



Análise da depressão alastrante como evento subjacente à SUDEP

M R Lopes^{1*}, L E C Santos², M C Aarão², C A Scorza¹, A C G Almeida², F A Scorza¹

¹ Disciplina de Neurologia Experimental, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), Brasil

² Laboratório de Neurociência Experimental e Computacional, Departamento de Engenharia de Biosistemas, UFSJ, Brasil

* mrodrigueslopes@hotmail.com

Contexto, Motivação e Objetivos. Morte súbita e inesperada em epilepsia (SUDEP) está entre as principais causas de morte em pacientes com epilepsia crônica, sendo um colapso cardiorrespiratório após as crises epiléticas apontado como o evento que leva à SUDEP (DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003261). O mecanismo patofisiológico envolvendo tal colapso ainda não está completamente esclarecido. Mas é possível que uma depressão reversível da atividade neuronal; conhecida por depressão alastrante (DA), gerada espontaneamente durante as crises, se propague até o tronco encefálico alcançando as regiões responsáveis pelo controle cardiorrespiratório, inativando a atividade sináptica e produzindo suspensão cardiorrespiratória (DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4050). Sendo assim, a DA poderia ser o evento crítico ligando a SUDEP às crises epiléticas e a identificação destes mecanismos e outros, que poderiam culminar com a SUDEP, possibilitaria a implementação de medidas preventivas de preservação da vida de pessoas com epilepsia. Por conseguinte, o objetivo do presente trabalho foi analisar a relação entre DA, alterações de frequência cardíaca *in vivo* em animais com epilepsia e SUDEP.

Métodos. Ratos machos *wistar* (30 dias) foram submetidos ao modelo de pilocarpina conforme descrito (DOI: 10.1016/S0920-1211(98)00092-8). Com base na ocorrência do *status epilepticus* (SE), animais tratados foram divididos em 2 grupos, com SE (P) e sem SE (PsSE). Animais com SE foram subdivididos em 2 grupos, um com indução de DA 55 dias após primeira crise espontânea (P_55) e outro após 140 dias (P_140). Animais controle foram divididos em dois grupos, com idade correspondente àqueles do grupo P_55 (C_55) e P_140 (C_140). Animais do grupo PsSE foram encaminhados para registro da DA no período de tempo correspondente ao P_55 (PsSE_55). A indução da DA foi feita conforme descrito (Batista-de-Oliveira et al, 2012). ECG foi registrado antes e no decurso de cada DA. Foi feita imuno-histoquímica para marcação de c-fos. Para análise estatística foi utilizado o Teste Shapiro-Wilk para verificação da normalidade dos dados amostrais. Para dados paramétricos utilizou-se Teste t de *Student* pareado. Para dados não paramétricos foi utilizado Kruskal Wallis com post-hoc de Dunn, nível de significância de 5%.

Resultados. Os valores médios (média \pm erro padrão) da amplitude das DA's (mV) para C_55, PsSE_55, P_55, C_140 e P_140 foram, respectivamente: 6,91 \pm 0,56; 6,29 \pm 0,46; 5,00 \pm 0,46; 5,35 \pm 0,40; 2,35 \pm 0,32. Para duração das DA's (s): 188,8 \pm 14,24; 145,3 \pm 15,94; 125,7 \pm 8,95; 176,5 \pm 10,19; 114,5 \pm 7,8. Tanto amplitude quando duração das DA's reduziram em P_55 e P_140 quando comparados com seus controles (C_55 e C_140, respectivamente). ECG registrado antes da indução das DA's demonstrou alterações somente na comparação entre C_140 e P_140, onde os batimentos por minutos foram: 400,0 \pm 6,38 e 286,2 \pm 11,33, respectivamente, com *p-value*=0. Neste caso, observou-se significativa redução dos batimentos cardíacos em P_140, que persistiu durante as induções de DA. Durante as induções de DA, na comparação com os controles, o ECG indicou redução na frequência cardíaca em P_55, durante a terceira DA, com ECG's com BPM para



XXVI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica

Armação de Búzios – RJ – Brasil

October 21st to 25th, 2018

C₅₅ e P₅₅, respectivamente, de: $316,6 \pm 11,22$; $282,4 \pm 16,16$, $p\text{-value}=0$. Em P₁₄₀ houve redução significativa a partir da 2ª DA. Análises do segmento ST das ondas eletrocardiográficas evidenciaram consistentemente supradesnível do segmento ST em PsSE₅₅ e P₁₄₀. Tal anormalidade foi observada tanto nos ECG's registrados antes das induções quanto no decurso das DA's, em duas ou mais derivações do ECG. Supradesnível do segmento ST não foi registrado nos demais grupos. Com relação à imuno-histoquímica, identificou-se presença de c-fos por toda extensão do neocortex e em estruturas mais distante: córtex piriforme, núcleo hipotalâmico dorsomedial (bilateralmente), amígdala e núcleo talâmico paraventricular (bilateralmente), em todos os grupos analisados.

Discussão e Conclusão. Animais cronicamente epiléticos apresentam alterações na excitabilidade cortical em decorrência das crises recorrentes conforme indicado pelos valores significativamente menores dos parâmetros das DA's. Crises recorrentes também promoveram alterações na frequência cardíaca, em conformidade com relatos (DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.016). Chama atenção o fato de tais alterações serem evidenciadas em P₁₄₀ mas não em P₅₅, indicando alteração em função do tempo com crises. Sabe-se que longo tempo com epilepsia é um dos fatores de risco para SUDEP. Logo, tais achados eletrocardiográficos reforçam a relação entre SUDEP e alterações cardíacas. Ainda, alteração eletrocardiográfica durante DA em P₅₅ e P₁₄₀ aponta atuação interferente da DA na frequência cardíaca. Outra anormalidade encontrada, o supradesnível do segmento ST, também associada a probabilidade de SUDEP, somada aos achados acima descritos, sugere que esses animais sejam fortes candidatos à SUDEP. Para verificar se a DA efetivamente alcançou os centros de controle cardiorrespiratório foi feita marcação imuno-histoquímica para c-fos, cuja expressão se eleva com indução da DA. Resultados revelam marcação de c-fos em diversas estruturas, destacando-se a marcação nas regiões de amígdala e tálamo, ambos envolvidos nas funções de controle cardiorrespiratório. Isto posto, os resultados sugerem que, mediante indução de DA em animais cronicamente epiléticos é possível criar um cenário onde figuram alterações relacionadas à uma susceptibilidade à SUDEP.

Agradecimentos. CNPq, FAPEMIG, Capes, Fapesp, Unifesp, UFSJ, Delta Life

Palavras-chave. Epilepsia; Depressão Alastrante; SUDEP.