



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Hiago Murilo de Melo

Associação das características clínicas da epilepsia do lobo temporal mesial resistente ao tratamento farmacológico com a disfunção do tônus autonômico cardíaco e a confiabilidade do registro de variabilidade da frequência cardíaca ultracurto

Florianópolis
2023

Hiago Murilo de Melo

Associação das características clínicas da epilepsia do lobo temporal mesial resistente ao tratamento farmacológico com a disfunção do tônus autonômico cardíaco e a confiabilidade do registro de variabilidade da frequência cardíaca ultracurto

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Roger Walz, Dr.

Florianópolis

2023

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

de Melo, Hiago Murilo

Associação das características clínicas da epilepsia do lobo temporal mesial resistente ao tratamento farmacológico com a disfunção do tônus autonômico cardíaco e a confiabilidade do registro de variabilidade da frequência cardíaca ultracurto / Hiago Murilo de Melo ; orientador, Roger Walz, 2023.

56 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Epilepsia. 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca. 4. Sistema Nervoso Autônomo. I. Walz, Roger. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

Hiago Murilo de Melo

Associação das características clínicas da epilepsia do lobo temporal mesial resistente ao tratamento farmacológico com a disfunção do tônus autonômico cardíaco e a confiabilidade do registro de variabilidade da frequência cardíaca ultracurto

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.(a)

Instituição Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFSC

Prof.(a) Felipe Dal Pizzol, Dr.(a)

Instituição Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNESC

Prof.(a) Guilherme Loureiro Fialho, Dr.(a)

Instituição Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Prof. Roger Walz, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho aos meus familiares, pacientes, colegas de laboratório e professores que possibilitaram a realização desta pesquisa com excelência.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e suporte durante todas as etapas de execução deste trabalho, inclusive pelo incentivo para continuar minha formação acadêmica. Em especial a minha mãe, Nísia Ramos, por mesmo sem entender muito bem o que é variabilidade da frequência cardíaca, sempre reconheceu minha paixão por fazer ciência e forneceu todas as condições para que eu pudesse me dedicar integralmente as atividades acadêmicas. Ao meu Pai, Sérgio Murilo de Melo, que forneceu suporte durante este período. Aos meus padrinhos, Clóvis e Stella, por sempre estarem ao meu lado durante esta caminhada e fornecerem momentos de descontração essenciais para recuperar minhas energias e poder retomar os experimentos.

Durante o período da graduação em psicologia, agradeço às professoras das disciplinas de neuroanatomia, fisiologia e histologia, Profa. Dra. Rosane Porto Seleme, Profa. Dra. Mariana Graciela Terenzi e Profa. Dra. Eliane Maria Goldfeder respectivamente, por terem me apresentado o sistema nervoso e ter despertado minha paixão pela psicobiologia. Ao Prof. Dr. Rogério Ferreira Guerra, professor de psicofisiologia, por ter me apresentado com meus primeiros livros sobre método experimental e neurociência quando o procurei com o desejo de me tornar um cientista. Em especial, agradeço o Prof. Dr. Emílio Takase por ter aberto as portas do Laboratório de Educação Cerebral (LEC) e dado início a minha formação como cientista. Ao longo dos 6 anos que trabalhei sob sua supervisão tive o prazer de participar de congressos, experimentos, oficinas, SEPEX, dentre muitas outras atividades que trazem incontáveis memórias boas e muito aprendizado sobre neurociência, psicofisiologia experimental e eletrofisiologia. Graças aos seus puxões de orelha e horas de supervisão pude aprender muito durante todo este período, inclusive foi ele que me apresentou a Variabilidade da Frequência Cardíaca que é tema deste trabalho, muito obrigado por tudo! Aos colegas do LEC, em especial ao Lucas Martins do Nascimento e Diego Schmaedech, agradeço pelo auxílio e apoio no desenvolvimento de artigos científicos e tecnologias, graças as nossas parcerias conseguimos concretizar muitas das nossas ideias!

Durante o período de pós-graduação em neurociências, agradeço aos colegas de laboratório Helena Dresch Vascounto, Josiel Mileno Mack, Alexandre Ademar Hoeller e Cristiane Ribeiro de Carvalho por terem me ensinado tudo o que eu sei sobre pesquisa em modelo animal, muito obrigado por toda a paciência, ensinamentos e horas de supervisão, tudo o que eu aprendi com vocês foi essencial para minha formação como cientista e sempre

levarei seus ensinamentos comigo. Em especial, tenho muito para agradecer ao meu supervisor de doutorado Prof. Dr. Roger Walz. Além de ter aberto as portas de seu laboratório e ter fornecido acesso aos dados que dão origem a este trabalho o Prof. Roger é motivo de inspiração pela sua paixão e dedicação em fazer ciência, mais do que isso seu incentivo para apoiar ideias inovadoras é fundamental para a formação de um cientista. Antes que eu esqueça, muito obrigado por todos os momentos bem-humorados que ajudaram a encarar melhor os resultados negativos e principalmente por todas as dicas que ajudaram meus artigos a “passarem da secretária”, nunca esquecerei dos teus ensinamentos!

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências (PPGNeuro) da Universidade Federal de Santa Catarina que possibilitou a execução desta tese de doutorado e também forneceu disciplinas, estrutura e professores excelentes que tiveram um impacto significativo em minha como cientista. A toda a equipe administrativa e da coordenação do PPGNeuro pelo esforço incansável em garantir recurso e estrutura para todos os docentes e discentes. Por fim, agradeço a FAPESC, CAPES e CNPq pelo financiamento desta pesquisa e pela minha bolsa de modalidade CAPES/DS que possibilitou a dedicação exclusiva para a realização desta pesquisa.

“Esse aqui dá um *Nature!*” – frase de motivação usada pelo professor para demonstrar entusiasmo com resultados e incentivo para a publicação de um artigo científico (WALZ, 2020).

RESUMO

A disfunção autonômica na epilepsia é bem descrita. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método útil para avaliar o tônus cardíaco autonômico. A disfunção cardíaca pode estar envolvida na morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP). A VFC é um biomarcador promissor para esclarecer o papel do eixo coração-cérebro na SUDEP, mas a duração necessária para um registro adequado da VFC na rotina clínica permanece desconhecida. Este estudo teve como objetivo verificar a confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos para avaliar o tônus autonômico cardíaco em pacientes com epilepsia, comparar a VFC da frequência cardíaca em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial resistente a medicamentos (ELTM) com controles saudáveis e analisar suas características clínicas e sociodemográficas como variáveis preditoras da VFC. O grupo controle incluiu vinte e sete participantes saudáveis pareados por idade e sexo. Trinta e nove pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) tiveram registros de eletrocardiograma durante o primeiro dia de vídeo-EEG. As correlações de *Pearson* foram realizadas para avaliar a associação entre índices de VFC ultracurtos (cinco épocas de 1 minuto e cinco de 30 segundos) com registro de tempo padrão (5 minutos) e ANOVA comparou as diferenças entre os índices médios de VFC entre as épocas. Sete índices de VFC (HR, R-R, rMSSD, SDNN, LF, HF e LF/HF) foram comparados entre pacientes e controles. As variáveis clínicas e sociodemográficas associadas aos índices de VFC foram identificadas por meio de regressão linear múltipla. Os índices no domínio do tempo (DT) apresentaram valores médios de r maiores quando comparados aos índices no domínio da frequência (DF) nas épocas de 1 minuto (DT: r 0,80 a 0,99, DF: r 0,61 a 0,95) e 30 segundos (DT: r 0,69 a 0,99, apenas alta frequência: valores médios de r de 0,96), todos com valores de p significativos ($p < 0,05$). A ANOVA evidenciou que o desvio padrão dos intervalos R-R e as médias de frequências muito baixas tiveram pelo menos 3 épocas significativamente diferentes para épocas de 1 minuto e 30 segundos. A raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD) apresentou maiores valores de coeficiente de *Pearson* e menor porcentagem de variação em épocas de 1 min ou 30 segundos em comparação com outros índices de VFC. Em conclusão, o rMSSD é o índice de VFC ultracurto mais confiável para avaliação do tônus autonômico cardíaco em ELTM. Em comparação com os controles, os pacientes ELTM mostraram uma redução significativa nos índices R-R, rMSSD, SDNN, LF, HF e LF/HF (valor de t 1,97 a 5,97, $p < 0,05$). Modelos de regressão múltipla mostraram que a duração da doença predisse de 11% a 22% dos índices de VFC analisados. Os índices no domínio do tempo apresentaram maior associação com a duração da doença do que os coeficientes no domínio da frequência. Pacientes com ELTM resistente a medicamentos apresentam disfunção do tônus autonômico cardíaco, apresentando redução significativa em seus índices de VFC (R-R, SDNN, rMSSD, LF, HF e LF/HF). A duração da doença tem associação negativa com todos os índices de VFC. Este estudo contribui para a compreensão da disfunção autonômica cardíaca na epilepsia.

Palavras-chave: Epilepsia. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Autonomic dysfunction in epilepsy is well-described. Heart rate variability (HRV) is a useful method to evaluate autonomic cardiac tone. Cardiac dysfunction may be involved in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). HRV is a promising biomarker to enlighten the heart-brain axis role in SUDEP, but the required duration for a proper HRV recording in clinical routine remains unknown. This study aimed to verify the reliability of ultra-short HRV indices to evaluate cardiac autonomic tone in patients with epilepsy, compare heart rate HRV in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with healthy controls and to analyze their clinical and sociodemographic variables predictive for HRV. The control group included twenty-seven healthy participants matched by age and gender. Thirty-nine patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) had electrocardiogram recordings during the first day of video-EEG. Pearson's correlations were performed to evaluate the association between ultra-short HRV indices (five 1 min. and five 30 sec. epochs) with standard time recording (5 minutes) and ANOVA compared the differences between mean HRV indices across epochs. Seven HRV indices (HR, R-R, rMSSD, SDNN, LF, HF e LF/HF) were compared between patients and controls. The clinical and sociodemographic variables independently associated with the HRV indices were identified by multiple linear regression. Time domain (TD) indices showed higher mean r values when compared to frequency domain (FD) indices in 1-min (TD: r 0.80 to 0.99, FD: r 0.61 to 0.95) and 30-sec epochs (TD: r 0.69 to 0.99, only high frequency: mean r values of 0.96), all p -values are significant ($p < 0.05$). ANOVA evidenced that standard deviation of RR intervals and very low frequency means had at least 3 epochs significantly different for 1-min and 30-sec epochs. Root mean square of the successive differences of R-R intervals (rMSSD) presented higher Pearson's coefficient values and lower percentage of variation at 1-min or 30-sec epochs in comparison to other HRV indices. In conclusion, rMSSD is the most reliable ultra-short HRV index for cardiac autonomic tone assessment in MTLE. In comparison with controls, the MTLE patients showed a significant reduction in R-R, rMSSD, SDNN, LF, HF, and LF/HF indices (t value 1.97 to 5.97, $p < 0.05$). Multiple regression models showed that disease duration predicted 11% to 22% of the analyzed HRV indices. Time domain indices showed higher association with disease duration than coefficients in frequency domain. Patients with drug-resistant MTLE present cardiac autonomic tone dysfunction, showing a significant reduction in their HRV indices (R-R, SDNN, rMSSD, LF, HF, and LF/HF). Disease duration has a negative association with all HRV indices. This study contributes to understanding cardiac autonomic dysfunction in epilepsy.

Keywords: Epilepsy. Heart Rate Variability. Autonomic Nervous System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Associações entre épocas de 1 minuto e 5 minutos dos índices de VFC.	22
Figura 2 - Associações entre épocas de 30 segundos e 5 minutos dos índices de VFC.....	25
Figura 3 - Comparação entre valores médios dos índices de VFC em diferentes épocas (5 min., 1 min., 30 segs.).	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM-EH.	20
Tabela 2 - Correlação de <i>Pearson</i> dos índices da VFC de intervalo de 5 minutos com os intervalos de tempo de 1 minuto e 30 segundos.	21
Tabela 3 - Comparação da média dos índices da VFC com 5 minutos e as épocas de 1 minuto e 30 segundos.	21
Tabela 4 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM-EH incluídos na amostra.	35
Tabela 5 - Pacientes com ELTM-EH apresentam redução nos índices da HRV em comparação com o grupo controle saudável pareado por idade e sexo.	36
Tabela 6 - Modelos finais de regressão indicando que o tempo de doença possui associação com os índices da VFC em pacientes com ELTM-EH.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMI Amígdala

AMPAr Receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

ANOVA Análise de variância

ASMs Medicamentos anticonvulsivantes, do inglês *Anti-seizure medicines*

DT Domínio do tempo

DF Domínio da frequência

ECG Eletrocardiograma

EEG Eletroencefalograma

EH Esclerose no hipocampo

ELTM Epilepsia do lobo temporal mesial

ELTM – EH Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose no hipocampo

FC Frequência cardíaca

FD Domínio da frequência, do inglês *Frequency domain*

GluA1 Subunidade glutamato tipo 1 do AMPAr

HF Frequência alta, do inglês *High frequency*

HIP Hipocampo

HRV Variabilidade da frequência cardíaca, do inglês *Heart rate variability*

IPI Lesão inicial precipitante, do inglês *Initial precipitable injury*

LF Frequência baixa, do inglês *Low frequency*

LF/HF Razão entre os índices LF e HF

MTLE Epilepsia do lobo temporal mesial, do inglês *Mesial temporal lobe epilepsy*

pNN50 Porcentagem de intervalos R-R com diferença em intervalos R-R sucessivos maiores que 50 ms

rMSSD Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R, do inglês *Root mean squared of successive R-R intervals difference*

R-R Intervalos R-R médios

SDNN Desvio padrão dos intervalos R-R, do inglês *Standard deviation of R-R intervals*

SUDEP Morte súbita inesperada na epilepsia, do inglês *Sudden unexpected death in epilepsy*

TD Domínio do tempo, do inglês *Time domain*

VLf Frequência muito baixa, do inglês *Very low frequency*

VFC Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1	ESTUDO 1: CONFIABILIDADE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA ULTRACURTA PARA AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTONÔMICO CARDÍACO NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL.....	15
1.1	INTRODUÇÃO	15
1.2	MÉTODO.....	17
1.2.1	Participantes	17
1.2.2	Registro de eletrocardiograma.....	18
1.2.3	Análise estatística	19
1.3	RESULTADOS.....	19
1.4	DISCUSSÃO.....	26
1.5	CONCLUSÃO	29
2	ESTUDO 2: A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL RESISTENTE A TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	30
2.1	INTRODUÇÃO	30
2.2	MÉTODO.....	32
2.2.1	Participantes	32
2.2.2	Registro de eletrocardiograma.....	33
2.2.3	Análise estatística	34
2.3	RESULTADOS.....	34
2.4	DISCUSSÃO.....	37
2.5	CONCLUSÃO	40
3	DEMAIS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO (2018-2023)	41
	REFERÊNCIAS	43
	APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC	49

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	51
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E OPERATÓRIAS.....	53
ANEXO A – ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR .	54
ANEXO B – COMPROVAÇÃO DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DO ESTUDO 1	55
ANEXO C – COMPROVAÇÃO DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DO ESTUDO 2	56

1 ESTUDO 1: CONFIABILIDADE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA ULTRACURTA PARA AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTÔNOMICO CARDÍACO NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

1.1 INTRODUÇÃO

A epilepsia engloba uma série de diferentes distúrbios neurológicos que afetam 65 milhões de pessoas em todo o mundo (THURMAN et al., 2011). A principal característica clínica da epilepsia é a predisposição a crises recorrentes não provocadas (FISHER et al., 2014). A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia farmacorresistente (WIEBE et al., 2001). A esclerose hipocampal (EH) é o substrato patológico mais comum da ELTM, embora as anormalidades também possam se estender a outras estruturas do lobo temporal mesial (ou seja, amígdala) (BLÜMCKE et al., 2013). Esclerose do lobo temporal mesial e crises recorrentes prejudicam a qualidade de vida, o desempenho cognitivo e a regulação emocional dos pacientes (GUARNIERI et al., 2009; MANTOAN et al., 2006; PAULI et al., 2012, 2017b). Pacientes com epilepsia também apresentam risco aumentado de morte súbita inesperada (SUDEP, do inglês *sudden unexpected death in epilepsy*) (LOTUFO et al., 2012; RYVLIN; RHEIMS; LHATOO, 2019). Shankar et al. (2017) relatam a incidência de 2 a 10 casos de SUDEP por 1.000 pacientes/ano em estudos de pacientes com epilepsia resistente ao tratamento. A disfunção cardíaca é uma das principais hipóteses para a etiologia da SUDEP (DEVINSKY, 2004; DEVINSKY et al., 2016; FIALHO et al., 2018a; LOTUFO et al., 2012; VERRIER et al., 2020). De fato, a atividade autonômica repetida gerada por convulsões crônicas e repetitivas pode gerar um desequilíbrio simpático-vagal de longo prazo, o que é um risco para doenças cardiovasculares (DEVINSKY, 2004; THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010), mas a associação entre SUDEP com disfunção cardíaca na epilepsia permanece desconhecida.

Estabelecer essa associação é difícil, pois é raro obter um registro da atividade autonômica durante a SUDEP, e a disfunção autonômica poderia ser melhor avaliada como um impacto crônico de crises repetidas levando a danos microestruturais do coração, fibrose, alteração na expressão fenotípica de canais iônicos e alterações eletrofisiológicas cardíacas, levando ao aumento da mortalidade (FIALHO et al., 2019). Algumas evidências sugerem que as tendências autonômicas cardíacas ao longo do tempo podem ser biomarcadores mais específicos para SUDEP (GALLI; LOMBARDI, 2017; RAUSCHER et al., 2011; SUORSA et

al., 2011). Uma alternativa interessante para explorar o eixo coração-cérebro para a compreensão da SUDEP é manter o registro periódico da atividade autonômica dos pacientes durante a avaliação clínica.

O nodo sinoatrial recebe impulso sináptico dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo para regular o ritmo cardíaco durante várias respostas psicofisiológicas (isto é, respostas emocionais) (LEVENSON, 2014). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) representa a variação do intervalo de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos obtidos a partir de registros de eletrocardiograma (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). A análise da VFC fornece índices quantitativos (ou seja, rMSSD, raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R) que representam o equilíbrio simpático-vagal a nível sinoatrial (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Vários estudos sustentam que a VFC é um método simples e não invasivo para avaliação autonômica do tônus cardíaco (THAYER; LANE, 2000, 2009; THAYER et al., 2012). Os índices de VFC estão associados a vários fatores de risco cardiovascular, como diabetes, tabagismo ou estresse em população saudável, sugerindo que a disfunção autonômica cardíaca pode estar associada ao aumento do risco de doenças cardíacas (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010).

Uma meta-análise recente demonstrou que pacientes com epilepsia apresentam disfunção autonômica cardíaca determinada por índices de VFC mais baixos em comparação aos controles (LOTUFO et al., 2012). Pacientes com epilepsia resistente ao tratamento farmacológico podem ter índices de VFC diminuídos em comparação com a população saudável ou epilepsia bem controlada, sugerindo um papel importante da frequência de convulsões no comprometimento da VFC (DEVINSKY, 2004; LOTUFO et al., 2012; SUORSA et al., 2011). DeGiorgio et al. (2010) avaliaram a associação entre a VFC e o inventário de risco SUDEP em indivíduos com epilepsia grave e sugeriram que valores mais baixos de rMSSD estavam associados a escores mais altos do inventário de risco SUDEP. Rauscher et al. (2011) relataram que um paciente com epilepsia com SUDEP confirmada por autópsia apresentou comprometimento progressivo dos índices de VFC antes da SUDEP. Em resumo, os índices de VFC estão associados a fatores de risco de doenças cardiovasculares e mortalidade na epilepsia (BAYSAL-KIRAC et al., 2017; DEGIORGIO et al., 2010; LOTUFO et al., 2012). Esses estudos apoiam a hipótese de disfunção cardíaca para a etiologia da

SUDEP e destacam a importância da investigação da função autonômica cardíaca na prática clínica com epilepsia (DEVINSKY, 2004; DEVINSKY et al., 2016; FIALHO et al., 2018b, 2018a; LOTUFO et al., 2012). A VFC é uma ferramenta clínica útil e simples, mas requer períodos demorados de estabilização postural e pelo menos 5 minutos de registro para obter índices confiáveis (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). Métodos de registro mais rápidos podem melhorar a aplicabilidade da VFC na rotina clínica.

Estudos recentes propõem que gravações com menos de 5 minutos poderiam fornecer índices de VFC confiáveis (MELO et al., 2018; MUNOZ et al., 2015; NUSSINOVITCH et al., 2011). O registro ultracurto da VFC reflete a extração de índices de VFC usando épocas \leq 1 minuto. Nussinovitch et al. (2011) relata que alguns índices de domínio do tempo eram índices de VFC confiáveis para gravação ultracurta (\leq épocas de 1 minuto). A confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos em épocas \leq 1 minuto foi replicada em outros estudos (McNames and Aboy, 2006; Melo et al., 2018; Munoz et al., 2015). Esses estudos concordam que o rMSSD é o índice de VFC mais confiável para registro ultracurto, mas diferem em estabelecer o tempo mínimo necessário para o desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN) ou índices no domínio da frequência. A adaptação postural autonômica ou o viés de critérios de alguns participantes podem influenciar na divergência da SDNN e na confiabilidade dos índices de domínio da frequência em gravações ultracurtas. Embora vários relatórios apoiem a confiabilidade do registro ultracurto da VFC, apenas participantes saudáveis foram incluídos nesses estudos (MELO et al., 2018; MUNOZ et al., 2015; NUSSINOVITCH et al., 2011). A confiabilidade de alguns índices de VFC ultracurtos relatados em uma amostra saudável não é necessariamente generalizável para pacientes clínicos, como na epilepsia. O objetivo deste estudo é comparar a associação entre os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência em diferentes épocas de tempo (5 minutos, 1 minuto e 30 segundos) e verificar a confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos para avaliar o tônus autonômico cardíaco em epilepsia.

1.2 MÉTODO

1.2.1 Participantes

Este estudo incluiu trinta e nove pacientes com ELTM que foram tratados cirurgicamente entre maio de 2009 e dezembro de 2012 no Centro de Epilepsia de Santa Catarina e participaram de estudos prospectivos anteriores (LEAL et al., 2018; LOPES et al.,

2016; PAULI et al., 2017a). A história clínica, exame neurológico, avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, análise de vídeo-EEG de superfície e ressonância magnética (RM, 1,5 Tesla) foram consistentes com ELTM-EH unilateral (ARAUJO et al., 2006; BLÜMCKE et al., 2013; NUNES et al., 2011b; PAULI et al., 2017a). Os critérios de exclusão foram: a) epilepsias diferentes de ELTM; b) pacientes que apresentaram convulsões nas últimas 12 horas anteriores à coleta do eletrocardiograma (ECG); c) falta de determinação dos níveis séricos de anticonvulsivantes na manhã da coleta de ECG e; d) má qualidade do sinal de ECG durante o período de amostragem predeterminado; e) pacientes com doença cardíaca previamente conhecida (registros médicos e confirmação oral do paciente). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (365-FR304969) e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

1.2.2 Registro de eletrocardiograma

Amplificador da marca *Biologic*® foi usado para gravação de ECG (amostrado em 512 Hz). Todos os pacientes estavam sob o mesmo esquema de medicamentos anticonvulsivantes (ASMs, do inglês *anti-seizure medications*) utilizado em casa. Todas as gravações do ECG ocorreram entre 8 e 10 horas do primeiro dia de avaliação por vídeo-EEG em decúbito dorsal. A área da pele onde foram instalados os eletrodos descartáveis de Ag/AgCl foi limpa com álcool isopropílico (70%). Os eletrodos foram colocados em uma configuração de tórax triangular. Os primeiros 5 minutos de registro do eletroencefalograma sem artefatos musculares ou crises epiléticas (inspeção visual por registro simultâneo de eletroencefalograma) foram usados para análise da VFC. A identificação do complexo QRS, a extração dos intervalos R-R e a análise da VFC foram realizadas no software Kubios v2.3 (TARVAINEN et al., 2014). Foram calculados os seguintes domínios do tempo e da frequência dos índices de VFC: a) Intervalos R-R médios (R-R, ms); b) Frequência cardíaca média (FC, bpm); c) Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); d) Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); e) Porcentagem de intervalos R-R com diferença em intervalos R-R sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); f) Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); g) Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); h) Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²). Uma transformada rápida de *Fourier* usando janela

de *Hanning* de 256 s com 50% de sobreposição foi usada para análise dos índices no domínio da frequência. Todos os índices de extração de VFC são baseados na Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia, 1996. As gravações de 5 minutos foram reanalisadas em períodos consecutivos de 1 minuto (1° - 1 minuto; 2° - 1 minuto; 3° - 1 minuto; 4° - 1 minuto; 5° - 1 minuto) e períodos de 30 segundos (1° - 30 segundos; 2° - 30 segundos; 3° - 30 segundos; 4° - 30 segundos; 5° - 30 segundos). Para evitar viés de seleção, as épocas de 30 segundos foram selecionadas da última seção de tempo de épocas consecutivas de 1 minuto.

1.2.3 Análise estatística

Todos os dados apresentaram distribuição normal para o teste de *Shapiro-Wilk* ($p > 0,05$). As medidas de nível escalar serão apresentadas em valores médios e desvio padrão, variáveis categorias ou ordinais serão apresentadas em porcentagem de ocorrência. A Análise de Variância (ANOVA) foi usada para comparar os valores médios dos índices de VFC em diferentes épocas. A correlação de *Pearson* foi utilizada para avaliar a associação entre os valores da VFC em diferentes intervalos de tempo (5 min., 1 min., 30 segs.). Os valores de p da análise de correlação de *Pearson* foram corrigidos pela correção de comparações múltiplas de *Bonferroni*. Um nível de " p " $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no pacote estatístico Stata 14.0 (Versão 14; StataCorp LLC, Texas, EUA).

1.3 RESULTADOS

Este estudo incluiu 23 mulheres e 16 homens com média de idade de 35,07 ($\pm 11,82$) anos. Os pacientes tinham uma duração média da doença de 24,30 ($\pm 11,81$) anos com uma frequência média mensal de crises de 10,79 ($\pm 7,25$). A idade média de início da epilepsia foi de 8,35 ($\pm 7,74$) anos. Alguns pacientes relataram história familiar de epilepsia de primeiro grau (12,82%) ou de segundo grau (41,03%). A história de um evento precipitante inicial foi relatada por 51,28% dos pacientes com ELTM. A maioria dos pacientes com ELTM estava em tratamento com politerapia com ASMs (64,10%), como benzodiazepínicos (58,97%), carbamazepina (84,62%), ácido valpróico (17,95%), fenitoína (7,69%), fenobarbital (30,77%) ou lamotrigina (12,82%). A distribuição completa das características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM-EH.

Variável	Todos os pacientes (n = 39) n (%) ou média ± dp
Sexo	
<i>Feminino</i>	23 (58,97)
<i>Masculino</i>	16 (41,03)
Histórico familiar de epilepsia	
<i>Não</i>	15 (38,46)
<i>Segundo grau ou distante</i>	16 (41,03)
<i>Primeiro grau</i>	5 (12,82)
<i>Não tem conhecimento</i>	3 (7,69)
Histórico de IPI	
<i>Não</i>	15 (38,46)
<i>Sim</i>	20 (51,28)
<i>Não tem conhecimento</i>	4 (10,26)
Lado da lesão no lobo temporal mesial	
<i>Direito</i>	20 (51,28)
<i>Esquerdo</i>	19 (48,72)
Tratamento com ASMs	
<i>Monoterapia</i>	14 (35,90)
<i>Politerapia</i>	25 (64,10)
Tratamento com carbamazepina	
<i>Não</i>	16 (41,03)
<i>Sim</i>	23 (58,97)
Tratamento com ácido valpróico	
<i>Não</i>	6 (15,38)
<i>Sim</i>	33 (84,62)
Tratamento com fenitoína	
<i>Não</i>	32 (82,05)
<i>Sim</i>	7 (17,95)
Tratamento com fenobarbital	
<i>Não</i>	36 (92,31)
<i>Sim</i>	3 (7,69)
Tratamento com lamotrigina	
<i>Não</i>	27 (69,23)
<i>Sim</i>	12 (30,77)
Tratamento com carbamazepina	
<i>Não</i>	34 (87,18)
<i>Sim</i>	5 (12,82)
Idade (anos)	35,07 ± 11,82
Anos de estudo (anos)	7,87 ± 2,93
Horas de sono (horas)	6,34 ± 1,78
Tempo de doença (anos)	24,30 ± 11,81
Tempo da primeira crise (anos)	8,35 ± 7,74
Frequência mensal de crises (n)	10,79 ± 7,25

Nota: "IPI", lesão inicial precipitante; "ASMs", medicamentos anticonvulsivantes. Fonte: Dados da pesquisa.

A comparação dos índices médios e a análise de correlação de *Pearson* entre as épocas de 5 minutos e de 1 minuto da VFC é apresentada nas Tabelas 2 e 3. Todas as épocas de 1 minuto dos índices de VFC mostraram associação positiva com as épocas de 5 minutos (valores médios de r 0,61 a 0,99, $p < 0,05$) (ver Figura 1). Os índices de VFC no domínio do tempo (R-R, HR, SDNN, rMSSD e pNN50) apresentaram valores médios de r maiores (r 0,80 a 0,99) quando comparados aos índices no domínio da frequência (VLF, LF, HF) (r 0,61 a 0,95). O rMSSD apresentou maiores valores de r em comparação com outros índices de VFC (todas as épocas com $r = 0,99$, $p < 0,05$). Embora todos os índices de VFC de 1 minuto apresentem associação significativa com épocas de 5 minutos, a comparação *post-hoc* de ANOVA indica que o SDNN médio ($F = 1,26$, $p = 0,28$, mas $p < 0,05$ para análise *post-hoc* para 1º, 2º e 4º os valores de épocas) e VLF ($F = 2,44$, $p = 0,03$) foram significativamente diferentes ao comparar épocas de 1 minuto com época de 5 minutos. O rMSSD teve uma porcentagem menor (0,25%) de variações do índice ao longo das épocas em comparação com outros índices de VFC.

Tabela 2 - Correlação de *Pearson* dos índices da VFC de intervalo de 5 minutos com os intervalos de tempo de 1 minuto e 30 segundos.

Época de 1 min.	1º época	2º época	3º época	4º época	5º época	Média do coeficiente r
R-R (ms)	0,960*	0,973*	0,982*	0,987*	0,986*	0,977
SDNN (ms)	0,674*	0,799*	0,926*	0,771*	0,862*	0,806
HR (bpm)	0,944*	0,961*	0,971*	0,985*	0,986*	0,969
rMSSD (ms)	0,993*	0,994*	0,992*	0,991*	0,991*	0,992
pNN50 (%)	0,970*	0,973*	0,989*	0,981*	0,983*	0,979
VLF (ms ²)	0,538*	0,544*	0,813*	0,595*	0,906*	0,679
LF (ms ²)	0,558*	0,697*	0,726*	0,648*	0,457	0,617
HF (ms ²)	0,969*	0,921*	0,946*	0,953*	0,961*	0,950
Época de 30 segs.	1º época	2º época	3º época	4º época	5º época	Média do coeficiente r
R-R (ms)	0,960*	0,967*	0,967*	0,970*	0,985*	0,969
SDNN (ms)	0,632*	0,776*	0,612*	0,694*	0,776*	0,698
HR (bpm)	0,953*	0,952*	0,949*	0,962*	0,983*	0,959
rMSSD (ms)	0,994*	0,992*	0,992*	0,993*	0,993*	0,992
pNN50 (%)	0,974*	0,975*	0,950*	0,959*	0,983*	0,968
VLF (ms ²)	0,242	0,824*	0,305	0,170	0,790*	0,466
LF (ms ²)	0,544*	0,510*	0,489	0,657*	0,260	0,492
HF (ms ²)	0,981*	0,953*	0,973*	0,928*	0,978*	0,962

Nota: Intervalos R-R médios (R-R, ms); Frequência cardíaca média (FC, bpm); Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); Porcentagem de intervalos RR com diferença em intervalos R-R sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); $p < 0,05$ para a correção de múltiplas comparações com método *Bonferroni* (*). Fonte: Dados da pesquisa.

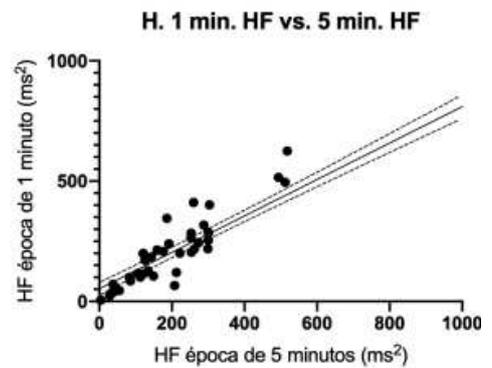
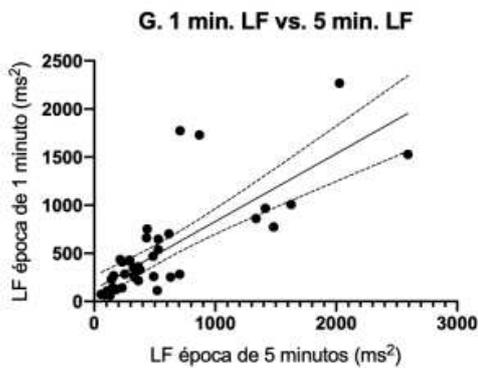
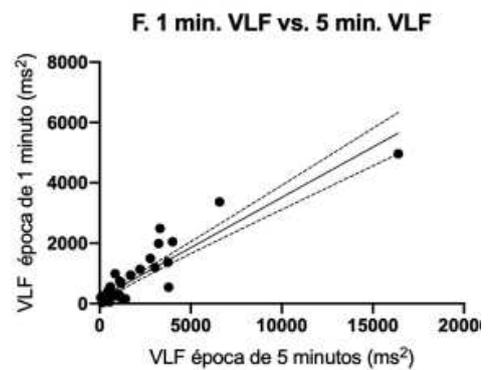
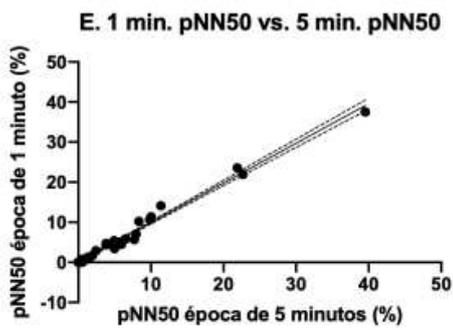
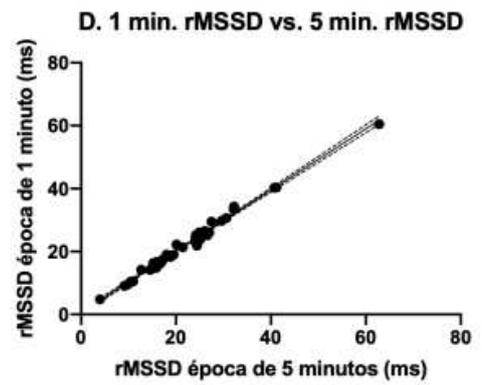
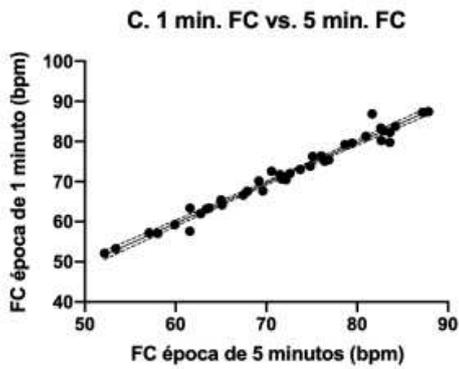
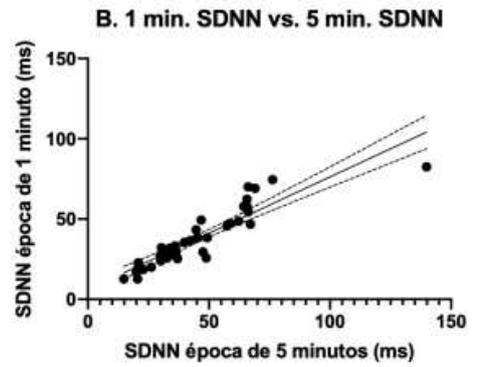
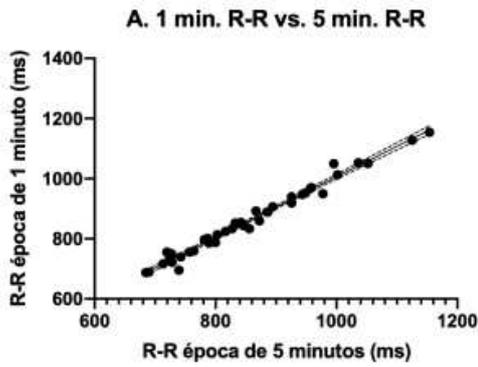
Tabela 3 - Comparação da média dos índices da VFC com 5 minutos e as épocas de 1 minuto e 30 segundos.

Variável	Época de	1º época	2º época	3º época	4º época	5º época	%Δ	F (p)
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----	-------

	5 minutos	de 1 min.						
R-R (ms)	856,13 ± 119,39	868,12 ± 125,14	866,82 ± 123,08	856,76 ± 127,82	855,96 ± 123,52	852,89 ± 118,13	0,46	0,11 (0,99)
HR (bpm)	71,59 ± 9,47	70,67 ± 10,02	70,68 ± 9,58	71,45 ± 10,29	71,61 ± 9,86	71,77 ± 9,38	0,49	0,01 (0,99)
SDNN (ms)	44,79 ± 22,38	36,88* ± 19,77	36,01* ± 20,47	40,75 ± 22,64	35,63* ± 14,80	38,21 ± 19,01	16,28	1,26 (0,28)
rMSSD (ms)	21,97 ± 10,34	22,08 ± 9,96	22,01 ± 10,15	21,89 ± 10,07	21,89 ± 10,19	22,26 ± 10,26	0,25	0,01 (1,00)
pNN50 (%)	4,81 ± 7,71	4,59 ± 7,13	4,82 ± 7,78	4,95 ± 7,75	4,60 ± 8,02	5,01 ± 8,13	0,33	0,02 (0,99)
VLF (ms ²)	1668,29 ± 2751,28	784,35* ± 1736,85	615,08* ± 890,45	1022,61 ± 1863,86	540,26* ± 748,99	746,01* ± 1324,59	55,54	2,44 (0,03)
LF (ms ²)	552,62 ± 560,95	491,03 ± 739,14	449,02 ± 649,06	686,55 ± 826,09	449,93 ± 435,02	497,55 ± 504,26	6,84	0,82 (0,53)
HF (ms ²)	243,73 ± 378,91	237,92 ± 334,01	223,13 ± 270,05	234,67 ± 299,70	238,76 ± 293,01	250,54 ± 311,52	2,75	0,03 (0,99)
Variável	Época de 5 minutos	1º época de 30 segs.	2º época de 30 segs.	3º época de 30 segs.	4º época de 30 segs.	5º época de 30 segs.	%Δ	F (p)
R-R (ms)	856,13 ± 119,39	868,05 ± 120,55	864,10 ± 125,04	858,31 ± 129,51	860,22 ± 125,04	855,69 ± 123,61	0,60	0,06 (0,99)
HR (bpm)	71,59 ± 9,47	70,51 ± 9,51	70,91 ± 9,79	71,58 ± 10,59	71,28 ± 9,88	71,61 ± 9,79	0,57	0,09 (0,99)
SDNN (ms)	44,79 ± 22,38	32,02* ± 17,31	31,84* ± 15,77	33,48* ± 19,63	34,60* ± 17,76	33,95* ± 16,61	25,92	2,87 (0,01)
rMSSD (ms)	21,97 ± 10,34	22,05 ± 10,15	21,98 ± 10,28	22,03 ± 10,07	22,19 ± 10,07	22,08 ± 10,23	0,43	0,01 (1,00)
pNN50 (%)	4,81 ± 7,71	4,51 ± 7,31	5,24 ± 10,32	5,43 ± 8,35	4,61 ± 9,23	5,19 ± 8,76	3,86	0,08 (0,99)
VLF (ms ²)	1668,29 ± 2751,28	274,38* ± 495,30	321,46* ± 626,92	417,11* ± 920,56	308,13* ± 429,50	382,28* ± 734,75	79,57	7,46 (0,001)
LF (ms ²)	552,62 ± 560,95	496,50 ± 770,69	562,68 ± 849,25	587,67 ± 737,51	661,41 ± 936,06	579,72 ± 749,67	4,51	0,20 (0,96)
HF (ms ²)	243,73 ± 378,91	241,73 ± 378,91	236,14 ± 323,45	252,19 ± 446,28	229,49 ± 273,65	227,36 ± 293,23	2,60	0,03 (0,99)

Nota: Os resultados estão apresentados em média ± dp; Intervalos R-R médios (R-R, ms); Frequência cardíaca média (FC, bpm); Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); Porcentagem de intervalos R-R com diferença em intervalos R-R sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); Média dos valores de variação de porcentagem entre as épocas (%Δ); $p < 0.05$ para a comparação *post-hoc* com a época de 5 minutos (*). Fonte: Dados da pesquisa.

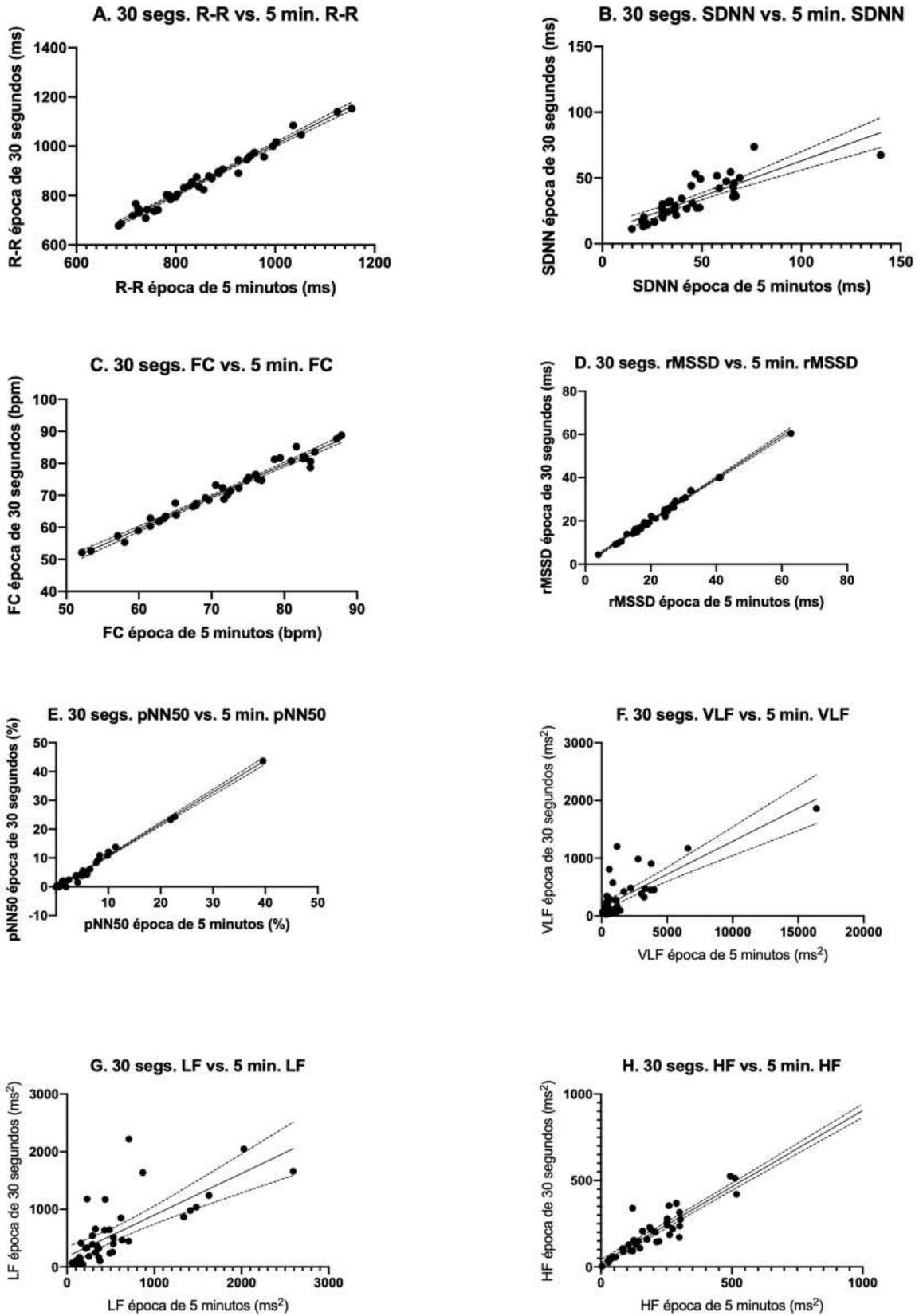
Figura 1 - Associações entre épocas de 1 minuto e 5 minutos dos índices de VFC.



Fonte: Dados da pesquisa.

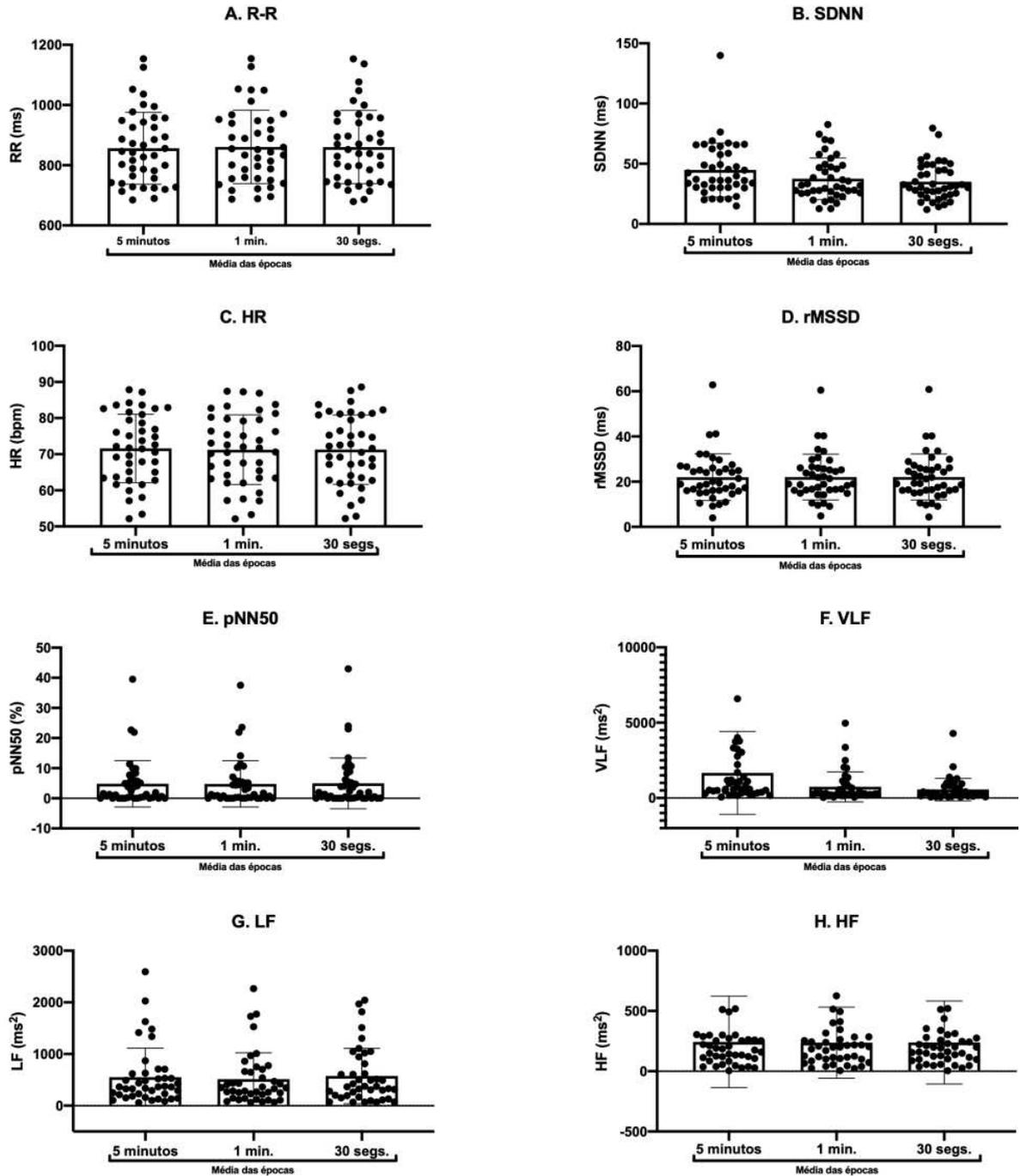
A comparação dos índices médios e a análise de correlação de *Pearson* entre as épocas de 5 minutos e 30 segundos da VFC pode ser observada nas Tabelas 2 e 3. Para as épocas de 30 segundos, R-R, HR, SDNN, rMSSD, pNN50 e HF mostraram associação positiva com Épocas de 5 minutos (valores médios de r 0,69 a 0,99, $p < 0,05$) (ver Figura 2). VLF e LF apresentaram coeficientes de r de 40% a 60% sem associação significativa (valores médios de r 0,46 a 0,49). Os índices de VFC no domínio do tempo (R-R, HR, SDNN, rMSSD e pNN50) apresentaram valores de r maiores (r 0,69 a 0,99) quando comparados ao domínio da frequência (VLF, LF e HF) (r 0,46 a 0,96). O rMSSD apresentou maiores valores de r em comparação com outros índices de VFC (todas as épocas com $r = 0,99$, $p < 0,05$). Os resultados da ANOVA mostraram que os valores de SDNN ($F = 2,87$, $p = 0,01$) e VLF ($F = 7,46$, $p = 0,001$) foram significativamente diferentes ao comparar épocas de 30 segundos com épocas de 5 minutos. O rMSSD (0,43%) apresentou menor percentual de variações do índice ao longo das épocas em comparação com outros índices de VFC (ver Figura 3).

Figura 2 - Associações entre épocas de 30 segundos e 5 minutos dos índices de VFC.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3 - Comparação entre valores médios dos índices de VFC em diferentes épocas (5 min., 1 min., 30 segs.).



Fonte: Dados da pesquisa.

1.4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos para avaliar o tônus autonômico cardíaco na epilepsia. Os resultados indicam que todos os índices de VFC apresentam associação significativa para épocas de 1 minuto, mas VLF e LF não apresentam associações significativas para épocas de 30 segundos. Os índices no domínio do tempo

apresentam coeficientes de *Pearson* mais elevados em comparação com os índices no domínio da frequência. No entanto, associações positivas não refletem equivalência numérica, pois todos os índices de VFC apresentam uma porcentagem de variação ao longo da comparação entre épocas. Os resultados da ANOVA indicam que os valores médios de VLF e SDNN são significativamente diferentes nas épocas de 1 minuto e 30 segundos em comparação a amostra de 5 minutos. Em geral, o rMSSD apresenta maiores coeficientes de *Pearson* nas épocas de 1 minuto e 30 segundos e menor porcentagem de variação na comparação dos valores médios nas épocas de 1 minuto e 30 segundos.

Estudos anteriores que investigaram a confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos suportam a maior confiabilidade do rMMSD para períodos ≤ 1 minuto (MELO et al., 2018; MUNOZ et al., 2015; NUSSINOVITCH et al., 2011). Nussinovitch et al. (2011), relataram que épocas de 1 minuto ou 10 segundos de rMSSD parecem um parâmetro confiável para avaliar a VFC a partir de gravações ultracurtas. Esses resultados são corroborados por Melo et al. (2018) que apresentaram maiores coeficientes r para comparação entre as épocas de 1 minuto, 2 minutos e 3 minutos de rMSSD, e por Munoz et al. (2015) que relataram associações positivas entre épocas de 30 segundos de rMSSD. Esses estudos concordam que o rMSSD é o índice de VFC mais confiável para gravações ultracurtas. rMSSD é calculado pela diferença consecutiva de intervalos R-R (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996), assim os rMSSD são menos influenciados por flutuações nos valores da frequência cardíaca sendo mais estáveis em períodos com oscilações estacionárias (SABOUL; PIALOUX; HAUTIER, 2013). Nossos resultados suportam que a confiabilidade do rMSSD reportada para populações saudáveis pode ser estendida para pacientes com epilepsia.

Outro achado importante foi que as épocas de 1 minuto ou 30 segundos de R-R, HR, SDNN, pNN50, VLF, LF e HF também apresentam correlações significativas com as épocas de 5 minutos. Esses resultados, portanto, precisam ser interpretados com cautela. Embora as épocas de 1 minuto SDNN e VLF estejam significativamente associadas a épocas de 5 minutos, sua confiabilidade é prejudicada, pois há uma diferença significativa em seus valores médios de pelo menos 3 épocas diferentes. O mesmo resultado é observado para as épocas de 30 segundos SDNN, VLF e LF. Esses achados são consistentes com Nussinovitch et al. (2011) que relataram que SDNN e índices de domínio de frequência requerem períodos de registro mais longos. Melo et al., (2018) e Thong et al. (2003) mostraram resultados

semelhantes comparando as épocas de 1 minuto, 2 minutos e 3 minutos, sugerindo que SDNN ou índices de domínio de frequência requerem registros de VFC mais longos para obter índices confiáveis. Munoz et al. (2015) mostraram que as épocas SDNN de 30 segundos fornecem dados de VFC confiáveis, diferentes dos achados aqui apresentados. A associação entre as épocas de 1 minuto e 30 segundos neste estudo corrobora os achados relatados por McNames and Aboy (2006) que relataram uma associação significativa entre épocas ≤ 1 minuto e 5 minutos. As divergências na SDNN e na confiabilidade do domínio da frequência podem ocorrer devido a alguns estudos usarem seleção aleatória de menos de 3 épocas de gravação de 5 minutos, o que pode estabelecer um viés de seleção. Os artefatos não estacionários podem prejudicar a replicabilidade do índice ultracurto em gravações de 5 minutos, portanto, o viés de seleção de artefatos de épocas prejudica a confiabilidade dos índices de VFC. A confiabilidade de SDNN e HF, embora promissora, exigiria mais estudos (NUSSINOVITCH et al., 2011; THONG et al., 2003). Vários estudos sustentam que o rMMSD, que claramente representa a atividade parassimpática, apresenta maiores coeficientes de associação para épocas ≤ 1 minuto e apresenta menor variação dos valores médios ao longo dos registros de 5 minutos. Portanto, nossos resultados encorajam o rMSSD a avaliar o tônus autonômico cardíaco usando o método de VFC ultracurto (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017; MCNAMES; ABOY, 2006b; MELO et al., 2018; MUNOZ et al., 2015; NUSSINOVITCH et al., 2011; THONG et al., 2003). Esses resultados são importantes para fornecer informações sobre a aplicabilidade e confiabilidade da VFC ultracurta em ambientes clínicos.

O comprometimento da VFC é relatado em várias doenças, mas não há consenso de um mecanismo fisiopatológico comum para essas doenças (CHALMERS et al., 2014; JAVORKA et al., 2008; KEMP et al., 2010; LOTUFO et al., 2012; THAYER; LANE, 2009; YADAV et al., 2017). Vários fatores psicológicos, variáveis metabólicas e hábitos saudáveis influenciam o tônus autonômico cardíaco avaliado pela VFC (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017; THAYER; LANE, 2009). Esses estudos sugerem que a VFC é um biomarcador sensível, mas não específico, do tônus autonômico cardíaco, refletindo um estado geral de bem-estar (KEMP; KOENIG; THAYER, 2017). A flutuação da VFC está relacionada a vários fatores associados ao aumento do risco de doença cardíaca, portanto, a avaliação periódica da VFC pode ser uma ferramenta útil para a prevenção de doenças cardíacas (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). Não há consenso sobre a "zona

saudável" da VFC, mas pesquisadores relataram valores normativos da VFC para população saudável (DANTAS et al., 2018). Para melhorar a falta de limitação de dados normativos, um modelo de desenho único pode ser utilizado para avaliar indivíduos em determinada janela de tempo para verificar a influência do estilo de vida atual (quando comparado com o período basal anterior) no tônus autonômico cardíaco, como é feito em atletas de alto rendimento (NAKAMURA et al., 2015). Nossos resultados indicam que o rMSSD ultracurto é um método confiável para avaliar o tônus autonômico cardíaco em pacientes com epilepsia e confirma que o registro ultracurto da VFC é simples, rápido, não invasivo e pode melhorar a aplicabilidade da avaliação da VFC em ambientes clínicos.

Este estudo tem limitações importantes a serem observadas. Nossa amostra incluiu apenas pacientes com ELTM, portanto, a extrapolação da confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos para outras epilepsias precisa ser feita com cuidado. As condições controladas sob as quais os registros da VFC foram realizados (posição supina, sala silenciosa, período de repouso adequado na linha de base) não refletem necessariamente as condições ambientais típicas em vários hospitais ou condições clínicas onde o ECG é registrado. A confiabilidade dos registros ultracurtos não pode ser replicada em ambientes não controlados ou sem seguir a posição postural apropriada ou linha de base de repouso.

1.5 CONCLUSÃO

Os índices de VFC ultracurtos são confiáveis para avaliação do tônus autonômico cardíaco em pacientes com ELTM. A correlação entre o registro ultracurto (1 minuto e 30 segundos) com o registro do tempo padrão (5 minutos) suporta que os índices do domínio do tempo apresentam coeficientes r maiores quando comparados aos índices do domínio da frequência. A comparação entre os resultados das épocas de 1 minuto e 30 segundos indica que a redução do tempo de registro aumenta a variação percentual de todos os índices de VFC. O rMSSD apresenta maiores valores de coeficiente de Pearson e menor porcentagem de variação em épocas de 1 minuto ou 30 segundos em comparação com outros índices de VFC. O rMSSD é o índice HRV mais confiável para registros ultracurtos em epilepsia. SDNN ou índices de domínio de frequência (ou seja, VLF ou LF) precisam de mais tempo de gravação para extrair valores confiáveis. As associações entre variáveis clínicas ou sociodemográficas com índices de VFC ou valores prognósticos de VFC para risco cardiovascular na epilepsia ainda precisam ser determinadas em estudos futuros.

2 ESTUDO 2: A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL RESISTENTE A TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

2.1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio cerebral crônico caracterizado pela predisposição a gerar crises epiléticas recorrentes não provocadas (FISHER et al., 2014). A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é um tipo de epilepsia frequentemente resistente a medicamentos (ASADI-POOYA et al., 2017; WIEBE et al., 2001). O substrato patológico mais comum da ELTM é a esclerose do hipocampo (EH), embora as anormalidades também possam se estender a outras estruturas do lobo temporal mesial (por exemplo, amígdala) (BLÜMCKE et al., 2013). As anormalidades estruturais do lobo temporal mesial têm sido associadas ao comprometimento da aprendizagem e da memória e maior prevalência de transtornos psiquiátricos no ELTM-EH (GUARNIERI et al., 2009; MANTOAN et al., 2006; PAULI et al., 2012). Além do comprometimento cognitivo ou comorbidades psiquiátricas, pacientes com epilepsias resistentes a medicamentos também apresentam risco aumentado de morte súbita inesperada (SUDEP) e morte cardíaca (LOTUFO et al., 2012; RYVLIN; RHEIMS; LHATOO, 2019; TOMSON; NASHEF; RYVLIN, 2008). A incidência de SUDEP é de 2 a 10 casos por 1.000 pacientes-ano em estudos de pacientes com epilepsia resistente ao tratamento (SHANKAR et al., 2017). Scorza et al. (2009) relatam que a SUDEP pode ser responsável por 17% de todas as mortes em epilepsia (SCORZA et al., 2009). A identificação de variáveis associadas à SUDEP é um desafio que pode contribuir para a assistência ao paciente com epilepsia (GALLI; LOMBARDI, 2017).

SUDEP tem sido associada a possíveis anormalidades cardiovasculares (DEVINSKY, 2004; DEVINSKY et al., 2016; FIALHO et al., 2018a; LOTUFO et al., 2012). O nodo sinoatrial recebe aferência sináptica dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo para regular o ritmo cardíaco (LEVENSON, 2014). Convulsões repetitivas e crônicas evocam reatividade autonômica cardíaca que pode gerar um desequilíbrio simpático-

vagal a longo prazo (DEVINSKY, 2004). Vários estudos relataram que a epilepsia crônica está associada à disfunção autonômica cardíaca (LOTUFO et al., 2012) e que a disfunção autonômica cardíaca é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). A associação entre SUDEP e disfunção autonômica na epilepsia permanece desconhecida. Um desenho de pesquisa para investigar essa associação é difícil, porque o registro eletrofisiológico do tônus autonômico cardíaco durante a SUDEP é incomum. A disfunção autonômica cardíaca também pode estar associada a lesões microestruturais crônicas do coração, alterações na expressão gênica dos canais iônicos ou atividade elétrica cardíaca anormal que podem contribuir para a SUDEP (FIALHO et al., 2019). A avaliação do tônus autonômico cardíaco pode contribuir para identificar biomarcadores para SUDEP (RAUSCHER et al., 2011; SUORSA et al., 2011). Investigar as características clínicas associadas à regulação autonômica cardíaca pode fornecer alguns insights sobre a disfunção cardíaca na epilepsia.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é considerada um método simples e não invasivo para avaliação do tônus autonômico cardíaco (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). A VFC é calculada através da variação na diferença de tempo entre os sucessivos intervalos R-R obtidos a partir de registros de eletrocardiograma (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). A análise quantitativa da VFC fornece índices que representam a função simpática e parassimpática e o tônus autonômico cardíaco em nível sinoatrial (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). Uma meta-análise (LOTUFO et al., 2012) relatou que os índices da VFC no domínio do tempo e da frequência são menores em pacientes com epilepsia em comparação com controles saudáveis, corroborando a hipótese de que a disfunção autonômica na epilepsia pode ser avaliada pela VFC. Existem poucos estudos investigando o tônus autonômico em pacientes com ELTM (ANSAKORPI et al., 2002, 2004; PERSSON et al., 2006; SUORSA et al., 2011; TOMSON et al., 1998). Esses estudos relataram que os índices tradicionais de domínio de tempo e frequência da VFC foram menores em pacientes com ELTM ativo do que em controles saudáveis ou ELTM bem controlados pareados por idade e sexo (ANSAKORPI et al., 2002, 2004; PERSSON et al., 2006; TOMSON et al., 1998). Suorsa et al., (2011) relataram que o ELTM resistente a medicamentos teve mais comprometimento da VFC ao longo do tempo quando comparado ao ELTM bem controlado em um estudo de acompanhamento (média de 6,1 anos), sugerindo uma associação entre a duração da doença e o comprometimento da VFC (SUORSA et al., 2011). Rauscher et al. (2011) descreveram um relato de caso com um paciente com epilepsia crônica com avaliação

seriada da VFC antes da SUDEP confirmada por autópsia, sugerindo que a deterioração progressiva da VFC pode ser um fator de risco para SUDEP (RAUSCHER et al., 2011). Além disso, alguns estudos relataram que os índices de VFC estão associados ao inventário SUDEP-7 (BAYSAL-KIRAC et al., 2017; DEGIORGIO et al., 2010). Essas evidências sustentam que o comprometimento da VFC no ELTM pode contribuir para o evento cardiovascular e destacam a importância da avaliação autonômica cardíaca na prática clínica da epilepsia.

Não há estudos investigando a VFC em ELTM de países subdesenvolvidos, incluindo o Brasil. Os resultados de um estudo longitudinal brasileiro de saúde de adultos sugerem que episódios estressantes rotineiros de países subdesenvolvidos (por exemplo, violência) podem estar associados a menores índices de VFC em uma amostra saudável (DANTAS et al., 2018). Assim, os resultados observados nos países desenvolvidos não podem ser generalizados para os subdesenvolvidos. Os estudos anteriores que investigaram a VFC de pacientes com ELTM não utilizaram modelos de regressão múltipla para verificar a interação entre variáveis clínicas e sociodemográficas (ANSAKORPI et al., 2002, 2004; PERSSON et al., 2006; TOMSON et al., 1998). Este estudo tem como objetivo comparar a VFC de pacientes brasileiros com ELTM com um grupo controle saudável pareado por sexo e idade. Também buscamos variáveis clínicas e sociodemográficas de pacientes independentemente associadas aos índices de VFC usando modelos de regressão linear múltipla.

2.2 MÉTODO

2.2.1 Participantes

Este estudo incluiu trinta e nove pacientes com ELTM que foram tratados cirurgicamente entre maio de 2009 e dezembro de 2012 no Centro de Epilepsia de Santa Catarina e participaram de estudos prospectivos anteriores (LEAL et al., 2018; LOPES et al., 2016; PAULI et al., 2017a). A história clínica, exame neurológico, avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, análise de vídeo-EEG de superfície e ressonância magnética (RM, 1,5 Tesla) foram consistentes com ELTM-EH unilateral (ARAUJO et al., 2006; BLÜMCKE et al., 2013; NUNES et al., 2011a; PAULI et al., 2017a). Os critérios de exclusão foram: a) epilepsias diferentes de ELTM; b) pacientes que apresentaram convulsões nas últimas 12

horas anteriores à coleta do eletrocardiograma (ECG); c) falta de determinação dos níveis séricos de anticonvulsivantes (ASMs) na manhã da coleta de ECG e; d) má qualidade do sinal de ECG durante o período de amostragem predeterminado. O grupo controle foi composto por vinte e sete voluntários saudáveis pareados por idade e sexo. Nenhum dos participantes tinha diagnóstico prévio de doença cardiovascular, hipertensão, diabetes ou história de uso abusivo de tabaco e álcool. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (365-FR304969) e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

2.2.2 Registro de eletrocardiograma

Amplificador Biologic® foi usado para gravação de ECG (amostrado em 512 Hz). Todos os pacientes estavam sob o mesmo cronograma de ASMs usado em casa. Todas as gravações do ECG ocorreram entre 8 e 10 horas do primeiro dia de avaliação por vídeo-EEG em decúbito dorsal. As áreas da pele nas quais os eletrodos descartáveis de Ag/AgCl foram instalados foram limpas com álcool isopropílico (70%). Os eletrodos foram colocados na configuração triangular do tórax. Os primeiros 5 minutos de registro do eletroencefalograma sem artefatos musculares ou crises epiléticas (inspeção visual por registro simultâneo de eletroencefalograma) foram usados para análise da VFC. A identificação do complexo QRS, a extração do intervalo R-R e a análise da VFC foram realizadas no software Kubios v2.3 (TARVAINEN et al., 2014). Foram calculados os seguintes domínios do tempo e da frequência dos índices da VFC: a) Frequência cardíaca média (FC, bpm); b) Intervalos R-R médios (R-R, ms); c) Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); d) Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); e) Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); f) Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); g) Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); h) Razão LF e HF (LF/HF). Uma transformada rápida de Fourier usando janela de Hanning de 256 s de largura com 50% de sobreposição foi usada para análise dos índices no domínio da frequência. A extração de todos os índices de VFC foi baseada na Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia, 1996. Dados do normativo internacional de VFC foram usados para comparar os índices de VFC do grupo ELTM-EH (SDNN = 141 ± 39, rMSSD = 27 ± 12, LF 1170 ± 416, HF 975 ± 203 e LF/HF = 1,5 a 2,0) (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING

AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). O percentil 50 dos dados normativos brasileiros de VFC saudável (faixa etária de 35 a 44 anos) (FC média = 66 bpm) foi utilizado como valor de referência para comparar os valores médios de FC do grupo ELTM-EH (DANTAS et al., 2018).

2.2.3 Análise estatística

A análise inferencial univariada foi realizada por meio do Chi^2 , teste t de amostras independentes ou análise de variância (ANOVA) para variáveis categóricas e correlação de *Pearson* para variáveis contínuas para avaliar a associação entre os índices clínicos sobre VFC. O modelo inicial de regressão múltipla para índices de VFC que apresentou diferença estatisticamente significativa entre ELTM-EH e o grupo controle incluiu variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada. A regressão linear múltipla foi realizada usando o método *backward stepwise*. A validade dos modelos finais de regressão múltipla exigiu as seguintes premissas: a) ausência de heterocedasticidade (teste de Breusch-Pagan); b) ausência de multicolinearidade (fator de inflação de variância); c) distribuição de normalidade dos resíduos (teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*). Variáveis com nível “ p ” $< 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes nos modelos finais de regressão. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no pacote estatístico Stata 14.0 (Versão 14; StataCorp LLC, Texas, EUA).

2.3 RESULTADOS

A Tabela 4 apresenta a distribuição clínica e demográfica dos pacientes brasileiros com ELTM-EH incluídos neste estudo. A Tabela 5 compara os índices de gênero, idade e VFC entre ELTM-EH e grupo controle. O teste Chi^2 mostra que não há diferença significativa na distribuição de frequência de gênero entre os grupos, $X^2 = 1,80$, $p = 0,17$. Não há diferença significativa entre as idades do ELTM-EH ($35,07 \pm 11,82$) e do grupo controle ($36,76 \pm 12,05$), $t = 0,48$, $p = 0,62$. O teste t de *Student* mostra que pacientes com ELTM-EH apresentam menor R-R (850,77 ms, $t = 3,52$, $p = 0,008$), SDNN (44,90 ms, $t = 1,97$, $p = 0,05$), rMSSD ($21,96 \text{ ms}^2$, $t = 5,79$, $p = 0,00001$), LF (570,72 ms², $t = 2,33$, $p = 0,02$), HF (247,12 ms², $t = 4,68$, $p = 0,00001$) e LF/HF (1,58, $t = 3,11$, $p = 0,002$) quando comparados com o

grupo controle saudável (R-R = 974,25 ms, SDNN = 56,52 ms, rMSSD = 50,42 ms², LF = 1313,45 ms², HF = 1087,72 ms², LF/HF = 3,55) e dados normativos internacionais (SDNN = 141 ms ± 39, rMSSD = 27 ms² ± 12, LF 1170 ms² ± 416, HF 975 ms² ± 203), exceto para LF/HF (1,5 a 2,0). O teste *t* de *Student* mostra que pacientes com ELTM apresentam FC mais alta (72,03 bpm, *t* = 3,35, *p* = 0,001) quando comparados ao grupo controle saudável (FC = 63,58 bpm) e os valores normativos de referência do estudo ELSA HRV – Brasil (50º percentil HR = 66,00)(DANTAS et al., 2018). Nenhuma diferença significativa foi observada para VLF (*t* = 0,87, *p* = 0,38).

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM-EH incluídos na amostra.

Variável	média ± dp ou frequência (%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	23 (53,85)
<i>Masculino</i>	16 (46,15)
Histórico familiar de epilepsia	
<i>Não</i>	15 (38,46)
<i>Segundo grau ou distante</i>	16 (41,03)
<i>Primeiro grau</i>	5 (12,82)
<i>Não tem conhecimento</i>	3 (7,69)
Histórico de IPI	
<i>Não</i>	15 (38,46)
<i>Sim</i>	4 (10,26)
<i>Não tem conhecimento</i>	20 (51,28)
Lado da lesão no lobo temporal mesial	
<i>Direito</i>	20 (51,28)
<i>Esquerdo</i>	19 (48,72)
Tratamento com ASMs	
<i>Monoterapia</i>	14 (35,90)
<i>Politerapia</i>	25 (64,10)
Tratamento com benzodiazepínicos	
<i>Não</i>	16 (41,03)
<i>Sim</i>	23 (58,97)
Tratamento com carbamazepina	
<i>Não</i>	6 (15,38)
<i>Sim</i>	33 (84,62)
Tratamento com ácido valpróico	
<i>Não</i>	32 (82,05)
<i>Sim</i>	7 (17,95)
Tratamento com fenitoína	
<i>Não</i>	36 (92,31)
<i>Sim</i>	3 (7,69)
Tratamento com fenobarbital	
<i>Não</i>	27 (69,23)
<i>Sim</i>	12 (30,77)
Tratamento com lamotrigina	
<i>Não</i>	34 (87,18)
<i>Sim</i>	5 (12,82)
Idade (anos)	35,07 ± 11,82
Anos de estudo (anos)	7,87 ± 2,93
Horas de sono (horas)	6,34 ± 1,78

Tempo de doença (anos)	24,30 ± 11,81
Tempo da primeira crise (anos)	8,35 ± 7,74
Frequência mensal de crises (n)	10,79 ± 7,25
Nível sérico de carbamazepina (µg/dl)	5,79 ± 3,61
Nível sérico de ácido valpróico (µg/dl)	12,38 ± 30,19
Nível sérico de fenitoína (µg/dl)	1,11 ± 4,08
Nível sérico de fenobarbital (µg/dl)	3,71 ± 8,62

Nota: "IPI", lesão inicial precipitante; "ASM", medicamento anticonvulsivante. Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5 - Pacientes com ELTM-EH apresentam redução nos índices da HRV em comparação com o grupo controle saudável pareado por idade e sexo.

Variável	Controle frequência ou média ± dp	ELTM-EH frequência ou média ± dp	X ² or t	p
Sexo				
<i>Masculino</i>	10	23		
<i>Feminino</i>	17	16	1,80	0,17
Idade (anos)	36,76 ± 12,05	35,07 ± 11,82	0,48	0,62
FC (bpm)*	63,58 ± 2,09	72,03 ± 1,51	3,35	0,001
R-R (ms)*	974,25 ± 166,13	850,77 ± 118,74	3,52	0,0008
SDNN (ms)*	56,87 ± 26,11	44,90 ± 22,92	1,97	0,05
rMSSD (ms²)*	50,42 ± 28,03	21,96 ± 10,46	5,79	0,00001
VLF (ms²)	1209,24 ± 984,32	1705,40 ± 2815,50	0,87	0,38
LF (ms²)*	1313,45 ± 1866,49	570,72 ± 569,10	2,33	0,02
HF (ms²)*	1087,72 ± 1023,33	247,12 ± 387,43	4,68	0,00001
LF/HF*	3,55 ± 2,81	1,58 ± 2,01	3,11	0,002

Nota: Intervalos R-R médios (R-R, ms); Frequência cardíaca média (FC, bpm); Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); Porcentagem de intervalos R-R com diferença em intervalos R-R sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); $p < 0,05$ (*). Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 6 mostra os modelos finais de regressão para a associação entre variáveis clínicas e sociodemográficas com índices de VFC de pacientes brasileiros com ELTM. Não houve variáveis clínicas ou sociodemográficas associadas ao R-R para gerar um modelo de regressão final. O modelo de regressão final sugere que a duração da doença está associada a 22% de variação de SDNN ($r^2 = 0,22$, $p = 0,002$) e a 18% de variação de rMSSD ($r^2 = 0,18$, $p = 0,005$). Os índices do domínio da frequência apresentam valores de r^2 menores em comparação com os índices do domínio do tempo. A duração da doença está associada a 12% de variação de LF ($r^2 = 0,12$, $p = 0,02$) e 11% de HF ($r^2 = 0,11$, $p = 0,03$).

Tabela 6 - Modelos finais de regressão indicando que o tempo de doença possui associação com os índices da VFC em pacientes com ELTM-EH.

Variável	Coefficiente r^2	r^2 ajustado	Coefficiente B (IC 95%)	p
Modelo final para SDNN	0,22	0,20		0,002
<i>Tempo de doença, anos</i>			-0,91 (-1,48 to -0,34)	0,002
<i>Constante</i>			67,17 (51,81 to 82,52)	0,0001

Modelo final para rMSSD	0,18	0,16	0,005
<i>Tempo de doença, anos</i>			-0,38 (-0,64 to -0,11)
<i>Constante</i>			31,29 (24,12 to 38,46)
Modelo final para LF	0,12	0,10	0,02
<i>Tempo de doença, anos</i>			-17,17 (-32,16 to -2,18)
<i>Constante</i>			988,21 (584,12 to 1392,30)
Modelo final para HF	0,11	0,09	0,03
<i>Tempo de doença, anos</i>			-11,33 (-21,58 to -1,08)
<i>Constante</i>			522,62 (246,33 to 798,92)

Nota: Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R (rMSSD, ms); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²). Fonte: Dados da pesquisa.

2.4 DISCUSSÃO

Os pacientes ELTM-EH apresentaram redução significativa em todos os índices de VFC (exceto VLF) em comparação com controles saudáveis, sugerindo uma disfunção no tônus autonômico cardíaco. Esse achado apoia amplamente o trabalho de outros estudos nessa área que relacionam ELTM com disfunção autonômica cardíaca (ANSAKORPI et al., 2002, 2004; PERSSON et al., 2006; TOMSON et al., 1998). Ansakorpi et al. (2002) descobriram que as medidas de domínio de tempo e frequência da VFC foram menores em pacientes com ELT do que em controles (ANSAKORPI et al., 2002). Os mesmos autores relatam que várias medidas de reflexos cardiovasculares e VFC foram diminuídas em ELTM-EH em comparação com controles (ANSAKORPI et al., 2004). Outro estudo analisando registros eletrocardiográficos de 24 horas também mostrou redução nos índices de VFC (PERSSON et al., 2006). Juntos, esses estudos (ANSAKORPI et al., 2002, 2004; PERSSON et al., 2006) suportam uma disfunção dos ramos simpáticos e parassimpáticos do tônus autonômico cardíaco. Por outro lado, Tomson et al. (1998) foi o único estudo que relatou uma diminuição específica do tônus simpático em ELTM (TOMSON et al., 1998). Nossos resultados indicam disfunção autonômica nos ramos simpático e parassimpático do sistema autonômico cardíaco.

Uma meta-análise recente (LOTUFO et al., 2012) mostrou que a disfunção da VFC ocorre em pacientes com epilepsias diferentes da ELTM sugerindo que a disfunção da VFC na epilepsia está associada a diferentes áreas cerebrais e mecanismos fisiopatológicos (MOSHÉ et al., 2015). Exceto pela duração da doença, não houve associação entre outras variáveis clínicas e índices de VFC em nossos pacientes, porém outras características podem ser avaliadas em estudos futuros, como o tipo de crise (por exemplo: diferença entre generalizada e focal). Este achado está de acordo com Ansakorpi et al. (2004) que mostraram que a VFC não estava associada a nenhum regime particular de drogas anticonvulsivantes em

ELTM (ANSAKORPI et al., 2004). De fato, as variáveis clínicas específicas relacionadas à epilepsia associadas aos índices de VFC permanecem desconhecidas. Além disso, a disfunção da VFC observada em diferentes tipos de epilepsias sem uma associação clara com uma característica clínica específica indica que a disfunção da VFC não é específica para nenhum tipo de epilepsia.

VFC mais baixa tem sido associada à morte após infarto agudo do miocárdio devido a arritmia súbita (LIEW, 2010) e maior mortalidade na insuficiência cardíaca congestiva (CYGANKIEWICZ; ZAREBAM; LUNA, 2008). Myers et al. (2018) relataram que os pacientes SUDEP tiveram o maior comprometimento autonômico quando comparados ao grupo não SUDEP (MYERS et al., 2018). A menor VFC observada em nossos pacientes concorda com achados anteriores que mostram maior ocorrência de morte súbita, cardíaca ou outra, em pessoas com epilepsia em comparação com a população geral. A morte súbita cardíaca ocorre 2,8 vezes mais frequentemente em pacientes com epilepsia, e 5,8 vezes mais frequentemente em pacientes com epilepsia resistente a tratamento farmacológico, em comparação com a população geral (BARDAI et al., 2015; FIALHO et al., 2019). Nós propusemos que a resposta repetida ao estresse relacionado a convulsões em pacientes com epilepsia poderia promover fibrose miocárdica e explicar parcialmente sua menor aptidão física, além de aumentar o risco de morte súbita (DE SOUSA et al., 2017; FIALHO et al., 2017, 2018b, 2018a). Esta hipótese também é apoiada por outros autores (VERRIER et al., 2021). Além disso, a resposta ao estresse durante as convulsões pode influenciar as estruturas cerebrais relacionadas às redes autonômicas, incluindo a amígdala (AMI) e o hipocampo (HIP) (MELO et al., 2021a). Mostramos que os glicocorticóides induzem mudanças rápidas nos níveis de fosforilação da subunidade glutamato tipo 1 (subunidade GluA1) do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), no AMI e no HIP de ELTM tratado cirurgicamente (LOPES et al., 2016). Curiosamente, nos mesmos pacientes a VFC é predita pela variação dos níveis de fosforilação da subunidade GluA1 do AMPA no AMI e HIP (MELO et al., 2021a). Acreditamos que a resposta ao estresse durante as convulsões pode afetar o coração (*feed forward*) e o cérebro (*feedback*) simultaneamente. No entanto, não está claro se a resposta de feedback dos hormônios do estresse no cérebro contribui para reduzir a VFC ou é um mecanismo compensatório na tentativa de reverter a menor VFC observada em nossos pacientes com ELTM.

A duração da doença foi a única variável que permaneceu associada aos índices de VFC investigados e explica 11% a 22% de sua variação. Os índices do domínio do tempo mostraram maior associação com a duração da doença do que com os índices do domínio da frequência. Existem poucos estudos longitudinais que investigaram os efeitos a longo prazo da epilepsia na VFC (LOTUFO et al., 2012; RAUSCHER et al., 2011; SUORSA et al., 2011). Suorsa et al. (2011) relataram que ELTM resistente a drogas mostra um declínio progressivo da VFC em um desenho longitudinal (média de 6,1 anos) em comparação com ELTM bem controlado, sugerindo um papel importante da duração da doença na disfunção autonômica cardíaca na epilepsia (SUORSA et al., 2011). Rauscher et al. (2011) descreveram um estudo de relato de caso em que um paciente com epilepsia grave apresentou deterioração progressiva da VFC em 3 períodos (intervalos de 4 meses entre as avaliações da VFC) (RAUSCHER et al., 2011). Nosso desenho de estudo não pode estabelecer uma relação causa-efeito entre a disfunção da VFC e a maior ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com epilepsia (RAUSCHER et al., 2011; TOMSON et al., 2005; TOMSON; NASHEF; RYVLIN, 2008) ou se foi um epifenômeno de outros fatores de risco.

Os modelos finais de regressão mostraram que os índices de VFC no domínio do tempo apresentam valores de r^2 maiores quando comparados aos índices no domínio da frequência. O domínio de análise da VFC é relevante em registros de curta duração (< 5 minutos.). Vários estudos sugerem que rMSSD (análise no domínio do tempo) é o índice de VFC com maior confiabilidade para registro curto em amostras saudáveis (MELO et al., 2018) e pacientes com epilepsia (MELO et al., 2021b). Melo et al. (2018) relataram que o rMSSD apresenta correlações mais fortes para comparação entre vários intervalos de tempo (< 5 minutos) (MELO et al., 2018). A confiabilidade do registro ultracurto da VFC relatada para indivíduos saudáveis pode ser generalizada para pacientes com epilepsia. Melo et al. (2021) relatam que o rMSSD permanece confiável por períodos < 1 min na epilepsia do lobo temporal mesial (MELO et al., 2021b). Esses estudos concordam que o rMSSD é o índice de VFC mais confiável para registros curtos. O rMSSD é menos influenciado por flutuações nos valores da frequência cardíaca sendo mais estável em períodos com oscilações estacionárias (SABOUL; PIALOUX; HAUTIER, 2013) porque é calculado por diferença consecutiva de intervalos R-R (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Além disso, valores mais baixos de rMSSD foram associados a pontuações de risco mais altas em um novo inventário de risco da SUDEP (BAYSAL-KIRAC et al., 2017;

DEGIORGIO et al., 2010). Nossos resultados indicam que os índices no domínio do tempo, especialmente o rMSSD, podem ser mais adequados para a avaliação da VFC na prática clínica da epilepsia.

O estudo atual tem algumas limitações. Como apenas pacientes com ELTM-EH resistente a medicamentos foram investigados, a extrapolação das conclusões para outros grupos de pacientes precisa de cautela. As gravações do ECG foram feitas em condições ambientais bem controladas (posição supina, sala silenciosa, período de repouso adequado da linha de base) e não refletem necessariamente as condições ambientais típicas em vários hospitais ou clínicas onde o ECG é registrado. Essa limitação pode resultar na falta de repetições em ambientes não controlados sem seguir a posição postural adequada ou linha de base de repouso.

2.5 CONCLUSÃO

Pacientes com ELTM-EH resistente a tratamento farmacológico apresentaram redução significativa nos índices de VFC (HR, R-R, SDNN, rMSSD, LF, HF e LF/HF) em comparação aos controles. A duração da doença é a única variável preditiva independente, apresentando associação negativa com todos os índices de VFC. Os anos de doença explicaram 11% a 22% da variação dos escores dos índices da VFC. Esses resultados contribuem para a compreensão da relação entre a epilepsia e a rede autonômica central que regula o tônus cardíaco. Possíveis implicações de nossos achados na SUDEP e morte cardíaca merecem mais investigações.

3 DEMAIS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO (2018-2023)

Os artigos destacados em negrito e sublinhado correspondem aos artigos científicos com relação direta aos achados originados desta tese.

1. BARROS-DELBEN, Paola; MORAES CRUZ, Roberto; MURILO DE MELO, Hiago; LOPEZ TEIXEIRA, Mariana; ALVES DE MENDONÇA, Sidney; KLAUBERG PEREIRA, Gustavo; LUIZ THIEME, André. Coping and biological standards of sleeping in Antarctic expeditionaries. **Revista Psicologia em Pesquisa**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 147–168, 2019. a. DOI: 10.34019/1982-1247.2019.v13.26780.
2. BARROS-DELBEN, Paola; PEREIRA, Gustavo Klauberg; DE MELO, Hiago Murilo; THIEME, André Luiz; CRUZ, Roberto Moraes. Mapping of stressors in the work of expeditionary brazilian antarctic program (PROANTAR). **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [S. l.], v. 35, p. 1–12, 2019. b. DOI: 10.1590/0102.3772E3559.
3. BENEVIDES, Maria Luiza et al. Anxiety and depressive symptoms long after mesial temporal epilepsy surgery: A prospective study. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 118, p. 107936, 2021. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107936. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107936>.
4. DE CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. The ERK phosphorylation levels in the amygdala predict anxiety symptoms in humans and MEK/ERK inhibition dissociates innate and learned defensive behaviors in rats. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 26, n. 12, p. 7257–7269, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01203-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-021-01203-0>.
5. FIALHO, Guilherme Loureiro; VERRIER, Richard L.; D'AVILA, Andre; MELO, Hiago Murilo; WOLF, Peter; WALZ, Roger; LIN, Katia. Dual assessment of abnormal cardiac electrical dispersion and diastolic dysfunction for early detection of the epileptic heart condition. **Journal of Electrocardiology**, [S. l.], 2023. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2023.02.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073623000274>.
6. FORMOLO, Douglas A.; GASPAS, Joana M.; MELO, Hiago M.; EICHWALD, Tuany; ZEPEDA, Ramiro Javier; LATINI, Alexandra; OKUN, Michael S.; WALZ, Roger. Deep Brain Stimulation for Obesity: A Review and Future Directions. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. April, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00323.
7. MELO, Hiago Murilo De; NASCIMENTO, Lucas Martins Do; TAKASE, Emílio. Top-down vs. bottom-up: alterations in information processing during mental fatigue induction. **Ciências & Cognição**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 10–18, 2018.
8. MELO, Hiago Murilo De; NASCIMENTO, Lucas Martins; TAKASE, Emílio. Brain Adaptations During a Long-time Task: An Event-Related Potential (ERP) Study. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [S. l.], v. 35, 2019. DOI: 10.1590/0102.3772e3527. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722019000100306&tlng=pt.
9. MELO, H. M.; HOELLER, A. A.; WALZ, R.; TAKASE, E. Resting Cardiac Vagal Tone is Associated with Long-Term Frustration Level of Mental Workload: Ultra-short Term Recording Reliability. **Applied Psychophysiology Biofeedback**, [S. l.], v. 45, n. 1, 2020. DOI: 10.1007/s10484-019-09445-z.
10. MELO, Hiago M.; MARTINS, Thiago C.; NASCIMENTO, Lucas M.; HOELLER, Alexandre A.; WALZ, Roger; TAKASE, Emílio. Ultra-short heart rate variability recording reliability: The effect of controlled paced breathing. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1111/anec.12565.
11. MELO, Hiago Murilo et al. AMPAr GluA1 Phosphorylation at Serine 845 in Limbic System Is Associated with Cardiac Autonomic Tone. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 1859–1870, 2021. a. DOI: 10.1007/s12035-020-02272-y.
12. MELO, Hiago Murilo et al. Ictal fear is associated with anxiety symptoms and interictal dysphoric disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 115, p. 1–7, 2021. b. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107548.
13. MELO, Hiago Murilo; BRUM MARQUES, Jefferson Luiz; FIALHO, Guilherme Loureiro; WOLF, Peter; D'ÁVILA, André; LIN, Katia; WALZ, Roger. Ultra-short heart rate variability reliability for cardiac autonomic tone assessment in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 174, n. October 2020, p. 106662, 2021. c. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106662. Disponível em:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121121001157>.
14. MELO, Hiago Murilo; MARQUES, Jefferson Luiz Brum; FIALHO, Guilherme Loureiro; WOLF, Peter; LIN, Katia; WALZ, Roger. How predictable is heart rate variability in Brazilian patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy? **Epilepsy & Behavior**, [S. l.], v. 128, p. 108532, 2022. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108532. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505021007939>.
 15. MELO, Hiago Murilo; NASCIMENTO, Lucas Martins; ALVES, Ana Cristina de Bem; WALZ, Roger; TAKASE, Emílio. N2 event-related potential component is associated with cardiac autonomic tone regulation during mental fatigue. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 241, n. September, p. 113591, 2021. d. DOI: 10.1016/j.physbeh.2021.113591. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113591>.
 16. MELO, Hiago Murilo; NASCIMENTO, Lucas Martins; HOELLER, Alexandre Ademar; WALZ, Roger; TAKASE, Emílio. Early Alpha Reactivity is Associated with Long-Term Mental Fatigue Behavioral Impairments. **Applied Psychophysiology Biofeedback**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 103–113, 2021. e. DOI: 10.1007/s10484-020-09475-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09475-y>.
 17. RAMOS, Daniela K.; MELO, Hiago Murilo. Tecnologias e processos cognitivos: a percepção de estudantes de licenciatura. **Momento Diálogos em Educação**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 75–93, 2020.
 18. RAMOS, Daniela Karine; DE MELO, Hiago Murilo; MATTAR, João. Digital games at school and digital inclusion: interventions to improve attention and learning conditions. **Revista Diálogo Educacional**, [S. l.], v. 18, n. 58, p. 670–692, 2018. DOI: 10.7213/1981-416x.18.058.ds04.
 19. RAMOS, Daniela Karine; MELO, Hiago Murilo. Can digital games in school improve attention? A study of Brazilian elementary school students. **Journal of Computers in Education**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 5–19, 2019. DOI: 10.1007/s40692-018-0111-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40692-018-0111-3>.
 20. SENNA GONÇALVES, Sofia; SCHWAB, Bianca; MELO, Hiago M.; DIAZ, Alexandre P.; SCHWARZBOLD, Marcelo L. Social cognition and suicide-related behaviors in depression: a cross-sectional, exploratory study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 639–643, 2022. DOI: 10.47626/1516-4446-2021-2407.
 21. VASCOUTO, Helena Dresch et al. How predictable is cognitive performance in Brazilian patients with pharmacoresistant mesial temporal lobe epilepsy? **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 112, p. 107453, 2020. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107453. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107453>.
 22. WATANABE, Rafael Gustavo Sato et al. Faux Pas Recognition Test: transcultural adaptation and evaluation of its psychometric properties in Brazil. **Cognitive Neuropsychiatry**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 321–334, 2021. DOI: 10.1080/13546805.2021.1941830. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1941830>.

REFERÊNCIAS

ANSAKORPI, H.; KORPELAINEN, J. T.; HUIKURI, H. V.; TOLONEN, U.; MYLLYLÄ, V. V.; ISOJÄRVI, J. I. T. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 26–30, 2002. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.26.

ANSAKORPI, Hanna; KORPELAINEN, Juha T.; TANSKANEN, Päivikki; HUIKURI, Heikki V.; KOIVULA, Antero; TOLONEN, Uolevi; PYHTINEN, Juhani; MYLLYLÄ, Vilho V.; ISOJÄRVI, Jouko I. T. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, [S. l.], v. 45, n. 8, p. 933–939, 2004. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.65003.x.

ARAÚJO, David et al. Volumetric Evidence of Bilateral Damage in Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 47, n. 8, p. 1354–1359, 2006. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00605.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2006.00605.x>.

ASADI-POOYA, Ali A.; STEWART, Gregory R.; ABRAMS, Daniel J.; SHARAN, Ashwini. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. **World Neurosurgery**, [S. l.], v. 99, p. 662–666, 2017. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.074. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.074>.

BARDAI, Abdennasser; BLOM, Marieke T.; VAN NOORD, Charlotte; VERHAMME, Katia M.; STURKENBOOM, Miriam C. J. M.; TAN, Hanno L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. **Heart**, [S. l.], v. 101, n. 1, p. 17–22, 2015. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305664. Disponível em: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2014-305664>.

BAYSAL-KIRAC, Leyla; SERBEST, Nail Güven; ŞAHİN, Erdi; DEDE, Hava Özlem; GÜRSES, Candan; GÖKYIĞIT, Aysen; BEBEK, Nerses; BILGE, Ahmet Kaya; BAYKAN, Betül. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 71, p. 60–64, 2017. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.04.018.

BLÜMCKE, Ingmar et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. **Epilepsia**, [S. l.], v. 54, n. 7, p. 1315–1329, 2013. DOI: 10.1111/epi.12220.

CHALMERS, John A.; QUINTANA, Daniel S.; ABBOTT, Maree J. Anne; KEMP, Andrew H. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 5, n. July, p. 1–11, 2014. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00080. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00080/abstract>.

CYGANKIEWICZ, Iwona; ZAREBAM, Wojciech; LUNA, Antoni Bayes De. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. **Cardiology Journal**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 313–323, 2008.

DANTAS, Eduardo Miranda et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. **Psychophysiology**, [S. l.], n. November 2017, p. e13052, 2018. DOI: 10.1111/psyp.13052. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/psyp.13052>.

DE SOUSA, Jorge Murilo Barbosa; FIALHO, Guilherme Loureiro; WOLF, Peter; WALZ, Roger; LIN, Katia. Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 129, p. 106–116, 2017. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.011.

DEGIORGIO, Christopher M.; MILLER, Patrick; MEYMANDI, Sheba; CHIN, Alex; EPPS, Jordan; GORDON, Steven; GORNBEIN, Jeffrey; HARPER, Ronald M. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. **Epilepsy & Behavior**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 78–81, 2010. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.06.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505010004324>.

DEVINSKY, Orrin. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. **Epilepsy Currents**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 43–46, 2004. DOI: 10.1111/j.1535-7597.2004.42001.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1535-7597.2004.42001.x>.

DEVINSKY, Orrin; HESDORFFER, Dale C.; THURMAN, David J.; LHATOO, Samden; RICHERSON, George. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 1075–1088, 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30158-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30158-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30158-2).

ELETROPHYSIOLOGY, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 17, p. 354–381, 1996.

FIALHO, Guilherme L.; PAGANI, Arthur G.; WALZ, Roger; WOLF, Peter; LIN, Katia. Maximal/exhaustive treadmill test features in patients with temporal lobe epilepsy: Search for sudden unexpected death biomarkers. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 133, n. February, p. 83–88, 2017. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.04.014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.04.014>.

FIALHO, Guilherme L.; PAGANI, Arthur G.; WOLF, Peter; WALZ, Roger; LIN, Katia. Echocardiographic risk markers of sudden death in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 140, p. 192–197, 2018. a. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.01.016. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121117305119>.

FIALHO, Guilherme L.; WOLF, Peter; WALZ, Roger; LIN, Katia. Increased cardiac stiffness is associated with autonomic dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 59, n. 6, p. e85–e90, 2018. b. DOI: 10.1111/epi.14084.

FIALHO, Guilherme L.; WOLF, Peter; WALZ, Roger; LIN, Katia. Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? **Seizure**, [S. l.], v. 71, n. June, p. 105–109, 2019. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.07.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.002>.

FISHER, Robert S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014. DOI: 10.1111/epi.12550. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12550>.

GALLI, Alessio; LOMBARDI, Federico. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. **Medical Hypotheses**, [S. l.], v. 99, p. 49–52, 2017. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.11.016. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030698771630322X>.

GUARNIERI, Ricardo et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 529–534, 2009. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.01.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505009000079>.

JAVORKA, Michal; TRUNKVALTEROVA, Zuzana; TONHAJZEROVA, Ingrid; JAVORKOVA, Jana; JAVORKA, Kamil; BAUMERT, Mathias. Short-term heart rate

complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. **Clinical Neurophysiology**, [S. l.], v. 119, n. 5, p. 1071–1081, 2008. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.12.017. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245708000266>.

KEMP, Andrew H.; KOENIG, Julian; THAYER, Julian F. From psychological moments to mortality: A multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 83, n. March 2016, p. 547–567, 2017. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.006>.

KEMP, Andrew H.; QUINTANA, Daniel S.; GRAY, Marcus A.; FELMINGHAM, Kim L.; BROWN, Kerri; GATT, Justine M. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 67, n. 11, p. 1067–1074, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>.

LABORDE, Sylvain; MOSLEY, Emma; THAYER, Julian F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. **Frontiers in Psychology**, [S. l.], v. 08, n. FEB, p. 1–18, 2017. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00213. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.00213/full>.

LEAL, Rodrigo Bainy et al. Amygdala levels of the GluA1 subunit of glutamate receptors and its phosphorylation state at serine 845 in the anterior hippocampus are biomarkers of ictal fear but not anxiety. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], p. 1–11, 2018. DOI: 10.1038/s41380-018-0084-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0084-7>.

LEVENSON, Robert W. Emotion and the autonomic nervous system: Introduction to the special section. **Emotion Review**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 91–92, 2014. DOI: 10.1177/1754073913512455.

LIEW, Reginald. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction. **Heart**, [S. l.], v. 96, n. 14, p. 1086–1094, 2010. DOI: 10.1136/hrt.2010.194407. Disponível em: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2010.194407>.

LOPES, M. W. et al. A single high dose of dexamethasone affects the phosphorylation state of glutamate AMPA receptors in the human limbic system. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. e986-9, 2016. DOI: 10.1038/tp.2016.251. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.251>.

LOTUFO, Paulo A.; VALIENGO, Leandro; BENSEÑOR, Isabela M.; BRUNONI, Andre R. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. **Epilepsia**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 272–282, 2012. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x>.

MANTOAN, Marcele Araujo Silva et al. Neuropsychological assessment and quality of life in patients with refractory temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 201–206, 2006. DOI: 10.1590/s1676-26492006000700004.

MCNAMES, James; ABOY, Mateo. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. **Medical and Biological Engineering and Computing**, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 747–756, 2006. a. DOI: 10.1007/s11517-006-0097-2.

MCNAMES, James; ABOY, Mateo. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 747–756, 2006. b. DOI: 10.1007/s11517-006-0097-2. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1279574/>.

MELO, Hiago M.; MARTINS, Thiago C.; NASCIMENTO, Lucas M.; HOELLER, Alexandre A.; WALZ, Roger; TAKASE, Emílio. Ultra-short heart rate variability recording

reliability: The effect of controlled paced breathing. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1111/anec.12565. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/anec.12565>.

MELO, Hiago Murilo et al. AMPAR GluA1 Phosphorylation at Serine 845 in Limbic System Is Associated with Cardiac Autonomic Tone. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 1859–1870, 2021. a. DOI: 10.1007/s12035-020-02272-y.

MELO, Hiago Murilo; BRUM MARQUES, Jefferson Luiz; FIALHO, Guilherme Loureiro; WOLF, Peter; D'ÁVILA, André; LIN, Katia; WALZ, Roger. Ultra-short heart rate variability reliability for cardiac autonomic tone assessment in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 174, n. October 2020, p. 106662, 2021. b. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106662. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121121001157>.

MOSHÉ, Solomon L.; PERUCCA, Emilio; RYVLIN, Philippe; TOMSON, Torbjörn. Epilepsy: new advances. **The Lancet**, [S. l.], v. 385, n. 9971, p. 884–898, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604566>.

MUNOZ, M. Loretto et al. Validity of (Ultra-)Short recordings for heart rate variability measurements. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 9, p. 1–15, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138921.

MYERS, Kenneth A.; BELLO-ESPINOSA, Luis E.; SYMONDS, Joseph D.; ZUBERI, Sameer M.; CLEGG, Robin; SADLEIR, Lynette G.; BUCHHALTER, Jeffrey; SCHEFFER, Ingrid E. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. **Epilepsia**, [S. l.], v. 59, n. 7, p. 1372–1380, 2018. DOI: 10.1111/epi.14438.

NAKAMURA, Fabio Y.; FLATT, Andrew A.; PEREIRA, Lucas A.; RAMIREZ-CAMPILLO, Rodrigo; LOTURCO, Irineu; ESCO, Michael R. Ultra-Short-Term Heart Rate Variability is Sensitive to Training Effects in Team Sports Players. **Journal of sports science & medicine**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 602–5, 2015. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4541125&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

NUNES, J. C.; ZAKON, D. B.; CLAUDINO, L. S.; GUARNIERI, R.; BASTOS, A.; QUEIROZ, L. P.; WALZ, R.; LIN, K. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. **Seizure**, [S. l.], v. 20, n. 6, 2011. a. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.02.014.

NUNES, Jean Costa et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. **Seizure**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 480–484, 2011. b. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.02.014.

NUSSINOVITCH, Udi; ELISHKEVITZ, Keren Politi; KATZ, Keren; NUSSINOVITCH, Moshe; SEGEV, Shlomo; VOLOVITZ, Benjamin; NUSSINOVITCH, Naomi. Reliability of ultra-short ECG indices for heart rate variability. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 117–122, 2011. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00417.x.

PAULI, Carla et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. [S. l.], v. 25, n. 2, p. 208–213, 2012. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.037.

PAULI, Carla et al. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. **Epilepsia**, [S. l.], v. 58, n. 5, p. 755–763, 2017. a. DOI: 10.1111/epi.13721. Disponível em:

<http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13721>.

PAULI, Carla et al. Decline in word-finding: The objective cognitive finding most relevant to patients after mesial temporal lobe epilepsy surgery. **Epilepsy & Behavior**, [S. l.], v. 75, p. 218–224, 2017. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.012>.

PERSSON, H.; KUMLIEN, E.; ERICSON, M.; TOMSON, T. No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 70, n. 2–3, p. 127–132, 2006. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.03.011.

RAUSCHER, G.; DEGIORGIO, A. C.; MILLER, P. R.; DEGIORGIO, C. M. Sudden unexpected death in epilepsy associated with progressive deterioration in heart rate variability. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 103–105, 2011. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.03.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.002>.

RYVLIN, Philippe; RHEIMS, Sylvain; LHATOO, Samden. Risks and predictive biomarkers of SUDEP. **Current opinion in neurology**, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 205, 2019. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000668.Risks.

SABOUL, Damien; PIALOUX, Vincent; HAUTIER, Christophe. The impact of breathing on HRV measurements: implications for the longitudinal follow-up of athletes. **European journal of sport science**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 534–542, 2013. DOI: 10.1080/17461391.2013.767947.

SCORZA, F. A.; ARIDA, R. M.; CYSNEIROS, R. M.; TERRA, V. C.; SONODA, E. Y.; DE, Albuquerque M.; CAVALHEIRO, E. A. The brain-heart connection: implications for understanding sudden unexpected death in epilepsy. **Cardiol.J**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 394–399, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753516>.

SHANKAR, Rohit; DONNER, Elizabeth J.; MCLEAN, Brendan; NASHEF, Lina; TOMSON, Torbjörn. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. **Epileptic Disorders**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–9, 2017. DOI: 10.1684/epd.2017.0891. Disponível em: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/epd.2017.0891>.

SUORSA, Eija; KORPELAINEN, Juha T.; ANSAKORPI, Hanna; HUIKURI, Heikki V.; SUORSA, Ville; MYLLYLÄ, Vilho V.; ISOJÄRVI, Jouko I. T. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 80–83, 2011. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.10.005>.

TARVAINEN, Mika P.; NISKANEN, Juha-Pekka; LIPPONEN, Jukka a; RANTA-AHO, Perttu O.; KARJALAINEN, Pasi a. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, [S. l.], v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054542>. Acesso em: 25 fev. 2014.

THAYER, J. F.; LANE, R. D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. **Journal of affective disorders**, [S. l.], v. 61, n. 3, p. 201–16, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163422>.

THAYER, Julian F.; ÅHS, Fredrik; FREDRIKSON, Mats; SOLLERS, John J.; WAGER, Tor D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 747–756, 2012. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.

THAYER, Julian F.; LANE, Richard D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. **Neuroscience and**

biobehavioral reviews, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 81–8, 2009. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771686>. Acesso em: 16 jul. 2014.

THAYER, Julian F.; YAMAMOTO, Shelby S.; BROSSCHOT, Jos F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International journal of cardiology**, [S. l.], v. 141, n. 2, p. 122–31, 2010. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061>. Acesso em: 16 jul. 2014.

THONG, T.; LI, K.; MCNAMES, J.; ABOY, M.; GOLDSTEIN, B. Accuracy of ultra-short heart rate variability measures. **Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439)**, [S. l.], v. 3, p. 2424–2427, 2003. DOI: 10.1109/IEMBS.2003.1280405.

THURMAN, David J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 52, n. SUPPL. 7, p. 2–26, 2011. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>.

TOMSON, Torbjörn; ERICSON, Mats; IHRMAN, Christina; LINDBLAD, Lars Erik. Heart rate variability in patients with epilepsy. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 77–83, 1998. DOI: 10.1016/S0920-1211(97)00094-6.

TOMSON, Torbjörn; NASHEF, Lina; RYVLIN, Philippe. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 7, n. 11, p. 1021–1031, 2008. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70202-3. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70202-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70202-3).

TOMSON, Torbjorn; WALCZAK, Ted; SILLANPAA, Matti; SANDER, Josemir W. A. S. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. **Epilepsia**, [S. l.], v. 46, n. s11, p. 54–61, 2005. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16393182> <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x/asset/j.1528-1167.2005.00411.x.pdf?v=1&t=ie7oby6&s=46adac133ca43da2a9ebaeb4a0aa166801421954>.

VERRIER, Richard L.; PANG, Trudy D.; NEARING, Bruce D.; SCHACHTER, Steven C. The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. **Epilepsy & Behavior**, [S. l.], v. 105, p. 106946, 2020. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106946. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106946>.

VERRIER, Richard L.; PANG, Trudy D.; NEARING, Bruce D.; SCHACHTER, Steven C. **Epileptic heart: A clinical syndromic approach** *Epilepsia*, 2021. DOI: 10.1111/epi.16966. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16966>.

WIEBE, S.; BLUME, W. T.; GIRVIN, J. P.; ELIASZIW, M.; EFFECTIVENESS AND EFFICIENCY OF SURGERY FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSY STUDY GROUP. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 345, n. 5, p. 311–8, 2001. DOI: 10.1056/NEJM200108023450501.

YADAV, Ram Lochan; YADAV, Prakash Kumari; YADAV, Laxmi Kumari; AGRAWAL, Kopila; SAH, Santosh Kumar; ISLAM, Md Nazrul. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [S. l.], v. Volume 10, p. 57–64, 2017. DOI: 10.2147/DMSO.S123935. Disponível em: <https://www.dovepress.com/association-between-obesity-and-heart-rate-variability-indices-an-intu-peer-reviewed-article-DMSO>.

**APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES
HUMANOS DA UFSC
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Pesquisador: Roger Walz

Título da Pesquisa: MARCADORES DE POTENCIAÇÃO SINÁPTICA E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Versão: 2

CAAE: 09946012.0.0000.0121

Área Temática:

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Número do Parecer: 242.999

Data da Relatoria: 08/04/2013

DADOS DO PARECER

O projeto MARCADORES DE POTENCIAÇÃO SINÁPTICA E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO tem como objetivo estudar mecanismos neuroquímicos envolvidos com a potenciação sináptica e vias de transdução de sinal no tecido obtido durante as cirurgias de epilepsia. São sujeitos da pesquisa 80 pacientes com ELT-EH consecutivos submetidos à lobectomia temporal anterior-mesial para tratamento de epilepsia de difícil controle no Centro de Cirurgia de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC) no Hospital Governador Celso Ramos.

Apresentação do Projeto:

Objetivo Geral:

Estudar os marcadores de potenciação e despotenciação sináptica e mecanismos de transdução de sinal associados à epilepsia de lobo temporal associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH).

Objetivos específicos do estudo em pacientes:

- Determinar os níveis de fosforilação da Ser831 e defosforilação da Ser845 do carbono terminal da subunidade GluA1 do receptor AMPA no hipocampo e córtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Quantificar através de imunodeteção os níveis de PKA, MAPK, CamKII e PKC totais e ativadas no hipocampo e córtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Avaliar a expressão de PKA, MAPK, CamKII e PKC totais e ativadas nas diferentes sub-regiões do

hipocampo e neocórtex de pacientes portadores de ELT-EH tratados cirurgicamente;

- Correlacionar os achados dos itens 1, 2 e 3 com variáveis demográficas, clínicas, eletrofisiológicas, neuroimagem estrutural, neuroimagem funcional, aspectos

neuropsicológicos, psiquiátricos e resposta ao tratamento cirúrgico de pacientes com ELTM-EH.

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFSC em 30 de novembro de 2009. O pesquisador responsável solicita a "a prorrogação do projeto" por um período de três anos a partir de novembro de 2012. Ele declara que "Na primeira etapa do projeto foram obtidas as amostras biológicas de tecido cerebral dos pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia". A prorrogação do projeto visa a realização da "fase de análise bioquímica das amostras biológicas conforme a metodologia prevista no projeto" e "também permitirá a inclusão de casos adicionais com intuito de aumentar a amostra de pacientes". Registra -se que "não serão realizadas modificações nos objetivos e metodologia do projeto apresentado originalmente". Solicita-se a prorrogação por um período de 3 anos a partir de novembro de 2012, mês em que expirou a validade do projeto. Foram anexados na Plataforma Brasil os seguintes documentos: Cronograma reformulado; TCLE;

Declaração do Pesquisador responsável; Folha de Rosto da CONEP; Certificado de aprovação do projeto emitido pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da UFSC. De acordo com o pesquisador responsável, a prorrogação visa a realização de etapas de análise já previstas no projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recomendações: Recomenda-se a aprovação da emenda pelo Comitê de Ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 10 de Abril de 2013

**Assinador por: Andréa Ferreira Delgado
(Coordenador)**

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-900

Telefone: (48)3721-9206

UF: SC Município: FLORIANOPOLIS

Fax: (48)3721-969

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UFSC

Universidade Federal de Santa Catarina

Hospital Universitário (HU-UFSC)

Campus Universitário - Trindade - Florianópolis-SC

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: MARCADORES DE POTENCIAÇÃO SINÁPTICA E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL ASSOCIADA À ESCLEROSE DO HIPOCAMPO

Eu, _____, _____ anos, concordo em participar no projeto de pesquisa conduzido por Dr. Roger Walz, Dr. Marcelo Neves Linhares, Dr. Rodrigo Leal, Dr. Ricardo Guarnieri, Dra. Kátia Lin. Este projeto de pesquisa tem como objetivo estudar os marcadores de potenciação e despotenciação sináptica e os mecanismos de transdução de sinal associados à epilepsia de lobo temporal associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH). Este estudo será realizado no hipocampo e neocórtex de pacientes com ELTM-EH, com epilepsia de difícil controle, que foram submetidos a lobectomia temporal anterior-mesial. Este procedimento já é mundialmente reconhecido, beneficiando mais de 70% dos pacientes com ELTM-EH.

Procedimento a ser seguido:

Protocolo de avaliação pré-cirúrgica do CEPESC, semelhante ao previamente descrito na literatura, incluindo vídeo-eletroencefalograma (VEEG), ressonância nuclear magnética (RNM), avaliação neuropsicológica, psiquiátrica e social. A técnica cirúrgica de lobectomia temporal anterior-mesial clássica consiste na retirada do hipocampo (HIP), parte da amígdala e neocórtex temporal no limite posterior de até 4 cm do polo temporal. Após a craniotomia, abertura da meninge e delimitação da área de ressecção serão obtidas amostras do terço anterior e no limite posterior da ressecção do neocórtex temporal, parte da cabeça do hipocampo e metade da amígdala, já rotineiramente ressecados para o tratamento. O restante do material (neocórtex e corpo e cauda do hipocampo) será enviado para estudo anatomopatológico de rotina, incluindo avaliação da perda neuronal e brotamentos sinápticos no hipocampo além dos estudos de imunoistoquímica deste projeto.

As amostras coletadas durante a cirurgia, serão congeladas em nitrogênio líquido e depois transferidas para Freezer -70°C onde permanecerão armazenadas até a realização dos estudos neuroquímicos.

Serão coletadas amostras de neocórtex temporal de um paciente, que após homogeneização, serão divididas em várias alíquotas que servirão de controle interno para os experimentos de neuroquímica realizados em dias diferentes, evitando assim variações intrínsecas ocorridas pela realização dos ensaios em dias diferentes. O mesmo será realizado no caso das reações de imunoistoquímica.

Todas as variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico e anestésico serão controladas e os procedimentos realizados sistematicamente de forma semelhante em cada um dos pacientes através de protocolo pré-estabelecido.

Riscos e desconfortos:

Quanto aos riscos relacionados à obtenção das amostras, há indicação de tratamento cirúrgico destes pacientes, com remoção dos tecidos envolvidos, não havendo danos adicionais para o paciente

Custo: Não haverá custo para os pacientes que participarem deste projeto de pesquisa.

Sigilo: Toda informação obtida não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem consentimento. Seu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações em congressos/simpósios, ou seja, fica assegurado o anonimato da identidade. Liberdade do paciente: A participação neste projeto de pesquisa é voluntária e o paciente não receberá nenhuma remuneração. O paciente poderá recusar-se a participar ou retirar-se do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do acompanhamento médico.

Consentimento pós esclarecimento: Declaro que _____ me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste consentimento. Caso eu necessite de qualquer informação adicional sobre a minha participação neste projeto eu poderei contatar o Dr. Roger Walz.

Voluntário (nome, assinatura e data)

Pesquisador Responsável (nome, assinatura e data)

Testemunha da assinatura voluntária do paciente

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E OPERATÓRIAS

Nome do Paciente: _____

Sexo: () M () F Registro: _____

Data de Nascimento: Data da Cirurgia: Peso: _____

PRÉ-OPERATÓRIO

Carbamazepina () Horários que recebeu: _____

Fenitoína () Horários que recebeu: _____

Fenobarbital () Horários que recebeu: _____

Ácido Valpróico Horários que recebeu: _____

Hidantalização na noite anterior () Sim 20 mg/kg () Não -Usava Hidantal - 250mg noite anterior

Dexametasona 10 mg () Kefazol 1 grama () ou outro ATB _____ dose: _____

Propofol 2 mg/kg () sim () não Outra dose ? _____

Rocurônio – 0,5 a 0,9 mg/kg () sim () não Fentanil 1-2 mg/kg () sim () não

MANUTENÇÃO: SF 0.9% 1,2 ml/kg/h + ½ da diurese Remifentanil 0,1 - 0,2 ug/km/min Isoflurano 0,5- 0,6 CAM

Horário da Indução Anestésica: _____ Horário da Abertura da Duramáter: _____ Horário da Retirada de Neocorte _____ Horário da Coagulação vasos do HIP: _____ Horário da Retirada do HIP _____ Horário da retirada da AMI _____ Horário da Coleta da Gasometria: _____ Horário da realização da Gasometria: _____ Coleta Gaso: _____ Realização: _____	GASOMETRIA Coagulação dos Vasos do Hipocampo PAM: _____ FC: _____ FR: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr><td style="padding: 2px;">pH</td><td style="padding: 2px;">Glicose</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">PCO2</td><td style="padding: 2px;">Na⁺¹</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">PO2</td><td style="padding: 2px;">K⁺¹</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">HCO3</td><td style="padding: 2px;">Ca⁺²</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">CO2Total</td><td style="padding: 2px;">Cl⁻¹</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">E.B.</td><td style="padding: 2px;">Mg⁺²</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Sat O2</td><td style="padding: 2px;">Ht</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Ác. Lático</td><td style="padding: 2px;">Hb</td></tr> </table>	pH	Glicose	PCO2	Na ⁺¹	PO2	K ⁺¹	HCO3	Ca ⁺²	CO2Total	Cl ⁻¹	E.B.	Mg ⁺²	Sat O2	Ht	Ác. Lático	Hb
pH	Glicose																
PCO2	Na ⁺¹																
PO2	K ⁺¹																
HCO3	Ca ⁺²																
CO2Total	Cl ⁻¹																
E.B.	Mg ⁺²																
Sat O2	Ht																
Ác. Lático	Hb																
<p style="text-align: center;">DATA</p> Última Aura: _____ Penúltima Aura: _____ Última Crise Parcial Complexa: _____ Penúltima Crise Parcial Complexa: _____ Início da Última Menstruação: _____ Término da Última Menstruação: _____	<p style="text-align: center;">HORA</p> Última Aura: _____ Penúltima Aura: _____ Última Crise Parcial Complexa: _____ Penúltima Crise Parcial Complexa: _____ Usa ACO () Sim () Não Qual o ACO? _____																

ANEXO A – ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A **1.** Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Nunca

D **2.** Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
1 () Não tanto quanto antes
2 () Só um pouco
3 () Já não sinto mais prazer em nada

A **3.** Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
2 () Sim, mas não tão forte
1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
0 () Não sinto nada disso

D **4.** Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Atualmente um pouco menos
2 () Atualmente bem menos
3 () Não consigo mais

A **5.** Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente

D **6.** Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
2 () Poucas vezes
1 () Muitas vezes
0 () A maior parte do tempo

A **7.** Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca

D **8.** Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca

A **9.** Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre

D **10.** Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
2 () Não estou mais me cuidando como deveria
1 () Talvez não tanto quanto antes
0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A **11.** Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
2 () Bastante
1 () Um pouco
0 () Não me sinto assim

D **12.** Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca

A **13.** De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
2 () Várias vezes
1 () De vez em quando
0 () Não sinto isso

D **14.** Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca

ANEXO B – COMPROVAÇÃO DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DO ESTUDO 1



Epilepsy Research
Volume 174, August 2021, 106662



Ultra-short heart rate variability reliability for cardiac autonomic tone assessment in mesial temporal lobe epilepsy

Hiago Murilo Melo ^{a, b}, Jefferson Luiz Brum Marques ^c, Guilherme Loureiro Fialho ^{a, d}, Peter Wolf ^{e, f, g}, André D'Ávila ^h, Katia Lin ^{a, e, g, i}, Roger Walz ^{a, b, e, g, i}  

[Show more](#) 

 Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106662>

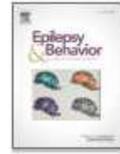
[Get rights and content](#)

ANEXO C – COMPROVAÇÃO DE PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DO ESTUDO 2



Epilepsy & Behavior

Volume 128, March 2022, 108532



How predictable is heart rate variability in Brazilian patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy?

Hiago Murilo Melo ^{a, b, 1}, Jefferson Luiz Brum Marques ^c, Guilherme Loureiro Fialho ^{a, d}, Peter Wolf ^{e, f, g}, Katia Lin ^{a, e, g, h, 2}, Roger Walz ^{a, b, e, g, h}  

[Show more](#) 

 Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108532>

[Get rights and content](#)
