **Epilepsia**, v. 41, p. 1494 – 1497, 2000.

SPYER, K.M. The Central Nervous Organization of Reflex Circulatory control. In: Central Regulation of Autonomic Functions. Edited by Loewy AD, Spyer KM, **Oxford University Press**, p. 168 – 188, 1990.

_____; GOURINE, A.V. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. **Phil. Trans. R. Soc. B**, v. 364, p. 2603 – 2610, 2009.

SRIDHARAN, R. Epidemiology of epilepsy. **Current Science**, v. 82, n. 6, p. 664 – 670, 2002.

STERN, I. *et al.* Aminophiline increases seizure length during electroconvulsive therapy. **J.E.C.T.**, v. 15, p. 252 – 257, 1999.

STOLLBERGER, C.; FINSTERER, J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). **Epilepsy Res.**, v. 59, p. 51 – 60, 2004.

STRZELCZYK, A. *et al.* Ictal asystole in temporal lobe epilepsy before and after pacemaker implantation. **Epileptic Disord.**, v. 10, n. 1, p. 39 – 44, 2008.

SUGERS, R. *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. **Nat. Rev. Neurol.**, v. 5, p. 492 – 504, 2009.

TANAKA, N.; SAITO, Y. Effects of thiopental and sevoflurane on hemodynamics during anesthetic management of electroconvulsive therapy, **Masui**, v. 46, p. 1575 – 1579, 1997.

TENNIS, P. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. **Epilepsia**, v. 36, p. 29 – 36, 1995.

TERRENCE, C.F.; RAO, G.R.; PERPER, J.A. Neurogenic pulmonary edema in unexpected death of epileptic patients. **Ann. Neurol.**, v. 9, p. 458 – 464, 1981.

THOM, M. Neuropatologia de Epilepsia. In: Epilepsia 2009: De Benchside à cabeceira, um guia prático para epilepsia. 12º ed. Charter 4, 2009.

THOMPSON, M.E. *et al.* Differential effect of stimulation of nucleus ambiguus on atrial and ventricular rates. **Am. J. Physiology**, v. 253 (1 Pt 2), p. R150 – 157, 1987.

TINUPER, P. *et al.* Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. **Brain**, v. 124, p. 2361 – 2371, 2001.

TOTH, V. *et al.* Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. **European Journal of Neurology**, doi:10.1111, 2010.

UPTON, N. *et al.* Profile of SB-204269, a mechanistically novel anticonvulsant drug, in rat models of focal and generalized epileptic seizures. **British Journal of Pharmacology**, v. 121, p. 1679 – 1686, 1997.

VASQUEZ, E.C. *et al.* Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. **Braz J Med Biol Res.**, v. 30, p. 521 – 532, 1997.

VENIT, E.L. *et al.* Oxygenation prevents sudden death in seizure-prone mice. **Epilepsia**, v. 45, n. 8, p. 993 – 996, 2004.

VERITY, C.M., BUTLER, N.R.; GOLDING, J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life. **Br. Med. J.**, v. 290, p. 1307 – 1310, 1985.

VICENT, M. Fisiopatologia da enxaqueca (ou migrânea). **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 30, p. 428-436, 1997.

WAJIMA, Z. *et al.* Intravenous verapamil blunts hyperdynamic responses during electroconvulsive therapy without altering seizure activity. **Anesth. Analg.**, v. 95, ed. 2, p. 400 – 402, 2002.

_____. *et al.* The effects of Diltiazem on Hemodynamics and seizure duration during electroconvulsive therapy. **Anesth. Analg.**, v. 92, p. 1327 – 1330, 2001.

WALCZAK, T.S. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. **Epilepsia**, v. 36, p. 633 – 635, 1995.

WALLACE, R.H. *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. **Nat Genet.**, v. 19, p. 366 – 370, 1998.

WANG, J. *et al.* Synaptic and neurotransmitter activation of cardiac vagal neuron in the nucleus ambiguus. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 237 – 246, 2001.

WANNAMAKER, B.B. Autonomic nervous system and epilepsy. **Epilepsia**, v. 26, suppl. 1, p. S31 – 39, 1985.

WATANABE, K. *et al.* Seizures with apnea in children. **Pediatrics**, v. 70, p. 87 –90, 1982.

WELCH, C.A.; DROP, L.J. Cardiovascular effects of ECT. **Convuls. Therapy**, v. 5, p. 35 – 43, 1989.

WHALLEY, L.J. *et al.* Selective effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity. **Psycholmed**, v. 17, n. 2, p. 319 – 328, 1987.

YAMAGATA, Y. *et al.* Bidirectional changes in synapsin I phosphorylation at MAP kinase-dependent sites by acute neuronal

excitation in vivo. **Journal of Neurochemistry**, v. 80, p. 835 – 842, 2002.

ZANRINI, E.Y. *et al.* Unilateral cerebral inactivation produces differential left-right heart rate responses. **Neurology**, v. 40, p. 1408 – 1411, 1990.

ZIJLMANS, M. *et al.* Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of the clinical sign. **Epilepsia**, v. 43, p. 847 – 854, 2002.

ANEXO A

CLASSIFICAÇÃO DA ILAE DAS CRISES CONVULSIVAS (1981):

I – Crises convulsivas parciais (focais)

Podem ser:

A – Crises convulsivas parciais simples (sem alteração de consciência)

- Com sintomas motores (incluindo jacksoniana, versiva e postural);
- Com sintomas sensitivos (incluindo visual, somatossensitivo, auditivo, olfativo, gustativo e vertiginoso);
- Com sintomas autonômicos (incluindo sensação epigástrica, palidez, rubor, alterações pupilares);
- Com sintomas psíquicos (incluindo alterações disfásicas, dismnésicas, alucinatórias e afetivas).

B – Crises convulsivas parciais complexas (com alteração de consciência)

- Iniciando como uma crise parcial simples e progredindo para convulsão complexa;
- Perda da consciência no início (Somente perda da consciência ou com automatismos).

C - Crise convulsiva parcial tornando-se secundariamente generalizada

II – Crises convulsivas generalizadas:

Podem ser:

A – Crises convulsivas de ausência

- Típicas: apenas com alteração de consciência ou com um ou mais dos seguintes: componentes atônicos, componentes tônicos, automatismos, componentes autonômicos
- Atípicas.

B - Crises convulsivas mioclônicas: abalos mioclônicos (simples ou múltiplos)

C - Crises convulsivas clônicas

D - Crises convulsivas tônicas

E - Crises convulsivas tônico-clônicas

F - Crises convulsivas atônicas

III – Crises convulsivas não classificadas

ANEXO B

De acordo com Engel (2001; 2006), a nova proposta de classificação da ILAE é a seguinte:

NOVA PROPOSTA DA ILAE PARA CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES CONVULSIVAS

I – Crises convulsivas auto-limitadas:

A – Crises convulsivas generalizadas:

- Crises convulsivas tônico-clônicas;
- Crises convulsivas clônicas;
- Crises convulsivas de ausência típicas;
- Crises convulsivas de ausência atípicas;
- Crises convulsivas de ausência mioclônicas;
- Crises convulsivas tônicas;
- Espasmos;
- Crises convulsivas mioclônicas;
- Mioclonia palpebral;
- Crises convulsivas mioclônicas atônicas;
- Mioclonus negativo;
- Crises convulsivas atônicas;
- Crises convulsivas reflexas em síndromes epiléticas focais.

B – Crises convulsivas parciais (focais)

- Crises convulsivas sensoriais focais (vários subtipos);
- Crises convulsivas motoras focais (vários subtipos);
- Crises convulsivas gelásticas;
- Crises convulsivas hemiclônicas;
- Crises convulsivas generalizadas secundariamente;
- Crises convulsivas reflexas em síndromes epiléticas focais.

II – Crises convulsivas contínuas:

A – *Status epilepticus* generalizado:

- *Status epilepticus* generalizado tônico-clônico;
- *Status epilepticus* clônico;
- *Status epilepticus* de ausência;
- *Status epilepticus* tônico;
- *Status epilepticus* mioclônico.

B - *Status epilepticus* parcial (focal):

- Epilepsia parcial contínua de Kojevnikov;
- Aura contínua;
- *Status epilepticus* límbico (status psicomotor);
- *Status* hemiconvulsivo com hemiparestesia.

ANEXO C

CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES EPILÉPTICAS

I – Síndromes e epilepsias localizadas (focais ou parciais)

A – Idiopática (início relacionado à idade)

- Epilepsia benigna da infância com espícula centrottemporal
- Epilepsia da infância com paroxismos occipitais
- Epilepsia primária da leitura

B – Sintomática

- Epilepsia parcial contínua progressiva crônica
- Síndromes com quadros específicos de manifestação
- Epilepsia do lobo temporal
- Epilepsia do lobo frontal
- Epilepsia do lobo parietal
- Epilepsia do lobo occipital

C – Criptogênia

II – Síndromes e epilepsias generalizadas

A – Idiopática (início relacionado à idade)

- Convulsão familiar neonatal benigna
- Convulsão neonatal benigna
- Epilepsia mioclônica benigna do lactente
- Epilepsia de ausência da infância
- Epilepsia de ausência juvenil
- Epilepsia mioclônica juvenil
- Epilepsia com crises tônico-clônicas ao despertar
- Outras epilepsias idiopáticas generalizadas

- Epilepsias desencadeadas por modos específicos de ativação

B – Criptogênica ou sintomática

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia mioclônica astática
- Epilepsia com ausências mioclônicas
- Sintomática
 - Etiologia inespecífica
 - Encefalopatia mioclônica precoce
 - Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão
 - Outras epilepsias generalizadas sintomáticas
 - Síndromes específicas
 - Crises epiléticas complicando outras doenças

III – Síndromes e epilepsias indeterminadas, focais ou generalizadas

- Com crises focais e generalizadas
 - Crises neonatais
 - Epilepsia mioclônica grave do lactente
 - Epilepsia com ponta-onda lenta contínua durante sono lento
 - Afasia epiléptica adquirida
 - Outras epilepsias indeterminadas
- Sem inequívocas características focais ou generalizadas

IV – Síndromes especiais

- Crises circunstanciais
 - Convulsões febris

- Crises isoladas ou estado de mal isolado
- - Crises ocorrendo somente em evento tóxico ou metabólico

ANEXO D

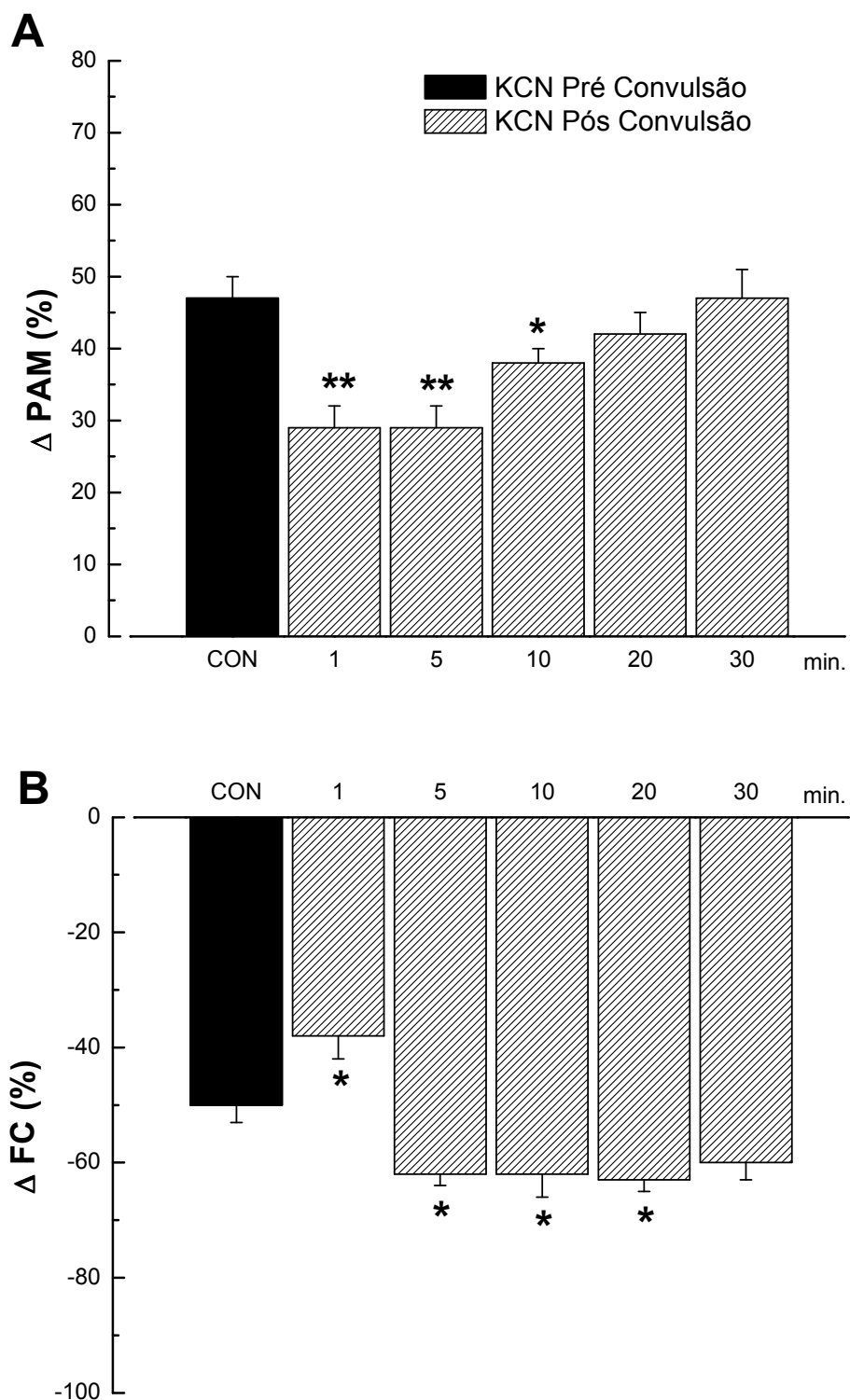
ALTERAÇÕES DA PA E FC INDUZIDAS PELA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DE ESTRUTURAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS

Localização	Estrutura estimulada	Efeitos na PA	Efeitos na FC	Modelo Experimental	Autores
Estruturas corticais	CI esquerdo	Redução	Redução	Humanos	Oppenheimer <i>et al.</i> (1982)
	CI direito	Elevação	Elevação	Humanos	
	CI rostral	Elevação		Ratos	Cechetto; Chen (1990)
	CI caudal	Redução		Ratos	
	NA basolateral	Elevação	Redução	Ratos	Goodman <i>et al.</i> (1990)
	NA rostral	Redução	Variáveis	Ratos	Gelsema <i>et al.</i> (1993)
	GC	Redução	Redução	Humanos	Leung <i>et al.</i> (2007)
	CPF	Redução	Redução	Ratos	Sevoz- Couche <i>et al.</i> (2006)
Estruturas subcorticais	Tálamo	Redução	Redução	Ratos	Mameli <i>et al.</i> (2006)
	Tálamo	Elevação	Elevação	Humanos	Thornton <i>et al.</i> (2002)
	HL	Redução	Redução	Coelhos	Gellman <i>et al.</i> (1981)
	AHVM	Elevação	Elevação	Coelhos	
	AHPO	Redução	Redução	Ratos	Sevoz- Couche <i>et al.</i> (2006)

AHPO: Área hipotalâmica pré-óptica; AHVM: Área hipotalâmica ventro-medial; CI: Córtex da ínsula; CPF: Córtex pré-frontal; GC: Giro do cíngulo; NA: Núcleo amigdaliano.

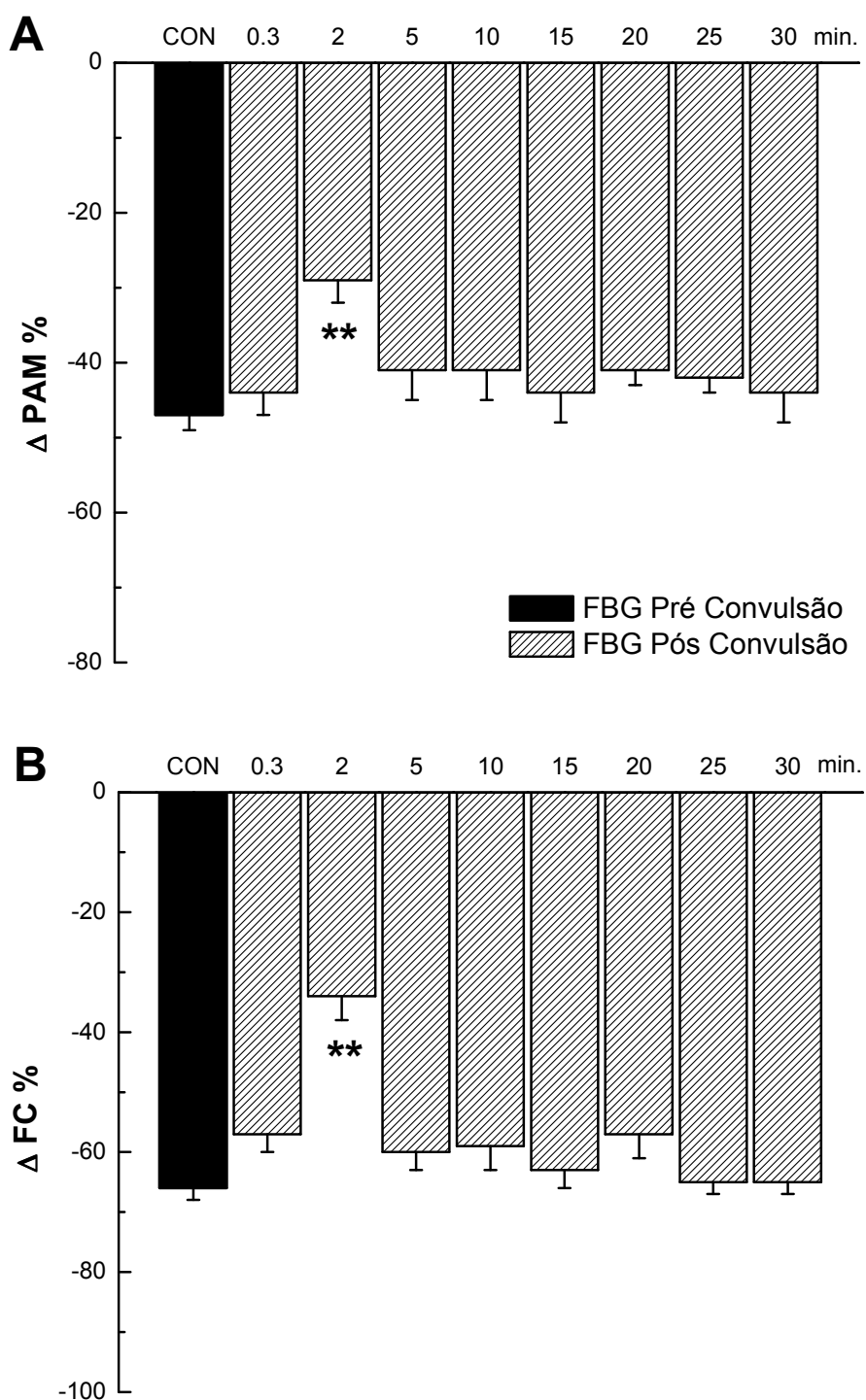
Adaptação feita a partir do artigo original: Sevcencu; Struijk (2010).

APÊNDICE A



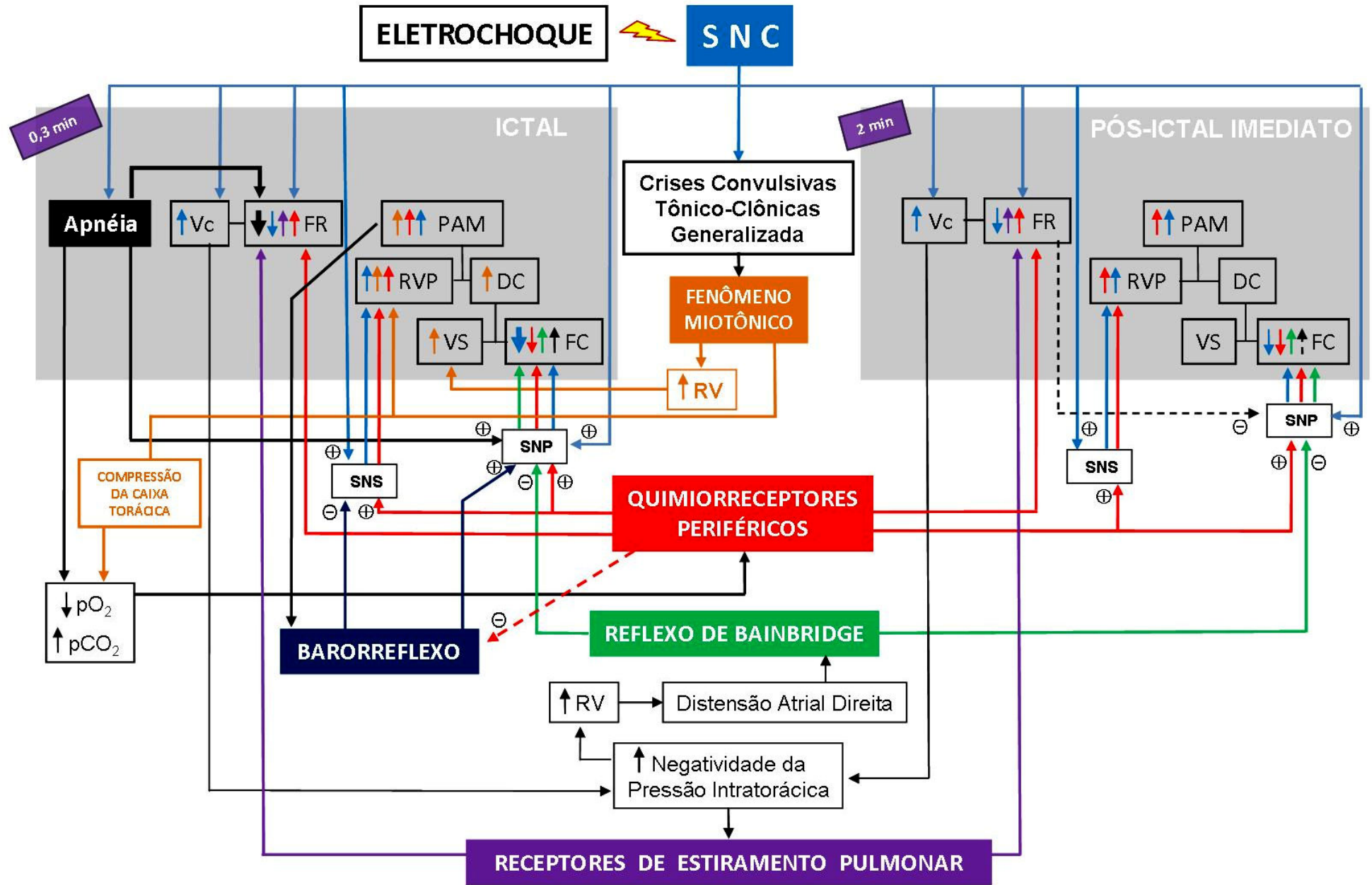
Alterações percentuais de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) em resposta ao cianeto de potássio (KCN) antes e 1; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da crise convulsiva por eletrochoque. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas com pos hoc de Dunnet's. CON, controle.

APÊNDICE B



Alterações percentuais de pressão arterial média (PAM) (Painel A) e frequência cardíaca (FC) (Painel B) em resposta à fenilbiguanida (FBG) antes e 1; 5; 10; 20 e 30 minutos após à indução da crise convulsiva por eletrochoque. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação ao controle. ANOVA para medidas repetidas com *post hoc* de Dunnet's. CON, controle.

APÊNDICE C



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)