

THIAGO DA ROCHA RODRIGUES

**ESTUDO CLÍNICO DE SÍNCOPE EM PACIENTES COM PERDAS DE
CONSCIÊNCIA E DE TÔNUS POSTURAL, CONVULSÕES E
ELETROENCEFALOGRAFIA NORMAL OU COM ACHADOS
INESPECÍFICOS PARA EPILEPSIA.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2006

THIAGO DA ROCHA RODRIGUES

**ESTUDO CLÍNICO DE SÍNCOPE EM PACIENTES COM PERDAS DE
CONSCIÊNCIA E DE TÔNUS POSTURAL, CONVULSÕES E
ELETROENCEFALOGRAFIA NORMAL OU COM ACHADOS
INESPECÍFICOS PARA EPILEPSIA.**

**Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, na forma de
coletânea de artigos, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em
medicina.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Consolação Vieira Moreira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor : Professor Ronaldo Tadeu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Professor Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco Jose Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Francisco José Penna

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do departamento: Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Coordenador do curso de Pós-Graduação em Clínica Médica: Prof Dr. Carlos Faria
Santos Amaral

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador: Prof^a. Dr^a. Maria da Consolação Vieira Moreira

Prof. Antonio Carlos Martins Guedes

Profª. Valéria Maria de Azevedo Passos

Prof. Nilton Alves de Rezende

Representante discente

Herberth César Miotto (representante discente titular)

Rachel Menezes Guerra (1º suplente)

Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta (2º suplente)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação de mestrado intitulada “ Estudo Clínico de Síncope em Pacientes com Perdas de Consciência e de Tônus Postural, Convulsões e Eletroencefalografia Normal ou com Achados Inespecíficos para Epilepsia ”, apresentada em sessão pública pelo autor Thiago da Rocha Rodrigues, aluno do curso de Pós Graduação em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica, do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, realizada em 07 / 06 / 2006.

Profa. Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira – Faculdade de Medicina -
Universidade Federal de Minas Gerais - Orientadora

Prof Dr. César Jose Grupi – Universidade de São Paulo (USP - INCÓR)

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso – Faculdade de Medicina - Universidade
Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Hélio Lima de Brito Júnior – Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Juiz de fora.

Prof. Dr. Sebastião Nataniel Silva Gusmão – Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais (suplente)

DEDICATÓRIA:

A meus pais, José Antônio e Judith, que não me faltaram em absolutamente nada e a quem devo muito mais do que a minha própria existência;

A meus sogros, Nassim e Luzita, sem dúvida nenhuma meus segundos pais;

A minha mulher Bisé, a quem amo incondicionalmente;

A minhas filhas, Lú e Nana, meus imensos tesouros;

A meus irmãos Gilberto e Júnia, amigos inestimáveis e de qualquer hora;

A meus sobrinhos Gu, Ló, Maurício, Henrique, Clara, Ana Teresa e Alice, fontes de alegrias e boas recordações;

A meus cunhados Flávia, Jurandir, José Márcio, Beth, Alexandre, Viviane, Júnior e Lucia, amigos verdadeiros;

A meu irmão Antônio Maurício, neurologista, que nos aguarda para o reencontro feliz, em algum lugar da eternidade.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira, Professora adjunta do departamento de clínica médica da Faculdade de Medicina da UFMG e minha orientadora, sem a qual eu não teria conseguido escrever esta dissertação.

Ao Dr. José Maurício Siqueira e sua equipe do NATE (Núcleo Avançado para o Tratamento das Epilepsias) do Hospital Felício Rocho, composta pelas Dras. Érika Machado Viana, Miriam Fabíola Studart e Andréia Julião de Oliveira , cujo apoio irrestrito desde a idéia inicial e o início do trabalho foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Instituto Mineiro de Cardiologia que proporcionou-me a propedêutica cardiológica essencial para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Hospital Felício Rocho, instituição que serviu de base para este estudo.

Aos meus professores da Pós Graduação, Dr. Carlos Faria Santos Amaral, Emília Sakurai, Valéria Maria de Azevedo Passos pelo apoio e competência.

Ao curso de Pós Graduação em Clínica Médica, surpresa agradável, por ter me proporcionado um curso de qualidade muito acima da esperada.

Aos pacientes, pela solidariedade.

EPÍGRAFE:

Trecho de uma carta do filósofo e escritor Humberto Eco ao cardeal italiano Carlo Maria Martini, publicado na revista italiana *Liberal* em março de 1995 e no livro “Em que crêem os que não crêem” em 2000.

“Caro Carlo Maria Martini, não me considere desrespeitoso se me dirijo ao senhor chamando-o por seu nome próprio, sem referir-me às vestes que enverga. Entenda-o como um ato de homenagem e de prudência. De homenagem, pois sempre me impressionou o modo como os franceses, quando entrevistam um escritor, um artista, uma personalidade política, evitam usar apelativos redutivos, como professor, eminência ou ministro. Há pessoas cujo capital intelectual é dado pelo nome com que assinam as próprias idéias. Assim, os franceses se dirigem a qualquer pessoa, cujo maior título é o próprio nome, com “diga-me, Jacques Maritain”, “diga-me, Claude Lévi-Strauss”. É o reconhecimento de uma autoridade que se manteria mesmo se o sujeito não tivesse se tornado embaixador ou acadêmico da França. Se eu tivesse que me dirigir a Santo Agostinho (e também por essa vez, não me julgue excessivamente irreverente), não o chamaria de “Senhor Bispo de Hipona” (pois muitos outros depois dele também foram bispos daquela cidade), mas de Agostinho de Tagasta...”

RESUMO

Eletoencefalografias normais não excluem a possibilidade de epilepsias em pacientes com convulsões. Anticonvulsivantes são frequentemente prescritos. Síncopes também podem acompanhar-se de convulsões e serem confundidas com epilepsia. Ambas as síndromes estão associadas a aumento de mortalidade. **Objetivos** – Avaliar a proporção de pacientes encaminhados ao neurologista com convulsões, perdas de consciência, quedas e eletroencefalografias normais, que apresentem causas para síncope. Avaliar quais as causas cardiológicas mais frequentes de síncope nesta população e quais os testes diagnósticos mais úteis. Revisar a literatura sobre o tema perdas transitórias de consciência e convulsões. **Métodos** – Foi um estudo transversal com 49 pacientes consecutivos, com idades de 6 a 85 anos ($40.9 \pm 24,3$). Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, ECG e ecocardiografia. Testes de inclinação, Holter-24-h e massagens de seio carotídeo foram realizados quando necessários. Estudo eletrofisiológico foi realizado em pacientes com cardiomiopatia ou palpitações taquicárdicas. **Resultados** – Anticonvulsivantes haviam sido prescritos a 31 PTs (63.3%). Síncope neurocardiogênica foi detectada em 20 pacientes (40.8%), arritmias graves em 6 (12.2%), hipersensibilidade de seio carotídeo em 6 (12.2%), hipotensão postural em 3 (6.1%), estenose aórtica grave em 1 (2.0%), hipersensibilidade carotídea e síncope vasovagal em 1 (2.0%) e associação de síncope e epilepsia em 4 (8.2%). Nenhuma causa foi encontrada em 14 (28.6%) pacientes. Dentre as arritmias, houve 2 bloqueios atrioventriculares totais, 1 taquicardia ventricular sustentada, 1 taquicardia atrial rápida e 2 taquicardias reentrantes nodais. Diagnósticos presumíveis para síncope foram encontrados em 35 (71.4%) pacientes. Pacientes com e sem anticonvulsivantes apresentaram 64.5% e 83.3% de causas para síncope, respectivamente (OR = 0.20 – IC 95% 0.09 a 1.54 – p = 0.20). **Conclusões** Esta

população apresentou alta proporção de causas presumíveis para síncope. As causas mais comuns foram síncope neurocardiogênicas, arritmias cardíacas graves e hipersensibilidade de seio carotídeo. O uso de anticonvulsivantes não diferenciou os grupos com e sem síncope. Arritmias potencialmente letais podem estar presentes.

Palavras chave: Síncope, convulsão, epilepsia, eletroencefalografia, arritmias cardíacas.

SUMÁRIO

	Pagina
1 Considerações iniciais	1
2 Objetivos	4
2.1 Objetivo geral	4
2.2 Objetivos específicos	4
3 Artigo de revisão: Perdas transitórias de consciência e convulsões: Epilepsia ou síncope?	5
3.1 Abstract and Keywords	5
3.2 Resumo e palavras chaves	6
3.3 Introdução	7
3.4 Considerações epidemiológicas para as síncope	7
3.5 Considerações epidemiológicas para as epilepsias	9
3.6 Definições	10
3.7 Relevância do problema	15
3.8 Diferenciação clínica entre síncope e epilepsia	24
3.9 Conclusões	25
3.10 Referências bibliográficas	26
3.11 Figura 1	37
3.12 Tabelas	38
3.12.1 Tabela 1: Classificação internacional das crises epiléticas	38
3.12.2 Tabela 2: Causas de síncope	39
3.12.3 Tabela 3: Critérios da história clínica que ajudam a diferenciar síncope de epilepsias	40
3.12.4 Tabela 4: Evidências clínicas que auxiliam a distinção de epilepsias e	

síncope	41
4 Original article: Transient Loss of Consciousness, Convulsions and Falls in Patients with Normal or Nonspecific Electroencephalographic Findings: Syncope or Epilepsy?	
An Analysys of a Series of 49 Consecutive Cases.	42
4.1 Abstract and keywords	42
4.2 Introduction	44
4.3 Objectives	45
4.4 Méthods	46
4.4.1 Ethical aspects	46
4.4.2 Statistical analysis	46
4.4.3 Patient selection	47
4.4.4 Study design	47
4.5 Results	49
4.6 Discussion and limitations	55
4.7 Conclusions	59
4.8 References	61
4.9 Figures	67
4.9.1 Figure 1:	67
4.9.2 Figure 2	68
4.9.3 Figure 3	69
4.9.4 Figure 4	70
4.9.5 Figure 5	71
4.10 Tables	72
4.10.1 Table 1: Cardiological diagnosis considered presumptive causes of	
syncope	72

4.10.2 Table 2: Baseline clinical characteristics	73
5 Considerações finais	74
6 Summary	78
7 Anexos	80
A – Drogas anticonvulsivantes utilizadas	80
B – Uso de anticonvulsivantes	81
C – Pacientes excluídos ou perdidos	82
D – Exames que identificaram causas de síncope	83
E – Idades médias e tipos de diagnósticos	84
F - Questionário aplicado aos pacientes e testemunhas	85
G – Termo de consentimento livre e esclarecido	88
H- Protocolo da pesquisa	91
I – Aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG	105
J - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Felício Rocho	106

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Ao formar-me cardiologista, logo interessei-me pelo emergente campo das arritmias cardíacas e eletrofisiologia clínica. Esta área sempre fora explorada por poucos cardiologistas devido às dificuldades inerentes à subespecialidade, às dificuldades didáticas, às dificuldades de acesso à propedêutica complexa que este campo exige e, surpreendentemente, ao temor que as arritmias cardíacas provocam em pacientes e nos próprios clínicos e cardiologistas. Este medo advém principalmente do fato de que as mortes súbita e cardíaca são, na maioria das vezes, mediadas em seus instantes finais por graves arritmias cardíacas. À medida que a eletrofisiologia clínica e o conhecimento das arritmias cardíacas apresentavam um estrondoso desenvolvimento nas décadas de 80 e 90, o cardiologista clínico foi se afastando deste campo, deixando-o livre para os chamados “eletrofisiologistas” e “arritmologistas”. Trata-se, certamente, de um equívoco, pois as arritmias podem e devem ser amplamente conhecidas por todos os cardiologistas. Da mesma forma, a avaliação das síncope foi sendo negligenciada pelos cardiologistas em geral, ficando o estudo das mesmas também para aqueles que se dedicam às arritmias. Outro equívoco, pois as causas das síncope extrapolam em muito as arritmias cardíacas. É dever de todo cardiologista ter domínio do tema síncope, pois poucos são os pacientes que poderão ter acesso direto ao eletrofisiologista. Além do mais, a síncope também suscita o medo aos médicos, pois, não raras vezes, ela é o prenúncio da morte súbita e da morte cardíaca. Consideram eles, erroneamente, que esta afecção clínica deva, portanto, ser avaliada sempre por um subespecialista.

Ao longo dos anos, sempre procurei exercer uma cardiologia mais voltada para as arritmias cardíacas e para o estudo das síncope, sem no entanto deixar de exercer uma cardiologia geral. Uma das vantagens desta postura é que não se pode compreender estas duas síndromes se não conhecermos profundamente todas as áreas da cardiologia. Ao montar um laboratório de análise de arritmias e síncope, logo percebi que,

surpreendentemente, os neurologistas encaminhavam pacientes com grandes chances de diagnósticos arrítmicos e cardiológicos. Com frequência, estes pacientes estavam em uso ou já haviam usado anticonvulsivantes. Algumas vezes, estes pacientes continuavam a apresentar perdas de consciência, a despeito da medicação antiepiléptica. Ao mesmo tempo, a literatura médica vinha apresentando relatos de casos refratários a estas drogas¹ e com diagnósticos posteriores de síncope de causas cardiovasculares. Além do mais, poucos foram os estudos^(2,3,4,5,6) publicados em periódicos internacionais que procuraram quantificar de forma sistemática o problema do erro diagnóstico na epilepsia e a possibilidade de confusão com síncope. Estes estudos apresentaram resultados discrepantes, com erros diagnósticos que variaram de 20 a 67% dos casos com suspeita de epilepsia. Esta discrepância deve-se principalmente a diferenças metodológicas e de critérios de inclusão e exclusão de pacientes. Portanto, percebi que conhecimentos básicos de neurologia também seriam de muita valia na abordagem das perdas de consciência, com ou sem convulsões associadas.

Estes fatos conduziram-me ao interesse pelo objeto desta tese, que tem o intuito final de aproximar cardiologistas e neurologistas no estudo das síncope e das convulsões, sintomas que são basicamente neurológicos, mas cujas causas e mecanismos revelam uma conexão entre os sistemas cardiovascular, nervoso central e, particularmente, o sistema nervoso autônomo. Embora seja conhecido que as síncope

¹ LINZER, M. et al. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: A cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? **The American Journal of Medicine**, v.96,p.146-154,1994.

² SANDER, JW.;O'DONOGHUE MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. **BMJ**, v.314, p 198-199,1997.

³ SMITH D, DEFALLA BA, CHADWICK DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of epilepsy in a specialist clinic. **QJ MED**, v.92, P 15 – 23,1999.

⁴ ZAIDI A. et al. Misdiagnosis of epilepsy. Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. **J AM COLL CARDIOL** v.36,181-184,2000.

⁵ RAZVI SS, PASCUAL J, SMITH PE. Tilt table testing in patients referred from an epilepsy clinic. **SEIZURE**, v. 12, n.5, p. 295-299, 2003.

⁶ GRUBB BP. et al. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head up tilt testing. **ANN INTERN MED** V.115, p. 871-876, 1991.

possam ser acompanhadas por convulsões, a magnitude deste problema permanece pouco estudada e estabelecida. A compreensão destes fatos em muito auxiliará, tanto cardiologistas quanto neurologistas, na abordagem e tratamento destes pacientes.

Para esta dissertação, foi escolhida a forma de coletânea de artigos. O trabalho consiste de um artigo de revisão da literatura e um artigo original, em que foi analisada a nossa experiência referente ao tema.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a proporção de pacientes que apresentam causas presumíveis para síncope em uma série de pacientes encaminhados aos neurologistas com convulsões, perdas de consciência e de tônus postural (quedas), mas com eletroencefalografias (EEG) normais ou com alterações inespecíficas para epilepsia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar quais diagnósticos cardiológicos relacionados a síncope são mais frequentes nesta série de pacientes;
- 2) Comparar algumas características clínicas das convulsões em pacientes com e sem causas presumíveis para síncope.
- 3) Avaliar quais os testes cardiológicos de maior utilidade na detecção de síncope nesta população.
- 4) Revisar a literatura médica que trata das perdas transitórias de consciência associadas a convulsões, suas causas e sua relevância clínica.

3 ARTIGO DE REVISÃO – Perdas Transitórias de Consciência associadas a Convulsões: Epilepsia ou Síncope ?

3.1 ABSTRACT AND KEYWORDS

Transient loss of consciousness associated with convulsions is often considered as epilepsy, regardless of the results of the interictal electroencephalography (EEG). Anticonvulsants are often prescribed. Syncope can also occasionally be associated with convulsions. Both syndromes represent a common clinical problem to neurologists and cardiologists and can be misdiagnosed. Misdiagnoses of epilepsy may have serious consequences, like refractoriness of therapy, unnecessary use of anticonvulsants, adverse psychological effects and, possibly, masking of major cardiovascular diseases. Both conditions are associated with increased mortality, particularly sudden death. A careful medical history with a detailed description of the events surrounding the spells is helpful to distinguish the 2 conditions. Although gold standard tests are usually not available, several tests can be used, like EEG, 24-hour video-EEG, tilt table testing, prolonged electrocardiographic monitoring systems, electrophysiological studies, carotid sinus massage and others. Cardiologic assessment should be performed in seizure patients unresponsive to therapy or with atypical presentations, nondiagnostic EEG's, family history of sudden death, history of major cardiovascular diseases and prodromal symptoms suggestives of syncope. The most frequent cardiovascular causes of transient loss of consciousness are neurally mediated syncopes (vasovagal responses and carotid sinus hypersensitivity) and severe cardiac arrhythmias.

Keywords: syncope, epilepsy, convulsion, electroencephalography, sudden death.

3.2 RESUMO E PALAVRAS CHAVES

As perdas transitórias de consciência associadas a convulsões são freqüentemente consideradas como epilepsia, a despeito dos resultados do eletroencefalograma (EEG) entre as crises. Os anticonvulsivantes são freqüentemente utilizados nesta situação. As síncope também podem associar-se a convulsões. Ambas as síndromes representam um problema clínico comum para neurologistas e cardiologistas, que podem confundir os seus diagnósticos. O diagnóstico equivocado de epilepsia pode ter importantes conseqüências, como a refratariedade ao tratamento, o uso desnecessário de anticonvulsivantes, o trauma psicológico pelo estigma da doença e, possivelmente, a não identificação de doenças cardiovasculares graves. Ambas as condições estão associadas a aumento de mortalidade, particularmente da morte súbita. Uma anamnese cuidadosa, com uma descrição detalhada dos eventos próximos às crises, pode contribuir para a distinção das 2 síndromes. Embora os exames do tipo padrão-ouro não sejam usualmente disponíveis, vários testes podem ser utilizados, como o EEG, o vídeo-EEG de 24 horas, o teste de inclinação, os sistemas de monitorização eletrocardiográficas prolongadas, estudos eletrofisiológicos, massagens de seios carotídeos e outros. A avaliação cardiológica deve ser realizada em pacientes com convulsões que apresentem refratariedade ao tratamento, EEG's não diagnósticos, história familiar de morte súbita, história prévia de doença cardíaca grave, sintomas prodrômicos sugestivos de síncope e naqueles com apresentações clínicas atípicas. As causas cardiológicas que mais freqüentemente associam-se a perdas de consciência são as síncope neuromediadas (reações vasovagais e hipersensibilidade de seio carotídeo) e arritmias cardíacas graves.

Palavras chaves: síncope, epilepsia, convulsão, eletroencefalografia, morte súbita.

3.3 INTRODUÇÃO

Perdas transitórias de consciência, síncope, epilepsias e convulsões são fenômenos clínicos comuns e de difícil abordagem na prática clínica de neurologistas e cardiologistas. Não raramente estes profissionais têm dificuldade na avaliação destes pacientes. Os fatores que dificultam a abordagem diagnóstica são vários, destacando-se a similaridade de sintomas entre estas condições, a natureza episódica das crises, a indisponibilidade de exames do tipo “padrão-ouro” e a ocorrência freqüente de exames clínicos e laboratoriais normais entre as crises. Perdas de consciência de origem cardiovascular podem ser encaminhadas ao neurologista, bem como aquelas de origem neurológica serem referidas ao cardiologista. Portanto, é necessário que ambos os especialistas unam esforços na avaliação destes pacientes. Frequentemente, perdas de consciência associadas a convulsões são consideradas como epilepsia, mesmo que a eletroencefalografia (EEG) entre as crises seja normal. Um diagnóstico equivocado de epilepsia pode ter como conseqüências a refratariedade ao tratamento instituído, a exposição desnecessária a anticonvulsivantes e a seus efeitos adversos, os efeitos psicológicos relacionados ao estigma da doença epiléptica, limitações sociais e ocupacionais e a possibilidade de não se diagnosticar condições cardiológicas graves e passíveis de tratamento.

3.4 CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS PARA AS SÍNCOPE

A síncope é uma observação comum na prática clínica. No estudo de Framingham, Soteríades et al.¹ seguiram 7814 pacientes por um período de 17 anos (1971 a 1988). Neste período, as síncope foram detectadas em 822 pacientes. Este número corresponde a uma incidência de 6,2 / 1000 pacientes / ano na população geral e de 10,6 / 1000 pacientes / ano em pacientes portadores de cardiopatias. A incidência acumulada em 10 anos foi 6,2% na população geral e 10,6% nos cardiopatas, tendo

aumentado com a idade, particularmente após os 70 anos. As causas mais comuns foram as síncope vasovagais (21,2%), as causas cardíacas (9,5%) e hipotensões ortostáticas (9,4%). As síncope de causas indeterminadas corresponderam a cerca de 36,6%. As etiologias discriminadas por sexo encontram-se na FIG. 1. O prognóstico em relação às suas causas também foi avaliado. Os riscos relativos para “mortes por qualquer causa”, “infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana” e “acidente vascular cerebral fatal e não fatal” foram, respectivamente, 1.31 (IC 95% 1.14 a 1.51), 1.27 (IC 95% 0.99 a 1.64) e 1.06 (IC 95% 0.77 a 1.45). Assim somente o desfecho “morte por qualquer causa” esteve significativamente aumentado. No entanto, quando se analisa as síncope de etiologias cardíacas, os riscos relativos para os mesmos desfechos foram, respectivamente, 2.01 (IC 95% 1.48 a 2.73), 2.66 (IC 95% 1.69 a 4.19) e 2.01 (1.06 a 3.80), todos eles significativamente aumentados. O desfecho “mortes por qualquer causa” também esteve aumentado nas síncope de origem desconhecida e nas perdas de consciência de origem neurológica, com riscos relativos respectivos de 1.32 (IC 95% 1.09 a 1.60) e 1.54 (IC 95% 1.12 a 2.12). Não houve aumento de mortalidade ou de qualquer outro desfecho nas síncope vasovagais. Em outro estudo de Framingham, Savage et al.² realizaram avaliações anuais em 2336 homens e 2873 mulheres, com idades de 30 a 62 anos, por um período de 26 anos. A prevalência encontrada foi de 3% em homens e de 3,5% em mulheres. A incidência anual foi de 6% em pacientes com mais de 75 anos. Nos idosos, a prevalência foi de 5,6% contra 0,7% em pacientes com idades de 35 a 44 anos. Quando são consideradas as síncope isoladas, estima-se que 20 a 30% da população terá pelo menos um episódio em vida^(3,4,5). A maioria destes pacientes (40 a 85%) não tem recorrências⁶. Alguns estudos^(7,8) revelam ainda que as síncope são responsáveis por cerca de 3 a 5% dos atendimentos dos serviços de urgência e 1 a 3% das internações hospitalares.

3.5 CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS PARA AS EPILEPSIAS

Estima-se que, aproximadamente, 1% da população nos Estados Unidos da América apresentará epilepsia até os 20 anos de idade⁹. A epilepsia é uma das condições neurológicas mais comuns no mundo, principalmente em consultórios de neurologia pediátrica. Sua incidência e prevalência aumentam na infância, reduzem na fase adulta e voltam a aumentar na população idosa. Assim, nos países desenvolvidos da Europa ocidental¹⁰ a incidência é de cerca de 70 / 100.000 / ano em crianças, 30 / 100.000 / ano na faixa etária de 20 a 64 anos e 100 / 100.000 / ano na população acima de 65 anos. Provavelmente, a incidência e prevalência são maiores nos países em desenvolvimento do que naqueles desenvolvidos. Em um levantamento de 32 estudos epidemiológicos na América Latina, determinou-se uma prevalência para toda a vida de 17,8 / 1000 e uma incidência de 77,9 a 190 / 100.000 / ano¹¹. No Reino Unido, estima-se uma prevalência e incidência de 5,15 / 1000 e 80,8 / 100.000 / ano, respectivamente¹². Fatores etiológicos, como doenças cerebrovasculares, tumores, álcool, traumas encefálicos, fatores congênitos e infecções neurológicas são, em geral, identificados em cerca de um terço dos casos¹³. Em relação ao prognóstico, a mortalidade é cerca de 2 a 3 vezes mais elevada em relação à população geral pareada por faixa etária¹⁴. Pacientes refratários têm uma mortalidade cerca de 40 vezes maior do que aqueles que entraram em remissão. As causas de morte podem estar relacionadas às crises epiléticas propriamente, à afecção que ocasionou a epilepsia ou a causas não relacionadas à doença propriamente dita. As mortes súbitas perfazem cerca de 17% dos casos e suas causas permanecem pouco elucidadas. Os fatores que parecem aumentar o risco de morte súbita são a refratariedade e não aderência ao tratamento, trauma craniano recente, história de alcoolismo e uso de vários anticonvulsivantes e/ou psicotrópicos. Tomson et al.¹⁵ relatam uma incidência de morte súbita de cerca de 0,35 / 1000 / ano em

epilepsias de início recente, de 1 a 2 / 1000 / ano nas formas crônicas e de 3 a 9 / 1000 / ano nos casos refratários, sendo a sua ocorrência maior entre os 20 e 40 anos.

3.6 DEFINIÇÕES

Síncope é uma perda súbita e transitória de consciência, acompanhada por perda do tônus postural, com recuperação rápida, espontânea e usualmente completa, que ocorre por uma redução crítica e transitória do fluxo sanguíneo cerebral (5 a 20 segundos), principalmente para o sistema reticular ativador ascendente¹⁶. O diagnóstico da síndrome é dado pelas características anamésticas obtidas de forma minuciosa do paciente e, muitas vezes, de uma testemunha do evento, uma vez que o paciente pode não se lembrar do episódio. A própria definição do termo é a referência para o seu diagnóstico durante a anamnese. Na história clínica, constata-se a súbita perda de consciência e do tônus postural. Isto implica que o paciente apresenta queda se ele não estiver apoiado ou se não for amparado por alguma pessoa. Como a causa é uma redução crítica e acentuada do fluxo sanguíneo cerebral, a perda de consciência deve, necessariamente, ser transitória e com rápida recuperação, pois, caso contrário, haveria certamente alguma lesão cerebral. Desta forma, uma perda prolongada de consciência deve levantar a suspeita de alguma condição neurológica como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, epilepsia, trauma encefálico, comas metabólicos, intoxicações etc. A perda prolongada de consciência, provocada por corte do fluxo sanguíneo cerebral, traduzir-se-ia, em última instância, em uma morte súbita cardíaca ou em seqüela neurológica permanente. Portanto, por definição, a síncope é uma síndrome clínica em que se observa uma recuperação rápida e completa do paciente sem seqüela neurológica.

Epilepsia é uma outra condição clínica que freqüentemente é acompanhada por perda de consciência, mas que é definida como uma perturbação súbita e intermitente do

sistema nervoso central, provocada por uma descarga neuronal excessiva e desordenada¹⁷. Ao contrário das síncope, o corte do suprimento sanguíneo cerebral não faz parte da gênese do fenômeno. A perda de consciência é comumente quase instantânea e, como demonstrado pelo EEG simultâneo, é acompanhada por um paroxismo de atividade elétrica que ocorre em todo o córtex cerebral e tálamo. Esta condição pode acompanhar-se de súbitas sensações prodrômicas visuais, olfativas ou psíquicas (auras), bem como perdas de consciência, movimentos convulsivos ou uma combinação destes fenômenos. O termo convulsão¹⁷, muitas vezes usado erroneamente para designar epilepsia, refere-se apenas a contrações musculares involuntárias, súbitas e intensas, que freqüentemente acompanham as crises epiléticas. O quadro clínico das epilepsias é bastante variado (TAB. 1)¹⁸. De uma forma geral, consideram-se epiléticos os pacientes que apresentam perdas de consciência acompanhadas por convulsões. Além destes sintomas, as perdas de tônus postural (quedas), amnésias e estados de confusão mental também podem estar presentes nas crises epiléticas. No entanto, como pode-se perceber pela classificação internacional das crises epiléticas¹⁸, nem todos os ataques acompanham-se por convulsões, perdas de consciência ou perdas de tônus postural. As epilepsias do tipo “pequeno mal”, ou “ausências” geralmente não se acompanham por perdas de tônus postural. As epilepsias “acinéticas” usualmente não apresentam convulsões e as “epilepsias parciais simples” podem não apresentar perdas de consciência. Por outro lado, as síncope também podem acompanhar-se por convulsões, amnésia, quedas, confusão mental e desta forma simular crises epiléticas. Portanto, o diagnóstico diferencial entre síncope e epilepsias é freqüentemente difícil e pode gerar diagnósticos duvidosos. Vários autores estudaram a possibilidade de confusões diagnósticas entre estas 2 síndromes. Zaidi et al.¹⁹ aplicaram uma propedêutica convencional para síncope em 74 pacientes previamente diagnosticados

como epiléticos, 36 dos quais em uso de anticonvulsivantes. Os autores encontraram diagnósticos alternativos de síncope em 31 pacientes (41.9%), incluindo em 13 (36.1%) dos 36 que usavam anticonvulsivantes. Eles concluíram que uma avaliação cardiológica específica para síncope pode mudar diagnósticos prévios de epilepsia e deve ser considerada em pacientes com perdas de consciência e convulsões. Os diagnósticos mais encontrados foram as síndromes neuromediadas (diagnosticadas nos testes de inclinação), a hipersensibilidade de seios carotídeos (identificada através de massagens de seios carotídeos) e as bradiarritmias com pausas prolongadas (detectadas por monitores implantáveis). Smith et al.²⁰ encontraram diagnósticos alternativos de síncope em 26 % de um total de 184 pacientes de clínicas de epilepsia que estavam em uso de anticonvulsivantes. Um grupo de 92 pacientes considerados refratários apresentou 13% de diagnósticos equivocados. Os diagnósticos clínicos alternativos mais frequentes foram as síncope e os ataques pseudoepiléticos de origem psicogênica. Segundo os autores, as maiores causas de erros diagnósticos foram a história clínica incompleta e falhas na interpretação do EEG. Este estudo incluiu pacientes com EEG's alterados, mas não fez menção à proporção de pacientes com atividade epileptiforme. Os autores também não realizaram uma propedêutica específica para exclusão de síncope. Este diagnóstico foi excluído através da história clínica e exame neurológico. Sander et al.²¹, em um estudo comunitário, mostraram que 49 pacientes (23%), de um total de 214 com diagnóstico de epilepsia primária, também apresentavam diagnósticos equivocados, enquanto outros 26 (12%) tiveram diagnósticos incertos. Razvi et al.²² avaliaram os resultados de testes de inclinação em pacientes provenientes de clínicas de epilepsia. Testes positivos para síncope vasovagal foram detectados em 27 de 45 pacientes (60%) em uso de anticonvulsivantes e em 12 de 19 pacientes (63%) com suspeitas diagnósticas de epilepsia. Wayne et al.²³ relataram a presença de 26 pacientes

(5,1%) com convulsões em uma série de 510 pacientes com diagnósticos de síncope. Grubb et al.²⁴ aplicaram testes de inclinação potencializados com isoproterenól a 15 pacientes com convulsões refratárias a anticonvulsivantes. Todos os pacientes apresentavam pelo menos 3 EEG's normais, ressonância magnética do encéfalo normal e constatação de perda de tônus postural em pelo menos 1 ocasião. Os testes de inclinação basais demonstraram síncope vasovagais em 6 pacientes (40%) e os sensibilizados com isoproterenól em 4 (27%), perfazendo um total de 67% de exames positivos e com reprodução das convulsões. Os autores denominaram o quadro clínico de síncope associado a convulsão como “síncope convulsiva”. Os testes de inclinação foram repetidos em 5 pacientes cujos exames haviam sido positivos. Todos eles foram monitorados com o EEG. Durante as convulsões os exames mostraram alentecimento difuso das ondas cerebrais, o que não é típico de epilepsia. Os autores concluíram que o teste de inclinação é uma importante ferramenta para o diagnóstico diferencial entre epilepsias e síncope associadas a convulsões. Nestes estudos, os diagnósticos cardiovasculares foram os mais comuns, especialmente as síncope reflexas, do tipo neurocardiogênicas (vasovagais) e por hipersensibilidade de seio carotídeo. Estas síncope podem acompanhar-se de convulsões e levarem ao diagnóstico errôneo de epilepsia.

Para tornar o problema ainda mais complexo, as condições ideais para uma propedêutica “padrão-ouro”²⁵, tanto para o diagnóstico das síncope quanto das epilepsias, não encontram-se usualmente disponíveis na prática clínica. O EEG é, sem dúvida, o exame mais importante para a confirmação diagnóstica das epilepsias, mas é importante ressaltarmos as suas limitações. A epilepsia é diagnosticada em bases clínicas, com apoio do EEG e da videoeletroencefalografia de 24 horas. Um EEG negativo não exclui a epilepsia pois a sua sensibilidade é limitada. Hofnagels et al.²⁶,

por exemplo, encontraram uma sensibilidade de 40% e uma especificidade de 95% para o EEG no período interictal. O achado de atividade epileptiforme dobrou a possibilidade de epilepsia e a sua ausência manteve a probabilidade inalterada. Van Donselaar et al.²⁷ encontraram uma sensibilidade de 48% em EEG's interictais feitos após leve privação do sono, em pacientes após um primeiro de ataque de convulsão. O valor preditivo para a recorrência das crises foi de 83% para descargas epileptiformes, 41% para anormalidades não epiléticas e 12% para exames normais. Degen²⁸ detectou uma sensibilidade de 63% para descargas epileptiformes em pacientes epiléticos após privação do sono. Schreiner et al.²⁹ encontraram uma sensibilidade maior (70,7%) para pacientes após a primeira convulsão. Nos pacientes com EEG's basais negativos, o exame após privação do sono conseguiu detectar alterações epiléticas em 48% dos casos. O risco relativo para a recorrência dos sintomas foi de 4,5 (IC 95% 1,8 a 11,3 – p = 0,001). No estudo de Doppelbauer et al.³⁰, a sensibilidade de 77% para atividade epileptiforme no período entre as crises somente foi alcançada após a realização de pelo menos 5 EEG's. Destes dados, pode-se concluir que EEG's negativos não excluem epilepsias. Assim, muitos pacientes podem ser considerados epiléticos mesmo com exames normais ou com achados inespecíficos. O diagnóstico leva em conta relatos clínicos de abalos mioclônicos e rigidez muscular que podem acompanhar episódios de perdas de consciência. Aqueles pacientes com convulsões e com descargas epileptiformes ao EEG têm alta probabilidade de realmente serem epiléticos, pois o exame tem boa especificidade e valor preditivo positivo.

Portanto, podemos perceber que a perda transitória de consciência devido a redução crítica do fluxo sanguíneo cerebral define a síncope, enquanto aquela provocada por descarga neuronal excessiva determina a epilepsia. No entanto, perdas de consciência também podem ser geradas por outras causas, como traumas encefálicos,

acidentes vasculares cerebrais, comas metabólicos, intoxicações e distúrbios psiquiátricos. Desta forma, a força-tarefa da sociedade europeia de cardiologia, em suas diretrizes para síncope³¹, aconselha o uso do termo genérico “perdas transitórias de consciência” quando a causa não está definida.

3.7 RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

As conseqüências de um diagnóstico equivocado de epilepsia em pacientes com síncope são várias. A primeira é a possibilidade de não se detectar doenças cardiológicas graves. As síncope podem estar associadas a cardiopatias estruturais adquiridas ou congênitas ou a alterações genéticas causadoras de arritmias potencialmente fatais e morte súbita. As principais causas cardiológicas relacionadas a síncope e morte súbita são estenose aórtica grave³², taquicardia ventricular associada a cardiopatia estrutural³³, bradiarritmias³⁴, dissecção de aorta³⁵, embolia pulmonar³⁶, síndrome de QT longo congênito e adquirido³⁷, síndrome de Brugada³⁸, cardiomiopatia hipertrófica³⁹, displasia arritmogênica do ventrículo direito⁴⁰, cardiopatia chagásica⁴¹, cardiopatias congênitas complexas⁴², taquicardia ventricular catecolaminérgica⁴³, síndrome de Wolf Parkinson White⁴⁴ e bloqueio atrioventricular total congênito³⁴. Além do mais, as síncope podem ter um impacto importante na qualidade de vida do paciente. Cerca de 76% dos pacientes apresentam alguma restrição em suas atividades habituais, 64% restringem a condução de automóveis e 39% alteram as suas atividades profissionais⁴⁵. Cerca de 73% dos pacientes com síncope desenvolvem depressão e / ou ansiedade, principalmente se não for definida uma causa^(46,47). Neste sentido, é notório que a simples descoberta de uma síndrome vasovagal como causa das perdas de consciência é, por si só, o tratamento do paciente. A constatação deste diagnóstico e a orientação quanto ao bom prognóstico levam à redução e, eventualmente, à eliminação

total das perdas de consciência em grande número de pacientes. Outra importante questão é a dos traumas, que ocorrem em cerca de 17 a 35% dos pacientes^(48,49). Podem ocorrer traumatismos menores em 10 a 29%, fraturas em 5 a 7% (principalmente em idosos) e acidentes de trânsito em 1 a 5% dos pacientes^(50,51). Aproximadamente 10% das quedas em idosos também são devidas a esta síndrome⁵, sendo que 20% da população acima de 65 anos apresenta relatos de quedas. Outro aspecto relevante refere-se aos custos da propedêutica. Aproximadamente 1 milhão de pessoas são avaliadas para síncope nos Estados Unidos da América. Cerca de 3 a 5% das consultas em serviços de emergência são devidas a síncope, sendo que 35% destes pacientes são internados^(53,54). As principais causas de síncope³¹ estão enumeradas na tabela 2.

Outros efeitos de um diagnóstico equivocado de epilepsia são a refratariedade ao tratamento, a exposição desnecessária a anticonvulsivantes e seus efeitos adversos, o estigma psicológico da doença epiléptica e, até mesmo, eventos cardiovasculares graves e morte súbita. Linzer et al.⁵⁵ levantaram a possibilidade de condições clínicas cardiovasculares graves serem responsáveis, em parte, pelas taxas elevadas de morte súbita em epiléticos. Foram estudados 12 pacientes com diagnósticos de epilepsia, 11 dos quais em uso de anticonvulsivantes. Todos eram considerados refratários ao tratamento. Diagnósticos de síncope arrítmicas ou neurocardiogênicas foram realizados em todos os pacientes. Os autores relatam a observação de vários pacientes recuperados de aparentes paradas cardíacas em que as únicas alterações encontradas foram testes de inclinação repetidamente positivos e com assistolias prolongadas. Neste estudo, foram identificados 4 pacientes com “torsades des pointes”, um tipo de taquicardia ventricular polimórfica grave e com risco de morte súbita.

Uma possível razão para confusão diagnóstica entre as 2 condições clínicas refere-se à história natural de pelo menos algumas das causas de síncope. Sabe-se, por

exemplo, que as síncopes vasovagais têm bom prognóstico e podem desaparecer espontaneamente. Baron-Esquivias et al.⁵⁶ avaliaram o prognóstico de longo prazo das síncopes vasovagais em 334 pacientes sem tratamento, num seguimento de 30 ± 21 meses. Não houve nenhuma morte e 70% dos pacientes não apresentaram recorrências. Portanto, é possível que pacientes com quadros convulsivos de origem vasovagal em tratamento com anticonvulsivantes não tenham recorrências e sejam, erroneamente, considerados como sucesso terapêutico. Além disto, existem alguns estudos não controlados^(57,58) que mostram um possível benefício do clonazepan, tanto na síndrome vasovagal como em alguns tipos de epilepsia. Kadri et al.⁵⁷ trataram com clonazepan 35 pacientes com síncopes vasovagais refratárias a várias medidas terapêuticas. Foi obtida melhora significativa em 89% dos casos, indicando que esta medicação pode melhorar os sintomas tanto das síndromes vasovagais quanto de algumas formas de epilepsia. Outros estudos^(59,60,61,62) controlados não conseguiram demonstrar a superioridade de vários medicamentos em relação aos placebos nas síndromes neuromediadas. Estes dados sugerem que estas opções farmacológicas possam atuar como placebos nas síndromes vasovagais.

Outro resultado negativo de um diagnóstico equivocado é o impacto emocional de uma doença profundamente estigmatizante. A epilepsia está relacionada a desordens psiquiátricas em 19 a 62% dos pacientes. Destaca-se, particularmente, a depressão, presente em um estudo em 18,5% dos casos⁶³. Estas desordens podem estar ligadas diretamente ao distúrbio neurológico em si, mas também sofrem influência significativa do estigma da doença. Johnson et al.⁶⁴ mostraram a relação entre a depressão e ansiedade com a piora dos escores de qualidade de vida em epiléticos. A frequência e cronicidade das crises de convulsões estiveram relacionadas a maiores graus de ansiedade, depressão e impacto na qualidade de vida. Outros estudos^(65,66) também

sugerem que desordens do humor, especialmente a depressão, são até mais frequentes na epilepsia do que em outras doenças crônicas. Curiosamente, pode-se destacar a história do famoso escritor inglês Graham Greene⁶⁷, cujos pais receberam por meio de um famoso neurologista da época (1920), o diagnóstico de que seu filho era portador de epilepsia. Inicialmente, o diagnóstico foi omitido ao filho. Quando Greene finalmente veio a saber da doença, ele confessa ter considerado seriamente a possibilidade de suicídio. Anos mais tarde, o diagnóstico não foi confirmado. Portanto, o diagnóstico correto pode evitar sofrimentos desnecessários.

Outra grave consequência poderia advir da possibilidade de não se detectar uma causa cardiológica com risco de morte súbita. De fato, a morte súbita é um problema real na epilepsia. No Reino Unido, por exemplo, estima-se que ocorram cerca de 1000 mortes de epiléticos por ano, sendo aproximadamente a metade delas súbitas e inesperadas⁶⁸. Segundo estudo de Walczak et al.⁶⁹, em acompanhamento mensal de 4578 epiléticos, 18% das mortes foram súbitas e a incidência foi de 1,21 / 1000 pacientes / ano. Os fatores de risco relacionados foram a presença de convulsões tônico-clônicas generalizadas, o uso de mais de 2 drogas anticonvulsivantes e coeficiente de inteligência (QI) < 70. Alguns estudos de necropsia^(70,71) feitos em epiléticos vítimas de mortes súbitas não revelaram alterações estruturais neurológicas. Estes trabalhos evidenciaram ausência de vestígios toxicológicos da droga anticonvulsivante prescrita na maioria dos pacientes, o que revela não aderência ao tratamento. Outros estudos^(72,73) baseados em poucos casos testemunhados sugerem que consequências diretas da convulsão como a apnéia e o edema pulmonar poderiam estar relacionados em alguns casos. Reeves et al.⁷⁴ levantam a hipótese de que a descarga epilética provoque bradiarritmias graves com conseqüente choque cardiogênico. Foram analisadas monitorizações ambulatoriais simultâneas de EEG e ECG de 23 pacientes nos quais as

convulsões antecederam bradiarritmias graves. Este achado foi denominado de “síndrome da bradicardia ictal”. A epilepsia do lobo temporal foi responsável por 20 destes 23 casos. O tratamento foi realizado com o uso de anticonvulsivantes e marcapassos cardíacos, sendo estes últimos, segundo os autores, para minimizar o risco de morte súbita. Outro estudo interessante de bradiarritmias cardíacas relacionadas a epilepsia foi o de Rugg-Gunn et al.⁷⁵. Os autores acompanharam a evolução de 20 pacientes epiléticos com monitores de eventos eletrocardiográficos implantáveis (subcutâneos) com capacidade de monitoração por períodos de até 18 meses. Foram extraídos registros eletrocardiográficos durante 377 episódios de convulsões. A bradicardia ictal ocorreu em 8 convulsões (2,1% das crises) em 7 pacientes, sendo que 4 destes (21%) apresentaram bradicardias graves e potencialmente letais. Estes pacientes foram tratados com marcapassos cardíacos. Os autores concluíram que assistolias graves podem ser possíveis causas de morte súbita na epilepsia. Neste estudo, porém, como a monitorização é puramente eletrocardiográfica, não se pode estabelecer o que ocorreu primeiro, se a convulsão ou a bradiarritmia. Da mesma forma que Linzer et al.⁵⁵ e Grubb et al.²⁴ descreveram graves arritmias cardíacas antecedendo crises convulsivas, o inverso também pode ocorrer, ou seja, a própria crise epilética pode anteceder ou causar uma bradiarritmia ou assistolia grave, que, por si só, poderiam causar síncope ou agravar um estado de perda de consciência. Kouakam C.⁷⁶ et al. descreveram 8 pacientes com perdas de consciência e convulsões em que a videoeletroencefalografia mostrou descargas epileptiformes antecedendo assistolias prolongadas, que variaram de 12 a 30 segundos. Este quadro foi definido pelos autores como “epilepsia arritmogênica”. Dos 8 pacientes, 6 foram tratados com anticonvulsivantes, mas 2 deles foram submetidos a implante de marcapassos cardíacos.

Estes estudos ilustram a complexidade das relações entre síncope, convulsões e os sistemas cardiovascular e nervoso central.

Outra questão que se levanta é a razão pela qual somente uma minoria de pacientes com síncope apresente convulsões. Passman et al.⁷⁷, em parte, respondem a esta indagação em pacientes com síncope neurocardiogênicas (vasovagais). Eles se reportaram a 694 testes de inclinação, estudando 222 deles que foram positivos. Sintomas neurológicos foram encontrados em 21 pacientes (9,5%), sendo convulsões tônico-clônicas em 11 (5%), convulsões focais em 7 (3%), disartria ou afasia em 2 e sintomas de epilepsia de lobo temporal em 1. Os autores verificaram que, durante a positivação do teste, a hipotensão arterial ($P = 0,04$), as bradicardias ($P < 0,01$) e assistolias ($P = 0,03$) foram mais acentuadas nos pacientes com convulsões tônico-clônicas e sintomas neurológicos do que naqueles sem estes sintomas. Eles levantaram a hipótese de que uma redução mais acentuada do fluxo sanguíneo cerebral poderia explicar uma maior propensão para a ocorrência de convulsões durante as reações vasovagais. De fato, convulsões são relativamente comuns nas síncope neurocardiogênicas, onde não apenas ocorrem bradicardias, assistolias e hipotensão arterial, mas também vasoconstrição cerebral concomitante, o que compromete enormemente o fluxo sanguíneo cerebral. Estudos com Doppler transcraniano demonstram este comportamento paradoxal da circulação cerebral durante a reação vasovagal⁷⁸. Quando seria de se esperar uma vasodilatação arterial cerebral compensatória, como ocorre na hipotensão ortostática, ocorre o contrário, ou seja, vasoconstrição. Este fato ajuda-nos a diferenciar, no teste de inclinação, pacientes com hipotensão arterial ortostática e pacientes com síncope vasovagal. Nos primeiros, percebe-se usualmente uma maior tolerância à queda da pressão, sendo a tontura e a eventual perda de consciência mais graduais. Na reação vasovagal a tolerância é menor,

a perda de consciência é mais rápida e pode até mesmo anteceder uma queda mais acentuada da pressão arterial. Estes fatos sugerem que a vasoconstrição cerebrovascular possa anteceder a hipotensão sistêmica. Dan et al.⁷⁹, em um elegante estudo, compararam as alterações hemodinâmicas sistêmicas e cerebrovasculares em 8 pacientes com testes de inclinação positivos versus 7 pacientes com testes negativos. Nos exames positivos, os sintomas prodrômicos como tontura, diaforese, mal estar e / ou náuseas antecederam a hipotensão arterial sistêmica em uma média de 155 segundos. No doppler transcraniano, as alterações relacionadas à vasoconstrição arterial cerebral antecederam a hipotensão sistêmica em 67 segundos em média. Nos exames negativos, o doppler transcraniano não mostrou alterações do fluxo sanguíneo cerebral. Além do mais, na síncope vasovagal raramente ocorre perda de consciência sem hipotensão arterial ou bradicardia. Nestes casos, o diagnóstico só pode ser confirmado em testes de inclinação que utilizam a monitoração com doppler transcraniano. Este método demonstra a queda do fluxo sanguíneo cerebral no momento da síncope, enquanto a pressão arterial sistêmica mantém-se normal. Grubb et al.⁸⁰ descreveram 5 pacientes que apresentaram síncope no teste de inclinação sem hipotensão arterial sistêmica. O doppler transcraniano mostrou aumento da resistência arterial cerebral concomitante com a perda de consciência. Os autores denominaram este evento como “síncope cerebral”.

Outro aspecto relevante é que o mesmo paciente pode apresentar perdas de consciência com convulsões em algumas ocasiões e síncope simples em outras. Estudos de reprodutibilidade dos testes de inclinação podem fornecer explicações para este fato. Quando se repetem testes de inclinação positivos verifica-se uma boa reprodutibilidade. No entanto, as formas e intensidades das respostas vasovagais não têm boa reprodutibilidade, ou seja, elas variam de exame para exame. O mesmo

paciente pode apresentar uma forma cardioinibitória grave num dia e em outro uma forma vasodepressora ou mista de ocorrência mais gradual e menos acentuada⁸¹. Este fato poderia explicar a ocorrência de síncope convulsivas em determinados momentos e síncope simples em outros, pois o grau de hipofluxo cerebral poderia variar de um evento para o outro. O inverso também pode ocorrer, ou seja, uma convulsão provocada por epilepsia pode ser erroneamente confundida com síncope. Epilepsias acinéticas¹⁶, por exemplo, caracterizam-se por perda abrupta da consciência, quedas ao solo (muitas vezes violentas e com traumas), rápida recuperação da consciência e ausência de confusão pós comicial. Este quadro lembra uma síncope verdadeira, mas pode ser precedido por abalos mioclônicos e o EEG é usualmente bastante alterado, com descargas epileptiformes multifocais ou generalizadas. Um estudo sobre as causas de síncope em 510 casos²³ estimou o diagnóstico de epilepsia em 26 pacientes (5,1%). Nesta série, o diagnóstico mais freqüente foi a síncope neurocardiogênica, em 298 casos (58%). Dados do estudo de Framingham¹ revelam que, de 727 pacientes com diagnóstico de síncope, 4,9% apresentavam convulsões verdadeiras. Hofnagels et al.⁸² observaram que apenas 31% dos médicos avaliando pacientes com perdas de consciência puderam concordar se a epilepsia era ou não a causa dos sintomas. A dificuldade diagnóstica pode ser mais acentuada se as convulsões são atípicas ou não testemunhadas.

Outra situação possível que dificulta a abordagem das perdas de consciência com convulsões, é aquela em que pacientes com síncope vasovagais verdadeiras podem ser erroneamente considerados como epiléticos se o EEG interictal mostrar alterações sugestivas de epilepsia. É o que demonstra Donfrancesco R et al.⁸³ em relato de 4 pacientes de uma clínica neurológica que apresentavam desmaios, quedas e EEG's interictais com alterações sugestivas de epilepsia. Estes pacientes eram considerados

epilépticos. No entanto, os testes de inclinação reproduziram as síncope espontâneas, que foram acompanhadas por reações vasovagais típicas nas 3 formas habituais (vasodepressora, cardioinibitória e mista). Eiris-Puñal et al.⁸⁴ realizaram testes de inclinação em 9 crianças e adolescentes com diagnósticos de epilepsia, EEG's interictais com alterações epileptiformes e em uso de anticonvulsivantes. Eles foram selecionados devido a pródromes sugestivos de síncope. Todos os testes foram positivos para síncope vasovagal. Sabe-se que raramente EEG's podem apresentar descargas epileptiformes em pacientes não epiléticos. Estudos de triagem em aeronautas costumam utilizar EEG's para identificar candidatos a pilotos que poderiam tornar-se epiléticos. Em alguns países, os candidatos com EEG's alterados podem inclusive ser excluídos da aviação por receio de epilepsia no futuro. No entanto, o valor preditivo para a ocorrência futura de epilepsia é muito baixo em pacientes assintomáticos. Gregory et al.⁸⁵ avaliaram EEG's de 13658 homens saudáveis. Descargas epileptiformes inequívocas foram encontradas em 69 pacientes (0,5%). Destes, 43 foram seguidos por um período de 5 a 29 anos, sendo que apenas 1 paciente (2%) desenvolveu epilepsia. Portanto, é possível que pacientes com síncope verdadeiras apresentem EEG's alterados e possam ser erroneamente considerados como epiléticos. Esta situação é mais provável em pacientes idosos. Hughes et al.⁸⁶ compararam EEG's de 166 epiléticos versus 122 pacientes com síncope, todos idosos. Descargas epileptiformes foram encontradas em 93% dos epiléticos e em 49% dos pacientes com síncope. O fato de quase 50% dos idosos com síncope apresentarem alterações eletroencefalográficas sugestivas de epilepsia demonstra uma relação complexa entre mecanismos cerebrais e cardíacos. Os autores levantam a hipótese de que a atividade epileptiforme em idosos com síncope pode ser levemente epileptogênica e, associada a

mecanismos cardiovasculares adicionais, poderia gerar ataques de perdas de consciência.

3.8 DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA ENTRE SÍNCOPE E EPILEPSIA

A avaliação “padrão-ouro” para o diagnóstico diferencial das perdas transitórias de consciência acompanhadas por convulsões requer a monitoração simultânea do EEG, eletrocardiograma (ECG), pressão arterial sistêmica e Doppler de fluxo transcraniano exatamente no momento das crises. O padrão típico do EEG correspondente a hipoperfusão sanguínea cerebral⁸⁷ mostra alentecimento progressivo das ondas cerebrais até a faixa θ , seguido por curtas salvas de ondas δ superimpostas às ondas lentas. Se a hipoperfusão persiste, o EEG vai-se aplanando. Este aspecto é bastante distinto do que ocorre nas crises epiléticas verdadeiras, em que o EEG mostra atividade rítmica difusa ou localizada, usualmente de contornos agudos e pontiagudos. Estudos de modelos animais⁸⁸ sugerem que as ondas lentas cerebrais associadas a hipoperfusão sanguínea cerebral são devidas a inativação de regiões sensíveis à hipóxia do diencéfalo e mesencéfalo. Esta inativação liberaria a atividade elétrica da formação reticular bulbopontina, que é relativamente resistente à anóxia. Desta forma, a atividade mioelétrica surgiria como consequência da descarga de neurônios motores excitatórios da formação reticular bulbopontina, uma vez que a hipóxia removeria as influências inibitórias das estruturas corticais. Assim, as perdas de consciência e convulsões que ocorrem com pressões arteriais sistêmicas normais, ausência de arritmias, fluxo sanguíneo cerebral ao Doppler transcraniano normal e com presença de atividade epileptiforme ao EEG configuram o ataque epilético verdadeiro. As crises convulsivas que são antecedidas por arritmias graves e/ou hipotensão arterial sistêmica, queda do fluxo sanguíneo ao Doppler e alentecimento progressivo das ondas cerebrais ao EEG definem um quadro de síncope.

No entanto, como esta abordagem propedêutica não é disponível na prática clínica usual, é necessário que a distinção entre as 2 síndromes seja feita em bases clínicas e com exames mais simples. A história clínica (TAB. 3 e 4) pode dar importantes informações que ajudam a diferenciar síncope de epilepsias⁸⁹. Sheldon et al.⁹⁰ aplicaram um questionário anamnético de 118 itens a 539 pacientes com causas estabelecidas de perdas de consciência. Foram estudados 102 pacientes com epilepsia (50 epilepsias parciais complexas e 52 epilepsias generalizadas primárias) e 437 com síncope (267 com quadros vasovagais, 90 com taquicardias ventriculares e 80 com outras arritmias, tais como bloqueios atrioventriculares e taquicardias supraventriculares). Eles desenvolveram um escore de pontos para a diferenciação das 2 condições clínicas. Os sintomas que tiveram maior e menor poder preditivo para epilepsia encontram-se na tabela 4.

3.9 CONCLUSÕES

Perdas de consciência transitórias associadas a convulsões são, usualmente, consideradas diagnósticas de epilepsia, a despeito do resultado do EEG. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de síncope no diagnóstico diferencial, principalmente em casos atípicos para o neurologista, refratários ao tratamento anticonvulsivante, com sintomas prodrômicos sugestivos de causas cardíológicas (palpitações, sudorese, náuseas, pré-síncope, precordialgia etc.), sem auras típicas, com EEG's normais ou com alterações inespecíficas e com histórias de cardiopatia estrutural ou de morte súbita entre familiares. Em todos estes casos, sugere-se uma avaliação cardíológica especificamente direcionada para o diagnóstico de síncope.

3.10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-85.
- 2) Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham study. *Stroke* 1985;16(4):626-629.
- 3) Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990;69:160-175.
- 4) Manolis AS, Linzer M, Salem D, Estes NA III. Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med* 1990;112:850-863.
- 5) Schaal SF, Nelson SD, Boudoulas H, Lewis RP. Syncope. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:205-264.
- 6) Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncopes. *Am J Med* 1987;83:700-708.
- 7) Day SC, Cook EF, Funkenstein H, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
- 8) Silverstein, MD, Singer DE, Mulley A, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982;248:1185-1189.
- 9) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316(9):493-498.
- 10) Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-253.

- 11) Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin América: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005;66(1-3):63-74. Review.
- 12) Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2.052.922 and age-specific fertility rates in women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970-1973.
- 13) Holatchev VN. Epidemiology of epilepsy: recent achievements and future. *Folia Med (Plodiv)* 2000;42(2):17-22.
- 14) Lhatoo SD, Sander JW. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 (suppl 11):36-39.
- 15) Tomson T, Walczak T, Sillampaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 (suppl 11):54-61.
- 16) Olshansky B. Syncope: Overview and approach to management. In: Grubb BP and Olshansky B, eds. *Syncope – Mechanisms and Management*. Blackwell Futura, 2005:1-46.
- 17) Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997:313-380.
- 18) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489,1981.
- 19) Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy. Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-184.
- 20) Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med* 1999;92:15-23.

- 21) Sander JW, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. *BMJ* 1997;314:198-199.
- 22) Razvi SS, Pascual J, Smith PE. Tilt table testing in patients referred from an epilepsy clinic. *Seizure* 2003;12(5):295-299.
- 23) Wayne HH. Syncope: Physiological considerations and an analysis of the clinical characteristics in 510 patients. *Am J Med* 1961;30:418-438.
- 24) Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head up tilt testing. *Ann Int Med* 1991;115:871-876.
- 25) Olaf Hedrich, Link MS, Homoud MK, Mark Estes III NA. Syncope in the athlete. In Grubb BP and Olshansky B, eds. *Syncope – Mechanisms and Management*. 2nd edition. Malden, Massachusetts, USA. Blackwell future, 2005:287-300.
- 26) Hofnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Roos RA, van Dijk JG, Kamphuisen HA. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1991;54:953-956.
- 27) Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol*. 1992 Mar;49(3):231 – 7.
- 28) Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEG after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49(5-6):577-584.
- 29) Schreimer A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003;34(3):140-144.

- 30) Doppelbauer A, Zeitlhofer J, Zifko U, Baumgartner C, Mayr N, Deecke L.
Occurrence of epileptiform activity in routine EEG of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1993;87:345-352.
- 31) Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. For The task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – Update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
- 32) Jeffrey M. Isner. Aortic Valve Stenosis. In: Muayed Al Zaibag and Carlos M.G.Duran (ed). *Valvular Heart Disease*. Marcel Dekker, Inc., New York, NY. 1994:261-297.
- 33) Meissner MD, Lessmeier TJ, Steinman RT, Lehmann MH. Hemodynamically Tolerated Sustained Ventricular Tachycardia: Clinical Features and Risk of Sudden Cardiac Death During Follow up. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). *Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management*. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:496-512.
- 34) Stephen remole, Ronnel Hansen, David G. Bendit. Mechanisms of bradiarrhythmic Sudden Death. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). *Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management*. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:407-415.
- 35) Lee C, Chang WT, Fang CC, Tsai IL, Chen WJ. Sudden death caused by dissecting thoracic aortic aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Resuscitation* 2004;63(1):93-6.
- 36) Srigley JA, Pollanen MS. Sudden death with clinically undiagnosed pulmonary hypertension. *J Clin Forensic Med* 2005;12(5):264-7.

- 37) Arthur J. Moss. Sudden Cardiac Death in the Long QT Syndrome. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:209-214.
- 38) Josep Brugada, Pedro Brugada, Ramon Brugada. Other Genetic Disorders and Primary arrhythmias: The Brugada Syndrome. In: Ali Oto and Günter Breithardt (eds.): Myocardial Repolarization-From Gene to Bedside. Futura Publishing Company, Inc. Armonk, New York, 2001:269-277.
- 39) Kelley P. Anderson. Mechanisms of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:163-189.
- 40) Guy Fontaine, Fabrice Fontaliran, Toru Iwa, Philippe Aouote, Lisa Naditch, Gilles Lascault, Joelci Tonet, Robert Frank. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: Definition and Mechanism of sudden Death. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:226-237.
- 41) Leite L.R., Fenelon G., Paes AT., de Paola A.A. The Impact of Syncope During Clinical Presentation of Sustained Ventricular Tachycardia on Total and Cardiac Mortality in Patients with Chronic Chagasic Heart Disease. Arq. Bras. Cardiol 2001;77 (5):439-52.
- 42) Arnold L. Fenrich, Susan W. Denfield, Arthur Garson. Sudden Death in Children. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.).

Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:258-273.

- 43) Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum et al. Autosomal Recessive Catecholamine or Exercise Induced Polymorphic Ventricular Tachycardia: Clinical Features and Assignment of the Disease Gene to Chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001, 12;103 (23):2822-27.
- 44) Wee Siong teo, George J Klein, Raymond Yee, James Leitch. Sudden Cardiac Death in the Wolff-Parkinson-White Syndrome. In: Masood Akhtar, Robert J. Myerburg, Jeremy N. Ruskin (eds.). *Sudden Cardiac Death – Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management*. Williams & Wilkins. Malvern, PA, 1994:215-225.
- 45) Linzer M, Gold DT, Pontinen M, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1037-1043.
- 46) Linzer M, Gold DT, Pontinen M, et al. Recurrent syncope as a chronic disease. *J Gen Intern Med*. 1994;9:181-186.
- 47) Linzer M, Varia I, Pontinen M, et al. Medically unexplained syncope: Relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 1992;92 (1A):18S-25S.
- 48) Day SC, Cook EF, Funkenstein H, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
- 49) Kapoor W N. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990;69:160-175.
- 50) Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, et al. A prospective evaluation and follow up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983;309:197-308.
- 51) Eagle KA, Black HR, Cook EF, et al. Evaluation of prognostic classifications for patients with syncope. *Am J Med* 1985;79:455-460.

- 52) Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, et al. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age ageing* 1981;10:264-270.
- 53) Kapoor WN, Karpf M, Maher Y, et al. Syncope of unknown origin: The need for more cost-effective approach to its diagnostic evaluation. *JAMA* 1982;247:2687-2691.
- 54) Kapoor WN. How do you evaluate the patient with syncope ? *Cardiovasc Med* 1985; 10:51-54.
- 55) Linzer M, Grubb BP, Ramakrishnan L, Bromfield E, Mark Estes III, NA. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: A cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? *The Am J Med* 1994;96:146-154.
- 56) Baron-Esquivias G, Errazquin F, Pedrote A, Cayuela A, Gomez S, Aguilera A, Campos A, Fernandez M, Valle JI, Redondo M, Fernandez JM, Martinez A, Burgos J, Martinez-Rubio ^a Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *Am Heart J* 2004 May;147(5):883-9.
- 57) Kadri NN, Hee TT, Rovang KS, Mohiuddin SM, Ryan T, Ashrat R, Huebert V, Hilleman DE. Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 Feb;22(2):307-14.
- 58) Bang F, Birket-Smith E, Mikkelsen B. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A clinical long-term follow-up study. *Epilepsia*.1976 Sep;17(3):321-4.
- 59) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J cardiol* 1992;70:339-342.
- 60) Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman L, Killam S. Effects of beta isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;278:536-539.

- 61) Di Girolamo E, Dilorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barsotti A. Effects of different treatments vs. no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1998;43:833-837.
- 62) Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well being. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:499-504.
- 63) Agoub M, El-Kadin M, Chihabeddine KH, Slassi I, Moussaoui D. Depressive disorders among epileptic patients attending a specialised outpatient clinic. *Encephale* 2004 Jan-feb;30(1):40-5.
- 64) Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*.2004 May;45(5):544-50.
- 65) Gilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol*.2005 Apr;18(2):129-33.
- 66) Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities and health behaviors among US adults with seizures: results from the 2002 national health interview survey. *Epilepsia* 2005 Jul;46(7):1133-9.
- 67) Reynolds EH. The impact of epilepsy on Graham Greene. *Epilepsia* 2001;42(8):1091-93.
- 68) Reynolds E. Sudden death in the shadows of epilepsy. Editorial. *BMJ* 2003;326:349-50.
- 69) Walczak TS, Leppick IE, D'Amélio M, Racik J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden

unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001 Feb 27;56(4):519-25.

70) Lhatoo SD, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. *Hong Kong Med J*. 2002 Oct;8(5):354-8.

71) Morentin B, Alcaraz R. Sudden unexpected death in epilepsy in children and adolescent. *Rev Neurol* 2002 Mar 1 – 15;34(5):462-5.

72) Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, Jay GW, Hughes JR. Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia* 1984;25:84-88.

73) Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossack KF. The sudden unexpected death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia* 1992;33:310-16.

74) Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia*. 1996 Oct;37(10):983-7.

75) Rugg-Gun FJ, Simister RJ, Squirrel M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004 Dec 18-31;364(9452):2157-8.

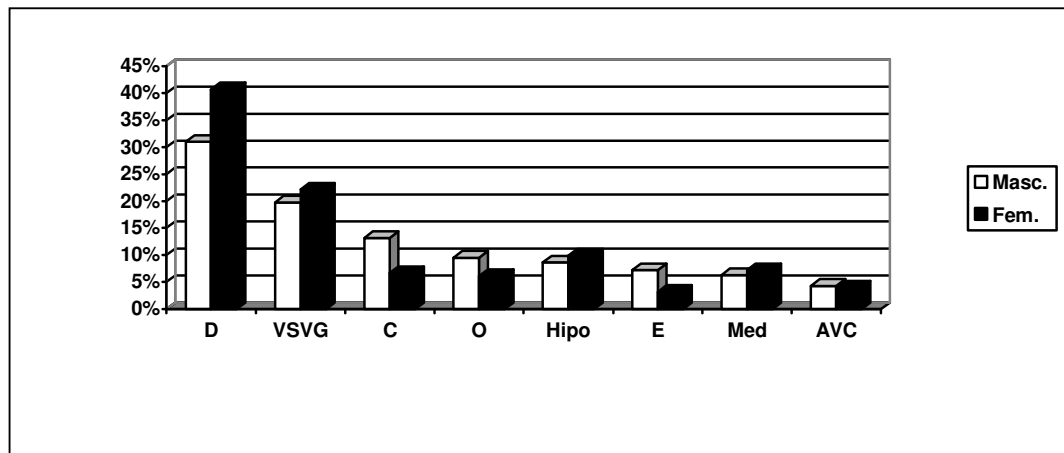
76) Kouakam C., Daems-Monpeurt C., Guédon-Moreau L., Lacroix D., et al. Arrhythmogenic epilepsy: an unusual presentation of recurrent unexplained syncope. *Europace Supplements*, vol. 7 (abstract), June 2005: 114.

77) Passman R, Horvath G, Thomas J et al. Clinical spectrum and prevalence of neurologic events provoked by tilt table testing. *Arch Intern Med* 2003 Sep 8; 163 (16):1945-48.

78) Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head upright tilt-induced vasovagal syncope: A paradoxical and unexpected response. *Circulation* 1991;84:1157-1164.

- 79) Dan D, Hoag JB, Ellenbogen KA, Wood MA, Eckberg DL, Gilligan DM. Cerebral blood flow velocity declines before arterial pressure in patients with orthostatic vasovagal presyncope. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar;39 (6):1039-45.
- 80) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Brewster P, Elliot I, Hahn H. Cerebral syncope: Loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Apr;21 (4Pt 1):652-8.
- 81) Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, et al. Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993;72:469-471.
- 82) Hofnagels WA, Padberg GW, Overweg J, et al. Syncope or seizure? A matter of opinion. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:153-156.
- 83) Donfrancesco R, Dell' uomo A, Piccirillo G. The head-up tilt test and the differential diagnosis between epileptic attacks and syncope. Case report. *Minerva Pediatr*. 2005 Apr;57(2):105-9.
- 84) Eiris-Puñal J, Rodriguez-Núñez A, Fernandez-Martinez N, Fuster M, Castro-Gago M, Martín JM. Usefulness of the Head-Upright Tilt Test for Distinguishing Syncope and Epilepsy in Children. *Epilepsia* 2001;42(6):709-713.
- 85) Gregory RP, Oates T, Meny RT. Electroencephalographic epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993 Jan;86(1):75-7.
- 86) Hughes JR, Zialcita MC. EEG in the elderly: seizures vs syncope. *Clin Electroencephalogr*. 2000 jul;31(3):131-7.

- 87) Gastaut H. Syncopes: generalized anoxic-cerebral seizures. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North Holland, 1974;1:815-835.
- 88) Ward AA Jr. Decerebrate rigidity. J Neurophysiol 1974;10:89-103.
- 89) Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J, et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing syncope from seizure. J Neurol 1991;238:39-43.
- 90) Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Lee ML, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol 2002;46:142-148.



3.11 FIGURAS

Figura 1: Proporção de causas de síncope de acordo com o sexo no estudo de Framingham no período de 1971 a 1998.

Legendas: D = causa desconhecida; VSVG = síncope vasovagal; C = causa cardíaca; O = outras causas; Hipo = hipotensão ortostática; E = epilepsia; Méd = hipotensão medicamentosa; AVC = acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Eixo Y refere-se a porcentagem. Adaptado da ref. 1.

3.12 TABELAS

3.12.1

TABELA 1 - Classificação Internacional das Crises Epiléticas – adaptado da ref. 18

I. Epilepsias generalizadas (bilaterais, simétricas, sem início focal)

A – Tônicas, clônicas, tônico-clônicas (grande mal)

B – Ausências (pequeno mal)

1. Simples (apenas perda de consciência)

2. Complexas (convulsões discretas e movimentos automáticos)

C – Síndrome de Lennox-Gastaut

D – Epilepsia mioclônica juvenil

E – Espasmos infantis (Síndrome de West)

F – Epilepsias acinéticas (atônicas)

II Epilepsias parciais ou focais (inícios focais e localizados)

A – Simples (sem perdas de consciência)

1. Motoras (jacksonianas, epilepsia benigna da infância, epilepsia parcial contínua)

2. Somatosensoriais (olfativas, auditivas, visuais, gustatórias e vertiginosas)

3. Autonômicas

4. Psíquicas

B – Complexas (com distúrbios de consciência)

III Síndromes epiléticas especiais

A – Epilepsias mioclônicas

B – Epilepsias reflexas

C – Desordem convulsiva com afasia adquirida

D – Convulsões febris da infância

E – Convulsões histéricas

Adaptado da referência 18.

3.12.2

TABELA 2 - Causas de síncope

Reflexos neuromediados
Síncope vasovagal
Hipersensibilidade de seio carotídeo
Síncope situacionais (hemorragias, tosse, evacuação, dor visceral, micção, instrumentos de sopro)
Pós exercícios
Pós prandial
Neuralgia do glossofaríngeo
Hipotensão ortostática
Insuficiência autonômica primária
Insuficiência autonômica pura, doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas
Insuficiência autonômica secundária
Diabetes, neuropatia amilóide
Drogas e álcool
Hipovolemia (hemorragia, diarreia, doença de Addison)
Arritmias cardíacas
Doença do nó sinusal
Distúrbios da condução atrioventricular*
Taquicardias supraventriculares
Taquicardias ventriculares sustentadas*
Canalopatias genéticas (síndrome de QT longo congênito, síndrome de Brugada)*
Síndrome de QT longo adquirido (pró-arritmia)*
Taquicardia ventricular catecolaminérgica*
Torsades des pointes (taquicardia ventricular polimórfica)*
Disfunções de marcapassos e desfibriladores*
Doenças cardíacas estruturais
Valvopatias obstrutivas*
Infarto / isquemia aguda do miocárdio*
Cardiomiopatias obstrutivas*
Cardiomiopatias dilatadas*
Mixomas atriais
Dissecção aguda de aorta*
Tamponamento cardíaco*
Embolia pulmonar*
Hipertensão pulmonar

Adaptado da ref. 30

* Causas com risco de morte súbita

3.12.3

TABELA 3: Critérios de história clínica que ajudam a diferenciar síncope de epilepsia

	Favorece epilepsia	Favorece síncope
Achados durante a perda de consciência	Convulsões prolongadas e de início simultâneo c/ a perda de consciência. Convulsões hemilaterais Automatismos Morder a língua Face cianótica	Convulsões < 15 s. e que iniciam-se após a perda de consciência
Sintomas antes do Evento tontu-visual(síncope)	Aura	Náusea, vômito, sudorese, desconforto abdominal, ra e borramento pe neuromediada).
Sintomas após o evento	Confusão prolongada Dor muscular	Curta duração palidez, náusea e vômito (síncope vasovagal)

(adaptado da ref. 87)

3.12.4**TABELA 4 – Evidências clínicas que auxiliam a distinção de epilepsias e síncope**

Evidências a favor de epilepsias	
Cortes na língua	Halucinações prodrômicas
Torções da cabeça	Dor muscular pós-ictal
Sudorese na cama	Confusão mental pós-ictal
Cianose	Cefaléia pós-ictal
Contrações de membros	Alterações prodrômicas do humor
Tremores prodrômicos	Comportamentos anormais
Evidências a favor de síncope	
Pré-síncope	Náuseas prodrômicas
Pré-síncope no calor	Ausência de amnésia
Pré-síncope em punções	Sudorese prodrômica
Pré síncope pós exercícios	Palpitações prodrômicas
Pré-síncope de pé	Insuficiência coronariana
Qualquer pré-síncope	Posição de pé prolongada
Dor precordial	

Adaptado da ref. 74

4 ORIGINAL ARTICLE

Transient Loss of Consciousness, Convulsions and Falls in Patients with Normal or Nonspecific Electroencephalographic Findings: Syncope or Epilepsy? An Analysis of a Series of 49 Consecutive Cases.

4.1 ABSTRACT AND KEYWORDS

Normal electroencephalographs do not rule out epilepsy in patients with seizures.

Purposes To evaluate the proportion of patients referred to neurologists with presumed epilepsy and normal electroencephalograms and who have an alternative cause of syncope. **Methods** This is a cross-sectional study of 49 consecutive patients aged 6-85 years (40.9 ± 24.3) presenting faints, falls, convulsions and normal electroencephalograms, who were referred to neurologists before going to cardiologists. All patients underwent clinical examination, electrocardiography and echocardiography. Tilt tests, 24-h Holters and carotid massages were offered as needed. Electrophysiological studies were performed in patients with cardiomyopathy or severe palpitations. **Results** Anticonvulsants had been prescribed to 31 patients (63.3%). Neurocardiogenic syncope was found in 20 (40.8%) patients, severe cardiac arrhythmias in 6 (12.2%), carotid sinus hypersensitivity in 6 (12.2%), postural hypotension in 3 (6.1%), aortic stenosis in 1 (2.0%), vasovagal syncope plus carotid hypersensitivity in 1 and syncope plus epilepsy in 4. No cause of syncope was found in 14 (28.6%) patients. There were 2 complete atrioventricular blocks, 1 sustained ventricular tachycardia, 1 atrial tachycardia and 2 AV nodal reentrant tachycardias. A presumptive diagnosis of syncope was found in 35 patients (71.4%). Patients on or not on anticonvulsants had 64.5% and 83.3% diagnosis of syncope, respectively (OR=0.20; 95% CI 0.09 - 1.54; p = 0.20). **Conclusions** Potentially lethal arrhythmias and syncopes can be present in this population. The most common diagnoses were neurocardiogenic syncope, severe

arrhythmias and carotid hypersensitivity. A history of use of anticonvulsants did not differentiate syncope from epilepsy.

Keywords: Syncope, convulsion, epilepsy, electroencephalography.

4.2 INTRODUCTION

The diagnosis of syncope can usually be made by taking a detailed history with the patient and or a witness. Its definition is the reference guide for diagnosis. It is defined as an abrupt and transient loss of consciousness associated with loss of postural tone and followed by a rapid, complete and spontaneous recovery¹. It is caused by an abrupt and transient (5 to 20 seconds) interruption of cerebral blood flow. Loss of postural tone is essential for diagnosis of syncope, but not for epilepsy. It means that patients fall (if not supported) and have no neurological sequelae. A longer period of critical reduction of blood flow to the brain would lead to sequelae or sudden death.

Epilepsy is defined as an intermittent derangement of the nervous system due presumably to a sudden, excessive, disorderly discharge of cerebral neurons². This condition may give rise to a sudden disturbance of sensation, loss of consciousness, impairment of psychic function, convulsive movements or some combination thereof.

Convulsions are defined as an intense paroxysm of involuntary muscular contractions². Seizure is a generic term and involves paroxysmal events, such as sudden motor convulsions or disturbances of sensory or psychic function. Convulsions, loss of consciousness and loss of postural tone may be caused either by epilepsy or, less frequently, by syncope. Therefore, both conditions may be misdiagnosed and should be differentiated. Indeed, Wayne³ and Grubb⁴ noticed the possibility of diagnostic confusion between these two syndromes. It may well be possible that patients with syncope be diagnosed as having epilepsy or *vice-versa*. The problem is aggravated by the fact that both conditions have no gold standard laboratory test⁵. The electroencephalography (EEG) is undoubtedly the most important tool for diagnosis of epilepsy, but like any other test, it must be analyzed together with clinical data and has limited sensitivity. The interictal EEG has a sensitivity of approximately 50%. This

figure can rise up to 80-90% with appropriate activating measures^{6,7,8}. Therefore, a normal interictal EEG does not rule out epilepsy and antiepileptic drugs are often prescribed to patients with these clinical characteristics. The consequences of a misdiagnosis of epilepsy are many and include refractoriness to therapy, unnecessary use of anticonvulsant drugs and their adverse effects, the psychological burden of this diagnosis^(9,10,11,12) and even the risk of cardiovascular collapse and sudden death¹³. Indeed, either syncope or epilepsy^(14,15,16,17,18) is related to increased risk of sudden unexpected death. In the case of epilepsy, the reasons remain highly unclear. Linzer et al.¹³ propose the hypothesis that cardiovascular causes could in part contribute to increased sudden death rate in seizure patients. The unnecessary use of anticonvulsants is also another problem. If we consider the fact that many causes of syncopes are self-limited¹⁹ and do not recur (like neurocardiogenic syncope), it is possible that an anticonvulsant will have a false therapeutic effect in a patient with a misdiagnosis of epilepsy. For example, clonazepam, a drug that is advocated for some forms of seizures, is referred as having therapeutic efficacy in patients with recurrent or refractory neuromediated syncopes^(20,21). Hence, these patients may use these drugs unnecessarily for many years. In contrast, patients with true epilepsy can also be diagnosed as having syncope. In fact, data from the Framingham study²² reveal that, in 727 patients evaluated for syncope, seizures were found in 4.9% of cases.

4.3 OBJECTIVES

The main purpose of this study was to evaluate the proportion of patients that seek neurological clinics with convulsions, loss of consciousness, loss of postural tone (falls) and normal or nonspecific EEG findings, which have a presumed cause of syncope. In other words, what is the chance that neurologists, dealing with such patients, have a syncopal case instead of epilepsy? Our secondary objectives were to

evaluate what are the most frequent alternative diagnoses, what are the most useful tests that differentiate syncope from epilepsy and to compare some clinical characteristics of patients with and without diagnostic findings of syncope.

4.4 METHODS

4.4.1 Ethical aspects –

Patients were enrolled without regard to gender, race or ethnic background. The study was approved by the Research Ethics Committees of the *Universidade Federal de Minas Gerais* and *Hospital Felicio Rocho*. A written informed consent was obtained from all patients (or guardians) participating in the study.

4.4.2 Statistical analysis

The software “EPIINFO” version 6 was used to calculate the number of patients to be included. It was taken into account the epidemiological study of Framingham²² that showed a 10-year cumulative incidence of syncope of 6% in the general population and of 10% in patients with cardiomyopathy. The study by Zaidi et al²³ was also considered and estimated the presence of 41% alternative diagnosis of syncope in patients with suspected epilepsy, most of which with normal EEG. Since our study had no control group, our alternative hypothesis was that the study group would have a higher prevalence of syncope than the general population. Therefore, considering a prevalence of 12.5% of syncope in the general population, a 25% expected prevalence in our series of patients, a confidence interval of 95% and an α error of 0.05, a study with 46 patients was designed. The software used for statistical analysis was “Prizm Graphpad” (San Diego - CA – USA). The data are presented as proportions, mean values $\pm$ SD and 95% confidence intervals. Comparisons between proportions were calculated using contingency tables and Fisher’s exact test for tables with two rows and two columns and the chi-square test for tables with more than two rows. Comparisons

between two means were calculated by unpaired t test. Comparisons among three or more means were performed by one-way ANOVA. A two-tailed p value < 0.05 was considered significant.

4.4.3 Patient selection

The study group included men and women with: 1) Ages from 5 to 85 years; 2) Loss of consciousness; 3) Loss of postural tone - patients had to fall on the ground, unless they were seated, lying or were supported by another person; 4) Convulsions, defined as involuntary and paroxysmal muscular contractions (tonic or clonic) during faint; and 5) Normal or nonspecific EEG findings. Also important, patients had to be spontaneously referred to a neurologist before going to a cardiologist. If a particular patient had all these clinical characteristics, but was referred to a cardiologist first, he/she was not included. The exclusion criteria were patients with: 1) EEG with diagnostic findings of epilepsy, since the specificity of the test is high²⁴; 2) Imaging tests of the brain (computed tomographies or magnetic resonance) showing tumors, infarcts, hemorrhage or hydrocephalus; 3) History of previous stroke, transient ischemic attacks or cerebral hemorrhage; 4) Dementia or mental retardation; and 5) Psychiatric disorders.

4.4.4 Study design

It was a cross-sectional study performed at the Medical School of the *Universidade Federal de Minas Gerais* and *Hospital Felicio Rocho*, Belo Horizonte, Brazil. Patients were referred from the neurology department, division of clinical and surgical treatment of epilepsy of *Hospital Felicio Rocho* (22 patients from 100 evaluated in the study period), and from other neurologists (27 patients), including those from the emergency room (3 patients). Recruitment of patients began in September, 2004 and was concluded in March, 2006.

Patients that fulfilled the inclusion and exclusion criteria were invited to participate in the study. After neurological assessment, including a normal or non-diagnostic EEG, they were evaluated for syncope. Patients were assigned to the study only if the EEG was spontaneously required by neurologists because of suspected epilepsy. The syncope assessment was based on the guidelines of the European Society of Cardiology²⁵ and was adapted for the study (FIG. 1). The adjustments included the fact that neurological examination was obligatory and preceded the cardiac evaluation. Another difference was that our study did not include external and implantable loop recorders. All patients underwent a clinical examination, ECG and echocardiography. If a diagnosis of syncope was not achieved at this point, patients were assigned to two groups. Group 1 had normal cardiac assessment and group 2 had structural heart disease (ischemic or non-ischemic). A 24-hour Holter²⁶ and tilt table testing^(27,28) were offered as a first step to group 1 patients. If supraventricular or ventricular tachycardias were suspected, an electrophysiological study^(29,30) was performed. This study was offered as a first step to group 2 patients. If this test was negative, Tilt table testing, Holters and stress testing³¹ were provided as needed. Carotid sinus massage^(32,33) was performed in all patients older than 40 years, except those with contraindications (previous stroke, transient ischemic attacks, carotid murmurs or recent myocardial infarction). This massage was a delicate five-second compression of the right and left carotid sinus, at an inclination of 0° and 60°. Positive diagnostic findings were asystole >3.0 s. and/or a fall of systolic blood pressure > 50 mmHg associated with syncope/pre-syncope. Tilt table testing was performed at an inclination of 60° for 30 minutes. Sublingual isosorbide dinitrate (1.25 mg) was given after this period if necessary^(34,35). Positive diagnostic findings of tilt testing were syncope/pre-syncope associated with asystole > 3.0 s. and/or a sudden fall in systolic blood pressure (>50 mm Hg) with or without slowing of heart

rate to less than 40 beats per minute. A slow and progressive arterial hypotension, with or without compensatory rise of heart rate³⁶ was considered a positive finding only if not associated with a nitrate stimulated protocol (exaggerated response to nitrates). This response was considered as diagnostic of orthostatic hypotension. The positive diagnostic findings of electrophysiological studies^(25,37) were symptomatic sinus node recovery time > 2.0 s., corrected sinus node recovery time > 1 s., His-Purkinje interval > 100 ms, infra-His block at an atrial cycle length > 320 ms., induction of supraventricular tachycardia with hypotension and induction of sustained monomorphic ventricular tachycardia. The diagnoses that would be considered presumptive for syncope²⁵ are shown in TAB. 1.

4.5 RESULTS

The baseline clinical characteristics of patients are shown in TAB. 2. The study included 49 consecutive patients, 22 (44.9%) of which were men. Age ranged from 6 to 85 years (mean 40.96 ± 24.31). One or more antiepileptic drugs had been prescribed to 31 (63.3%) patients. Neurally mediated syncope were diagnosed in 20 patients (40.8%), severe cardiac arrhythmias in 6 (12.2%), carotid sinus hypersensitivity in 6 (12.2%), postural hypotension in 3 (6.1%) and severe aortic stenosis in 1 (2.0%). There were 2 causes for syncope in 1 patient (vasovagal syncope plus carotid sinus hypersensitivity). No cause of syncope was found in 14 (28.6%) patients. Both syncope and epilepsy were clearly detected in at least 4 patients (epilepsy plus carotid hypersensitivity in 2 and epilepsy plus vasovagal syncope in 2). The cardiac arrhythmias were third-degree atrioventricular block in 2 patients, sustained monomorphic ventricular tachycardia in 1, AV nodal reentrant tachycardia in 2 and a fast atrial tachycardia in a child with Wolf-Parkinson-White syndrome. From the 4 patients with structural heart disease, 1 had sustained ventricular tachycardia, 1 had

complete atrioventricular block, 1 had postural hypotension and 1 had no diagnosis. There were 2 cases of severe arrhythmias in group 1 (patients with normal cardiac assessment). A 22-year-old woman developed a complete atrioventricular block with loss of consciousness and generalized tonic-clonic convulsions. She had a previous history of several pre-syncopal episodes and idiopathic second-degree AV block. After pacemaker implantation, she became asymptomatic. There was also a 17-year-old patient with a 7-year diagnosis of refractory epilepsy and a family history of premature sudden death in 6 relatives. His clinical evaluation, echocardiography and ECG were normal. He had been previously unresponsive to phenytoin, phenobarbital and carbamazepin, as well as some combination of these drugs. He was referred by the neurologist for cardiac evaluation. This patient had a convulsion during a longer than 2-minute asystole in tilt table testing, which required prompt cardiopulmonary resuscitation maneuvers.

Therefore, an alternative diagnosis of presumed syncope was found in 35 (71.4%) patients. Tilt table testing was performed in 39 patients and was diagnostic in 22 (56.4%). Vasovagal syncope was disclosed in 20 and orthostatic hypotension in 2 patients. Carotid sinus massages were performed in 13 patients and were positive in 6 (46.2%). Electrophysiological studies were performed in 5 patients, 1 of which had structural heart disease and 3 had severe palpitations before the spells. This test was diagnostic in 4 patients (80%). The only patient with a normal electrophysiological study was a 32-year-old man, with a normal echocardiography, who had 2 episodes of faints associated with convulsions. He had a complete right bundle branch block, left anterior hemiblock, QRS duration of 0.20s. and a non-sustained ventricular tachycardia on Holter recording. Tilt testing was normal as well as serology for *Trypanosoma cruzi*. Despite all these abnormalities and a family history of sudden death, his

electrophysiological study was unrewarding. Clinical examination (which included ECG) was diagnostic in 3 patients, echocardiography in 1 (aortic stenosis) and Holter in 1 (atrial tachycardia). The neurally mediated responses in tilt tests were cardioinhibitory in 8 patients, vasodepressor in 9 and mixed in 3. There were 2 patients with orthostatic hypotension detected by tilt table testings, 1 of which had a dysautonomic response. Orthostatic hypotension (primary autonomic failure) was detected in 1 patient by clinical examination.

Regarding the questionnaire that was applied to patients, the following were observed: patients with and without antiepileptic drugs had 64.5% and 83.3% presumptive diagnosis of syncope, respectively (OR= 0.20; 95% CI 0.09 to 1.54; p = 0.20). This difference was not significant. The proportion of presumptive syncope was also assessed in regard to the duration of loss of consciousness. No significant difference was found between proportion of syncope in patients with duration of loss of consciousness < 1 minute, 1 to 5 minutes and > 5 minutes (p = 0.26). The presence or absence of presumptive syncope was also compared in groups with and without postictal drowsiness. Syncope was present in 70.8% of patients with mental confusion after the spell and in 72% of those without (OR = 0.94; 95% CI 0.27 to 3.26; p= 1.0). This difference was also not significant. Even when the duration of this state of mental confusion and drowsiness after the spell was stratified in periods of < 1min, 1 to 5 minutes and > 5 minutes, there was not a significant difference (p = 0.11). When the duration of the postictal drowsiness was divided in less than 5 minutes and more than 5 minutes, syncope was found in 77.1% in the first group and in 53.8% in the latter (OR = 2.9; 95% CI 0.75 to 11.1; p = 0.16). Thus, if convulsions were present, the presence or absence of postictal drowsiness in itself did not differentiate the groups with or without diagnosis of syncope. The age of patients was 29.3 ± 18.3 years in neuromediated

syncope, 77 ± 5.7 in carotid sinus hypersensitivity, 70.3 ± 22 in orthostatic hypotension, 46.5 ± 28.2 in cardiac arrhythmias and 35.5 ± 17.9 in those without diagnostic findings of syncope and/or presumptive epilepsy ($p < 0.0001$). Patients with orthostatic hypotension and carotid hypersensitivity aged 74.8 ± 12.4 as compared to 34.1 ± 20.2 years in all other patients ($p < 0.0001$). The age of patients with carotid sinus hypersensitivity and orthostatic hypotension did not differ ($p = 0.48$). Similarly, the age of patients with neurally mediated faints and those with no causes for syncope did not differ ($p = 0.33$).

Brief descriptions of some patients are shown below.

Neurally mediated syncope – An 11-year-old girl with an 8-year history of faints associated with tonic convulsions was referred by the neurologist. She had been treated with valproic acid from 3 to 8 years and with oxcarbamazepine from 8 to 11 years of age. Despite these medications, she continued to have seizures with approximately 1 episode per year. She had normal cardiac and neurological assessment, as well as EEG and echocardiography. An upright tilt table testing was then performed. After 8 minutes of administration of sublingual isosorbide dinitrate (1.25 mg) she developed a tonic-clonic convulsion associated with loss of consciousness, asystole of 6.4 seconds (FIG. 2) and profound hypotension. Oxcarbamazepine was then withdrawn and she was placed on non-pharmacological orientation for neurally mediated syncope.

Supraventricular tachycardia – A 6-year-old girl had frequent episodes of faints, falls and tonic-clonic convulsions. She had a normal neurological assessment, as well as EEG and computed tomography of the brain. She was then referred to a cardiologist, because most of her spells were preceded by rapid palpitation, pallor and shortness of breath. The ECG showed a Wolf-Parkinson-White pattern and the 24-hour Holter recording revealed frequent, fast, prolonged and non preexcited atrial tachycardias. An

electrophysiological study was performed and showed that the accessory pathway had a long anterograde refractory period that did not participate in the arrhythmia circuit. Fast and non-preexcited atrial tachycardia was concluded to be responsible for the spells. She was then placed on the antiarrhythmic propafenone and became asymptomatic. There were 2 more patients with supraventricular tachycardias associated with faints, falls and seizures, one of which had been on anticonvulsants for several years. Both of them had AV nodal reentrant tachycardias and became asymptomatic after radiofrequency ablation. In contrast to all other patients of this study, these 3 patients referred severe palpitations before the episodes of loss of consciousness.

Sustained monomorphic ventricular tachycardia – A 52-year-old man had a history of ischemic cardiomyopathy, with 2 previous myocardial infarction. He had 1 episode of sudden loss of consciousness that was accompanied by tonic-clonic convulsion, pallor, diaphoresis and cyanosis of extremities that lasted for approximately 5 minutes. He came to the emergency room after spontaneous recovery and was evaluated by a neurologist. Since the computed tomography scan and EEG showed no abnormality, he was referred to cardiologic evaluation. The echocardiography showed an ejection fraction of 32%. An electrophysiological study was then performed and programmed ventricular stimulation induced a sustained monomorphic ventricular tachycardia (FIG. 3) that had to be promptly cardioverted. The patient had an automatic defibrillator implanted and became asymptomatic for a 9-month follow up.

Third-degree atrioventricular block – A 66-year-old woman with ischemic dilated cardiomyopathy was on regular treatment with her cardiologist, taking furosemide, enalapril, carvedilol, digoxin and spironolactone. In December 2004, she was admitted on another hospital emergency room after an episode of loss of consciousness and tonic-clonic convulsion, with a rapid recovery. After a normal neurological and

electroencephalographic evaluation she was discharged from hospital. One month later, she was admitted again in our emergency room after another episode of faint and seizure. Her admission ECG showed complete atrioventricular block with a very slow idioventricular escape rhythm (FIG. 4). Her echocardiography showed an ejection fraction of 27%. An atrio-biventricular pacemaker with defibrillator was then implanted and the patient reported no more faints and convulsions for 12 months.

Carotid sinus hypersensitivity – A 78-year-old man had several unwitnessed episodes of loss of consciousness in the previous 3 years. In August 2005, he presented 2 episodes of faints while lying in bed. Her wife noted tonic and clonic movements of the head and arms during the spell. He was immediately brought to the emergency room and was evaluated by a neurologist. His clinical, electroencephalographic and tomographic examination were normal. He was then referred to our cardiologic assessment, which showed no abnormalities, except for the carotid massage that revealed a sinus arrest of 6.08 seconds (FIG. 5). The asystole was followed by loss of consciousness associated with clonic movements of the head and arms. The patient had a double chamber pacemaker implanted and became completely asymptomatic during a 6-month follow-up. There were 5 other patients with carotid hypersensitivity, 2 of which clearly had both diagnosis (epilepsy and reflex asystoles due to carotid pressure). One of these patients only became completely asymptomatic after both pacemaker and anticonvulsant therapy.

Postural hypotension – An 85-year-old patient was evaluated by a neurologist after several episodes of faints, convulsions and falls. All episodes had a slow recovery, with approximately 1-hour postictal drowsiness, a fact that was highly suggestive of epilepsy. An upright tilt table testing was performed and showed progressive and severe hypotension followed by loss of consciousness. After rapid repositioning of the table at

0°, arterial pressure and consciousness were immediately normalized. In contrast to what had happened in his spontaneous spells, he had no drowsiness. Interestingly, it was noticed later that his relatives used to place him in a sitting position after every episode, while awaiting him to awake. This fact might possibly have maintained a prolonged hypotensive state that could explain the prolonged postictal mental confusion.

Aortic stenosis – A 44-year-old patient presented several episodes of loss of consciousness and generalized tonic-clonic convulsions that were unresponsive to phenytoin in the last year. The EEG and computed tomography scan were normal. The patient was referred to our cardiologic work-up that revealed a severe aortic stenosis. The aortic transvalvular gradient was 60 mmHg at cardiac catheterization and echocardiography. Aortic valve replacement was then indicated, but phenytoin was not withdrawn.

4.6 DISCUSSION AND LIMITATIONS

There are some other similar studies in the literature^(38,39,40) showing a significant proportion of misdiagnoses of epilepsy. Alternative cardiologic diagnoses were found in 20 to 26% of patients in epileptic clinics. These studies showed that cardiovascular conditions, such as reflex syncope (neurally mediated reactions and carotid hypersensitivity) and arrhythmias were the most common cardiologic causes of the spells. These studies differ from ours mainly by the fact that patients had established diagnosis of epilepsy and were chosen without a previous screening by a neurologist. They also did not have the same strict selection criteria such as the necessity of loss of postural tone and the exclusion of patients with brain lesions. Linzer et al.¹³ studied a selected series of 12 patients diagnosed as having epilepsy, 11 of which on anticonvulsant therapy. All patients had normal or nonspecific EEG findings and were refractory to therapy. All these patients were subsequently found to have neurally

mediated or arrhythmic causes of loss of consciousness. All patients improved after treatment of the cardiovascular abnormalities. The authors pointed out that potentially fatal arrhythmias were present in this series of patients, like *torsades des pointes* and prolonged asystoles. They suggest that an undiagnosed cardiac abnormality can contribute to the increased rate of sudden death in patients with presumed epilepsy. The study most similar to ours was that by Zaidi et al²³, who evaluated 74 patients with diagnosis of epilepsy, 36 of which taking anticonvulsant drugs. A cardiologic diagnostic work-up for syncope was performed and showed that 31 patients (42%) had alternative diagnosis, including 13 out of 36 patients with antiepileptic drugs. Tilt table testing was positive in 19 patients (25.7%), 1 patient had a prolonged asystole during a venous cannulation, 7 patients had carotid hypersensitivity and 2 patients had severe bradiarrhythmias detected in implantable loop recorders. The authors concluded that cardiologic assessment could modify previous diagnosis of epilepsy. Another similar study by Grubb et al.⁴ included 15 patients with seizure-like episodes of faints unresponsive to anticonvulsant therapy. All patients had at least 3 normal interictal EEG's. Tilt table testing potentiated by isoproterenol was performed and was positive in 67% of patients. These patients presented tonic-clonic activity during the neuromediated responses in the tests. Interestingly, the tests were repeated in 5 patients in conjunction with EEG. The neuromediated responses elicited in these tests were associated with diffuse brain wave slowing in EEG. These EEG findings are not typical of epileptic seizures, but are due to critical reduction of blood flow to the brain. In fact, Passman et al.⁴¹ demonstrated that a severe or prolonged hypotension, bradycardia or asystole during positive responses in tilt testing were associated with neurological symptoms, like tonic-clonic convulsions, aphasia, dysarthria and temporal lobe seizure. The authors

hypothesized that the magnitude and or duration of cerebral blood flow reduction could explain the neurological symptoms.

The proportion of patients with presumed causes of syncope found in our series was higher than expected by the authors and clearly higher than in the general population. It can be explained by some factors, such as strict inclusion and exclusion criteria. In order to avoid a bias that would favor cardiologic diagnoses, only patients that were spontaneously referred to neurologists before going to cardiologists were accepted in the study. However, most neurologists participating in the study were highly trained and experienced in the management of epilepsy. They possibly tended to refer the patients whose clinical picture (despite the presence of convulsions) was not very suggestive of epilepsy or those who did not respond to anticonvulsant therapy. Furthermore, our selection criteria may also exclude out some kinds of epilepsy. For example, the exclusion of patients with abnormal brain imaging tests tends to exclude secondary forms of epilepsy². The criterion “loss of postural tone”, essential for the diagnosis of syncope, tends to exclude absence seizures (*petit mal*)². The criterion “loss of consciousness” probably excludes patients with simple partial or focal seizures². A normal EEG tends to exclude many patients with epilepsy, since the specificity of this test is high²⁴. If all patients from an epilepsy clinic were included without a screening by neurologists, the results of this study could be different. In fact, it is noteworthy that among 525 new patients evaluated in our epilepsy clinic during the study period, only 22 (4,2%) met the inclusion criteria and were referred to our cardiologic assessment. Nevertheless, this study reproduced a situation that is fairly common in clinical practice and tried to gain insight into the proportion of these patients that have a syncopal spell, instead of an epileptic seizure. Our results are in agreement with recent studies of syncope^(42,43,44,45) that showed similar proportions of diagnosis. These studies showed

that neurally-mediated conditions (vasovagal, orthostatic hypotension and carotid hypersensitivity) were the most frequent causes of syncope and accounted for 56% of cases. The second most common cause was cardiac disease, which accounted for 14% of cases; in that, arrhythmic mechanisms were responsible for 11%. Neurological causes were also similar to our study, accounting for 9% of cases.

This study has some limitations. As shown by the aforementioned studies^(42,43,44,45), the sensitivity of the diagnostic algorithm is limited, could miss about 20% (range 17.5 to 26%) of syncopal diagnosis and theoretically underestimate the cases of syncope. The absence of implantable loop recorders^(46,47) in our study could also further underestimate syncope. In addition, none of the cardiologic and neurological tests can be considered gold standards, some patients may have both conditions together (syncope and epilepsy) and the finding of a cardiologic diagnosis does not rule out the possibility of epileptic seizure. In fact, an 82-year-old woman clearly had both diagnoses. She had a history of syncopes, pre-syncopes, falls and seizures, despite the use of phenytoin and oxcarbamazepine. EEG, echocardiography, ECG and tilt test were all normal. However, carotid sinus massage produced asystole of 6.5 seconds with pre-syncope. A cardiac pacemaker was then implanted and anticonvulsants were withdrawn. The patient became asymptomatic for several months, until a generalized tonic-clonic convulsion reappeared. After reintroduction of antiepileptic drugs she had no more symptoms. It was concluded that this patient had both epilepsy and symptomatic carotid hypersensitivity.

Therefore, it was not our objective to establish an obligatory causal relationship between the clinical picture and the cardiologic diagnoses that were found. Because of the absence of gold standard tests and the possibility of coexistence of syncope and

epilepsy in the same patient, we preferred to use the term “presumptive” to refer to the cause of syncope.

4.7 CONCLUSIONS

Patients with convulsions, loss of consciousness, falls and normal or nonspecific EEG comprise a high proportion of presumptive causes of syncopes. If we take into consideration that the spells were not very much convincing to an experienced neurologist, the possibility of syncope should be raised and the patient should be referred to cardiologic assessment. The most common causes of syncope in this series were neurally mediated syncopes, followed by severe arrhythmias and carotid sinus hypersensitivity. Neurally mediated syncope was predominant in young healthy persons, severe arrhythmias in patients with structural heart disease or severe palpitations before the spells and carotid hypersensitivity and orthostathic hypotension in the elderly. Potentially lethal arrhythmias can be present in this population, mainly in those with cardiomyopathy. However, even in the group with normal hearts, life threatening arrhythmias with hemodynamic collapse were found. The most useful test was tilt table testing, mainly in young and healthy patients. The second most important test was carotid sinus massage in the elderly. Although performed in a few patients, electrophysiological study was very important in patients with cardiomyopathy or a history of palpitations preceding the spells. A history of anticonvulsant therapy did not help to differentiate the groups with and without presumptive causes of syncope. Similarly, a history of postictal drowsiness did not discriminate between these two groups. Both syncope and epilepsy may be present in the same patient. Finally, it is important to remember that our diagnoses are best considered presumptive, since no gold standard tests for syncopes were performed. Therefore, the results of these tests

should be carefully analyzed, together with all clinical data and expertise of neurologists.

4.8 REFERENCES:

- 1) Olshansky B. Syncope: Overview and approach to management. In: Grubb BP and Olshansky B, eds. Syncope – Mechanisms and management. Blackwell Futura, 2005:1-46.
- 2) Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill, 1997:313-380.
- 3) Wayne HH. Syncope: Physiological considerations and an analysis of the clinical characteristics in 510 patients. Am J Med 1961;30:418-438.
- 4) Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Elliot L, Hahn H, Spann C. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head up tilt testing. Ann Int Med 1991;115:871-876.
- 5) Olaf Hedrich, Link MS, Homoud MK, Mark Estes III NA. Syncope in the athlete. In Grubb BP and Olshansky B, eds. Syncope – Mechanisms and Management. 2nd edition. Malden, Massachusetts, USA. Blackwell future, 2005:287-300.
- 6) Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. Arch Neurol. 1992 Mar;49(3):231 – 7.
- 7) Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. Clin Electroencephalogr 2003 Jul;34(3):140-4.
- 8) Hofnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Roos RA, van Dijk JG, Kamphuisen HA. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. J Neurol Neurosurg Psychiatric 1991;54:953-956.

- 9) Agoub M, El-Kadin M, Chihabeddine KH, Slassi I, Moussaoui D. Depressive disorders among epileptic patients attending a specialised outpatient clinic. *Encephale* 2004 Jan-feb;30(1):40-5.
- 10) Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*.2004 May;45(5):544-50.
- 11) Gilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol*.2005 Apr;18(2):129-33.
- 12) Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities and health behaviors among US adults with seizures: results from the 2002 national health interview survey. *Epilepsia* 2005 Jul;46(7):1133-9.
- 13) Linzer M, Grubb PB, Ho S, Hamakrishnam L, Bromfield E, Mark Estes III NA . Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: a cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? *Am J Med* 1994;96:146-154.
- 14) Reynolds E. Sudden death in the shadows of epilepsy. Editorial. *BMJ* 2003;326:349-50.
- 15) Walczak TS, Leppick IE, D'Amélio M, Racik J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001 Feb 27;56(4):519-25.
- 16) Lhatoo SD, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. *Hong Kong Med J*. 2002 Oct;8(5):354-8.

- 17) Morentin B, Alcaraz R. Sudden unexpected death in epilepsy in children and adolescent. *Rev Neurol* 2002 Mar 1 – 15;34(5):462-5.
- 18) Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, Jay GW, Hughes JR. Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia* 1984;25:84-88.
- 19) Baron-Esquivias G, Errazquin F, Pedrote A, Cayuela A, Gomez S, Aguilera A, Campos A, Fernandez M, Valle JJ, Redondo M, Fernandez JM, Martinez A, Burgos J, Martinez-Rubio A. Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *Am Heart J* 2004 May;147(5):883-9.
- 20) Kadri NN, Hee TT, Rovang KS, Mohiuddin SM, Ryan T, Ashrat R, Huebert V, Hilleman DE. Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 Feb;22(2):307-14.
- 21) Bang F, Birket-Smith E, Mikkelsen B. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A clinical long-term follow-up study. *Epilepsia*.1976 Sep;17(3):321-4.
- 22) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-85.
- 23) Zaidi A, Clough P, Cooper P et al. Misdiagnosis of epilepsy: Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-184.
- 24) Nilson SB, Scheuer ML, Plummer L, Young B, Pacia S. Seizure Detection: Correlation of Human Experts. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2156-2164.
- 25) Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W. For The task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – Update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.

- 26) Gordon M, Huang M, Gryfe CI. An evaluation of falls, syncope and dizziness by prolonged ambulatory cardiographic monitoring in a geriatric institutional setting. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:6-12.
- 27) Aerts AJJ, Dendale P. Nitrates Stimulated Tilt Table testing: a Review of the Literature. *PACE* 2003;26:1528-1536.
- 28) Benditt DG, Fergusson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. ACC expert consensus document. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
- 29) Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN, Peterson J, Arena VC, Kapoor WN. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiology studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1988;62:1186-91.
- 30) Teichman SL, Felder SD, Matos JA, Kim SG, Waspe LE, Fisher JD. The value of electrophysiology studies in syncope of undetermined origin: report of 150 cases. *Am Heart J* 1985;110:469-79.
- 31) Sakaguchi S, Shultz J, Remole S, Adler SW, Lurie KG, Benditt DG. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995;75:476-481.
- 32) Parry SW, Kenny RA. Carotid sinus syndrome masquerading as epilepsy in an older patient. *Postgraduate Med J* 2000;76:656-7.
- 33) McCrea W, Findley LJ. Carotid sinus hypersensitivity in patients referred with possible epilepsy. *Br J Clin Pract* 1994;48:22-4.
- 34) Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head up tilt testing potentiated with

sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-272.

- 35) Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:671-676.
- 36) Raviele A, Gasparini C, DiPede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M, Mureddu R. Nitroglycerin infusion during upright tilt. A new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-111.
- 37) Telfer EA, Olshansky B. Use of Electrophysiology Studies in Syncope: Practical Aspects for Diagnosis and Treatment. In: Grubb BP, Olshansky B, eds. *Syncope – Mechanisms and Management*. Second Edition. Malden, Massachusetts, USA, 2005:126-158.
- 38) McDade G, Brown SW. Non-epileptic seizures: Management and predictive factors of outcomes. *Seizure* 1992;1:7-10.
- 39) Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med* 1999;92:15-23.
- 40) Sander JW, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. *BMJ*;1997;314:198-199.
- 41) Passman R, Horvath G, Thomas J, Kruse J, Shah A, Goldberger J, Kadish A. Clinical spectrum and prevalence of neurologic events provoked by tilt table testing. *Arch Intern Med* 2003 Sep 8; 163 (16):1945-48.
- 42) Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective Evaluation of Patients with Syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001;111:177-184.

- 43) Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Botoni M. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928.
- 44) Blanc JJ, L'Her C, Toiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815-820.
- 45) Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope Nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
- 46) Krhan A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized Assessment of Syncope Trial: Conventional Diagnostic Testing Versus a Prolonged Monitoring Strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
- 47) Krhan A, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an Extended Monitoring Strategy in Patients with Problematic Syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;99:406-410.

4.9 FIGURES

4.9.1 Figure 1

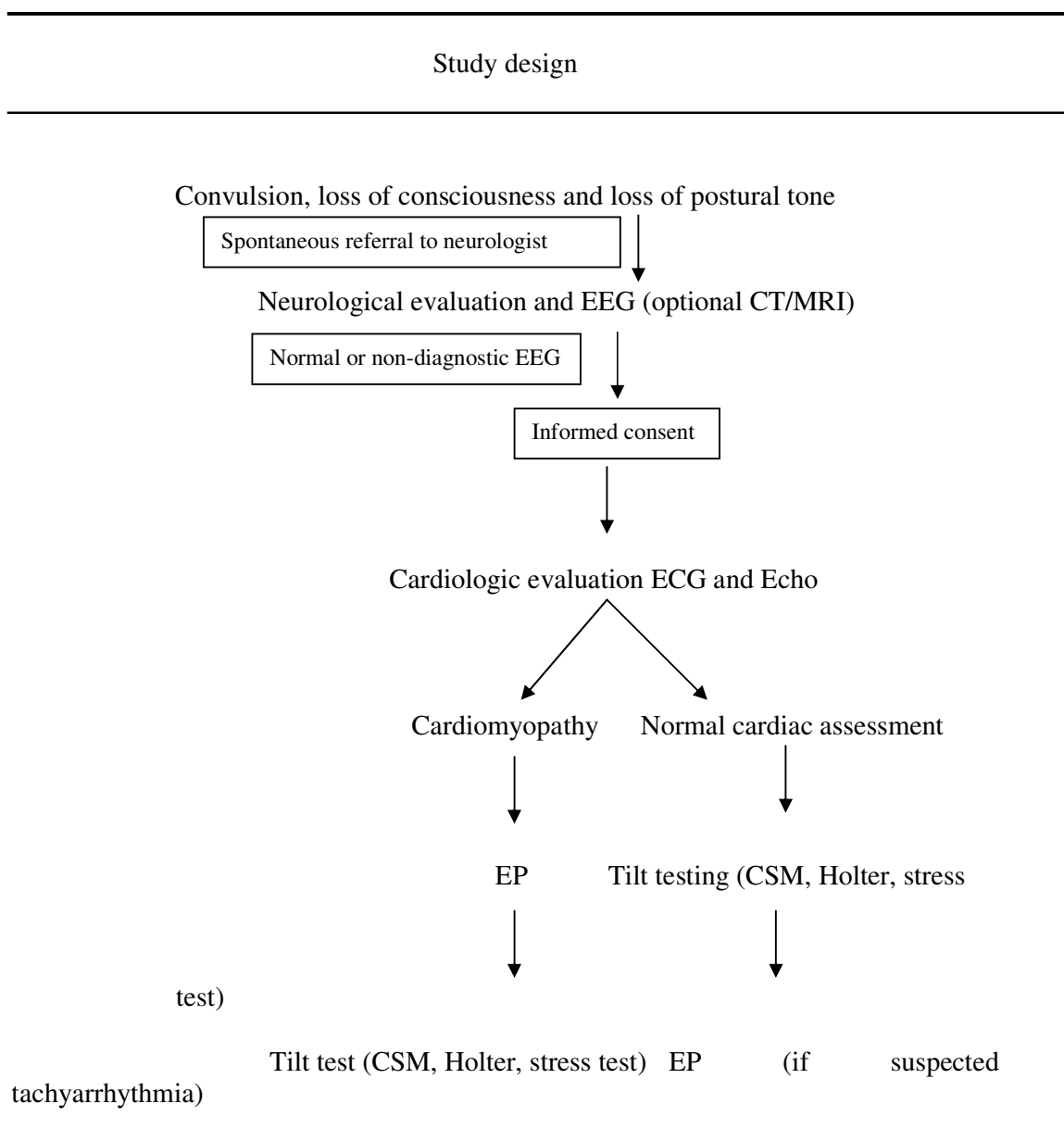


Figure 1- Flow diagram of the study

Legend: EEG = electroencephalography – CT = brain computed tomography – MRI = Magnetic resonance image of the brain - ECG = electrocardiogram - Echo = echocardiography – EP = electrophysiological study –

CSM = carotid sinus massage

4.9.2 Figure 2

Figure 2 - Tilt table testing. After 8 minutes of 1.25 mg sublingual isosorbide dinitrate, the patient developed a sudden and rapid slowing of heart rate, followed by a 6.4 seconds asystole, profound hypotension, faint and seizure. Rhythm strips A and B are continuous.

4.9.3 Figure 3

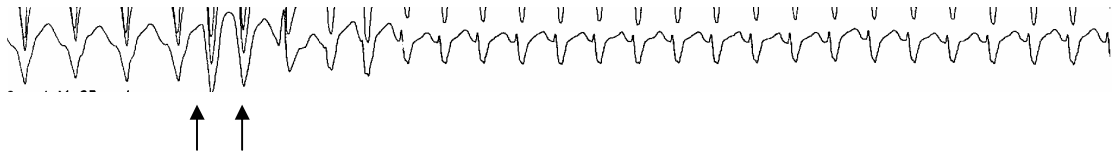


Figure 3 - Sustained monomorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation is

shown in lead V6. The arrows indicate the end of ventricular stimulation and the beginning of arrhythmia.

4.9.4 Figure 4

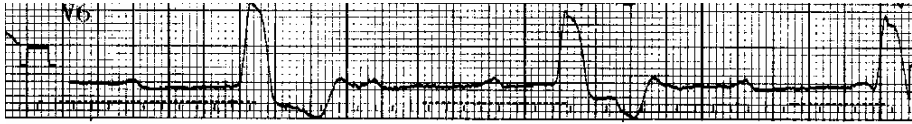


Figure 4 - ECG at admission in emergency room after an episode of faint and seizure. It shows a complete atrioventricular block with a very slow idioventricular escape rhythm. Heart rate was 34 beats per minute.

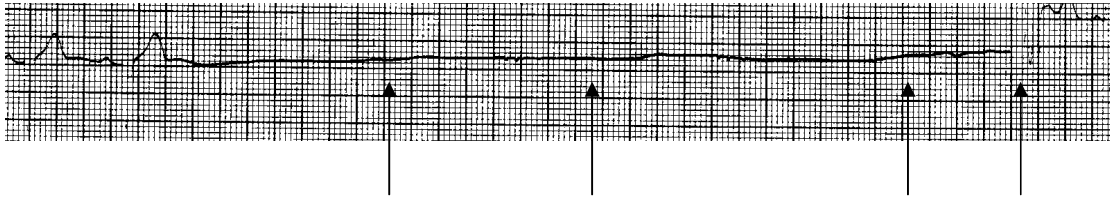
4.9.5 Figure 5

Figure 5 - Right-sided carotid sinus massage with a 6.08 seconds sinus arrest . The patient presented transient loss of consciousness and convulsion that reproduced his spontaneous spells . From left to right , the first arrow points , approximately to interruption of the massage , the second arrow to loss of consciousness , the third arrow to beginning of convulsion and the fourth arrow to return of cardiac beats after a punch in the chest.

4.10 TABLES

4.10.1 TABLE 1- Cardiological diagnosis considered to be presumptive causes of syncopes in the study

Neurocardiogenic syncopes (cardioinhibitory, vasodepressor and mixed forms)
Carotid hypersensitivity
Orthostatic hypotensive states
Sustained monomorphic ventricular tachycardia
Supraventricular tachycardia with hypotension
Advanced atrioventricular blocks
Sick sinus syndrome
Acute myocardial infarction
Obstructive cardiomyopathy (aortic stenosis, aortic dissection, pulmonary embolism, atrial myxoma and hypertrophic cardiomyopathy)
<i>Torsades des pointes</i>
Congenital or acquired channelopathies (long QT syndromes, short QT syndrome and Brugada syndrome)
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
Vertebrobasilar ischemia

4.10.2

TABLE 2 - Baseline clinical characteristics

	Number (% , 95% CI or standard deviation)
Age (years) – range (mean $\pm$ SD)	6 - 85 (40.9 $\pm$ 24.3)
Female (%) / male (%)	27 (55.1%) / 22 (44.9%)
Structural heart disease	5 (10.2%)
Normal cardiac assessment (%)	44 (89.8%)
Previous myocardial infarction	1 (2.0%)
Ischemic cardiomyopathy (%)	2 (4.1%)
Dilated cardiomyopathy (%)	1 (2.0%)
Aortic stenosis (%)	1 (2.0%)
Ejection fraction	67.6 $\pm$ 13.7 % (95% CI 62.4 to 72.8%)
Diastolic left ventricle diameter	48.7 $\pm$ 5.3 % (95% CI 46.6 to 50.7%)
Systolic left ventricle diameter	30.6 $\pm$ 5.7 % (95% CI 28.3 to 32.8%)
Arterial hypertension	13 (26.5%)
Use of antihypertensive agents	13 (26.5%)
Diabetes	2 (4.1%)
Use of antiepileptic drugs (%)	31 (63.3%)
Computed tomography or magnetic resonance of the brain	39 (79,6%)
Prodromal symptoms sugestives of syncopes	37 (75,5%)
Symptoms always in the upright position	36 (73,5%)
Patients unresponsive to anticonvulsants	20 (40,8%)
Family history of sudden death	6 (12,2%)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que 63.3% dos pacientes incluídos neste estudo estavam em uso, ou já haviam usado 1 ou mais medicações antiepilépticas desde que apresentaram os seus primeiros episódios convulsivos. Os anticonvulsivantes utilizados encontram-se relatados nos ANEXOS A e B. Este fato demonstra que a população estudada caracteriza uma importante fatia da clínica neurológica de consultórios e de serviços de urgência médica. A suspeita de epilepsia na série de pacientes estudada está demonstrada pelo fato de que todos os pacientes foram espontaneamente referenciados ao neurologista antes do cardiologista e pela alta proporção de uso prévio de anticonvulsivantes. Este fato demonstra também que mesmo neurologistas experientes podem ter dificuldade de diferenciar síncope de epilepsias. Portanto, estes profissionais, bem como todos aqueles que se envolvem na avaliação destes pacientes, devem sempre estar atentos para possíveis causas cardíológicas. É também importante ressaltar que alguns pacientes com convulsões e perdas de consciência foram excluídos do estudo. As causas das exclusões ou perdas estão expostas no ANEXO C. Uma delas foi a ausência de avaliação prévia do neurologista, que ocorreu em 2 pacientes que se apresentaram ao serviço de urgência após convulsão, mas cujo diagnóstico de bloqueio atrioventricular total foi detectado já na avaliação inicial do cardiologista. Excluiu-se também 2 pacientes que não conseguiram realizar o estudo eletrofisiológico antes do término da pesquisa. Um paciente também foi excluído porque todas as convulsões ocorreram durante o sono, não se podendo comprovar a perda do tônus postural, necessária para a inclusão no estudo. Chama a atenção o fato de que nenhum paciente recusou participar do estudo. Todos eles demonstraram interesse na possibilidade de se encontrar um diagnóstico alternativo para epilepsia. Este fato corrobora a impressão do grande estigma que a doença epilética carrega consigo.

Os dados encontrados neste estudo corroboram pesquisas prévias que também demonstraram a possibilidade de confusão diagnóstica entre síncope e epilepsia. No entanto, nossa maior contribuição consistiu em quantificar diagnósticos alternativos em pacientes com suspeita de epilepsia, EEG's não diagnósticos e quadros clínicos inconclusivos para o neurologista. Os estudos mencionados anteriormente referem-se ou a pacientes com diagnósticos estabelecidos de epilepsia, ou pacientes refratários aos anticonvulsivantes ou a pacientes selecionados em que diagnósticos cardiológicos alternativos haviam sido previamente estabelecidos. Na presente pesquisa, os critérios de seleção incluíram pacientes com suspeita de epilepsia, muitos dos quais, com diagnósticos duvidosos. Foram incluídos pacientes encaminhados pelos próprios neurologistas, que muitas vezes, não estavam convencidos do diagnóstico de epilepsia, apesar da presença de convulsões. Além do mais, todos os pacientes apresentaram perda de tônus postural, dado essencial ao diagnóstico de síncope, mas não de epilepsia. Como podemos perceber pela análise da classificação internacional das epilepsias², várias delas não se encaixam nos critérios de inclusão do estudo, como as epilepsias de “pequeno mal” (ausência de quedas), epilepsias acinéticas (ausência de convulsões) e epilepsias parciais simples (ausência de perda de consciência). Estes fatos ajudam a explicar a maior proporção de diagnósticos alternativos de síncope neste estudo em relação aos outros.

Este estudo também fornece informações em relação aos exames que mais podem ajudar na elucidação diagnóstica destes casos. Estes exames estão relacionados no ANEXO D. Percebe-se claramente que o teste de inclinação foi o exame que mais contribuiu para a definição dos casos, seguido pela massagem de seio carotídeo e do estudo eletrofisiológico. Se incluirmos a massagem de seio carotídeo como parte do

² COMMISSION on classification and terminology of the international league against epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v.22, p.489,1981.

exame clínico, vamos notar que este último constituir-se-á em importante ferramenta diagnóstica. Outro achado surpreendente foi a importância do estudo eletrofisiológico. Ele foi diagnóstico em 4 dos 5 exames realizados (80%). O seu resultado foi conclusivo em 1 paciente com cardiomiopatia isquêmica e em todos os 3 pacientes que relataram palpitações taquicárdicas precordiais acentuadas antecedendo os desmaios e convulsões.

Outra questão abordada pela pesquisa foi a possibilidade de arritmias cardíacas potencialmente letais. É sabido que a morte súbita está aumentada tanto em pacientes com síncope quanto naqueles com epilepsia. Portanto, é possível que causas comuns a ambas as síndromes possam estar envolvidas. Foi possível detectar arritmias graves e potencialmente letais em 4 dos 49 (8,2%) pacientes avaliados. Foram diagnosticados 2 bloqueios atrioventriculares totais, 1 taquicardia ventricular monomórfica sustentada e 1 assistolia (parada sinusal) de aproximadamente 2 minutos em um jovem com história de morte súbita precoce em 6 membros de sua família. É interessante ressaltar, que 2 destas arritmias ocorreram em pacientes com cardiopatia estrutural, mas as outras 2 ocorreram em pacientes sem cardiopatias. Embora a questão da morte súbita na epilepsia esteja ainda mal definida, é possível que arritmias cardíacas graves estejam envolvidas neste processo em alguns pacientes.

Esta pesquisa visou lançar informações adicionais em relação ao tema das perdas de consciência que se acompanham de convulsões e ao diagnóstico diferencial entre síncope e epilepsias. No entanto, é importante salientar que não foi intenção do estudo estabelecer relação causal de certeza entre os achados diagnósticos de síncope e a convulsão. Isto deve-se ao fato de que os exames utilizados não podem ser considerados “padrão-ouro” para o diagnóstico tanto de síncope quanto de epilepsia. Na realidade, na prática clínica usual este “padrão-ouro” raramente está disponível para o médico. Portanto, os achados diagnósticos de síncope deverão ser analisados com cuidado e em

conjunto com o neurologista. Os pacientes deverão ser seguidos clinicamente e, eventualmente, os diagnósticos poderão ser reavaliados. Não se pode perder a perspectiva de que as 2 condições clínicas podem estar presentes no mesmo paciente. Também não foi objetivo da pesquisa avaliar a resposta ao tratamento instituído e nem a proporção de pacientes que puderam suspender a medicação anticonvulsivante. A conduta terapêutica que foi estabelecida para estes pacientes foi tomada sempre em conjunto com o neurologista e não fez parte do escopo da pesquisa. Da mesma forma, a conduta de se suspender o anticonvulsivante foi sempre tomada pelo neurologista e também não fez parte do escopo do estudo.

Muitas outras questões podem ainda ser levantadas em pesquisas futuras. Qual a participação das síncope cardiovasculares na refratariedade de pacientes com epilepsias verdadeiras? Qual a proporção de síncope em pacientes com convulsões e EEG's com alterações específicas de epilepsia ? Qual a real participação de causas cardiovasculares na morte súbita de pacientes com diagnósticos de epilepsias? Qual a proporção de pacientes que apresenta as 2 condições simultaneamente e como a ocorrência de uma delas poderia influenciar no aparecimento ou agravamento da outra? Qual a proporção de pacientes que, após uma avaliação cardiológica, conseguem livrar-se dos anticonvulsivantes e, mesmo assim, ficar livres das recorrências das crises de desmaios e convulsões? Outra questão interessante a ressaltar é que os estudos de sensibilidade e especificidade do EEG no diagnóstico da epilepsia não contaram com uma avaliação cardiológica específica para a exclusão de síncope. Portanto, qual seria a sensibilidade e especificidade do EEG após esta avaliação cardiológica?

6 SUMMARY

Normal electroencephalographs (EEG) do not rule out epilepsy in patients (PT) with seizures. Anticonvulsants are often prescribed. Syncopes can also be associated with convulsions and be misdiagnosed. Both syndromes are associated with increased mortality. **Purposes** To evaluate the proportion of PTs referred to neurologists with presumed epilepsy and normal EEGs who have an alternative cause of syncope. To evaluate the most frequent cardiological diagnoses and the most useful tests. To review the literature about transient loss of consciousness and convulsions. **Methods** This is a cross-sectional study with 49 consecutive PTs aged from 6 to 85 years (40.9 ± 24.3) presenting faints, falls, convulsions and normal EEGs, who were referred to neurologists before going to cardiologists. All PTs underwent clinical examination, electrocardiography and echocardiography. Tilt tests, 24-h Holters and carotid massages were offered as needed. Electrophysiological studies were performed in PTs with cardiomyopathy or severe palpitations. **Results** Anticonvulsants had been prescribed to 31 PTs (63.3%). Neurocardiogenic syncope (NCS) was found in 20 (40.8%) PTs, severe cardiac arrhythmias in 6 (12.2%), carotid hypersensitivity (CH) in 6 (12.2%), postural hypotension in 3 (6.1%), aortic stenosis in 1 (2.0%), NCS plus CH in 1 and syncope plus epilepsy in 4. No cause of syncope was found in 14 (28.6%) PTs. There were 2 complete atrioventricular block, 1 sustained ventricular tachycardia, 1 atrial tachycardia and 2 AV nodal reentrant tachycardias. A presumptive diagnosis of syncope was found in 35 PTs (71.4%). PTs on and not on anticonvulsants had 64.5% and 83.3% diagnoses of syncope, respectively (OR=0.20; CI 95% 0.09 to 1.54). **Conclusions** Potentially lethal arrhythmias and syncopes can be present in this population. The most common diagnoses were NCS, severe arrhythmias and CH. History of anticonvulsants did not differentiate the groups with and without syncope.

Key words: Syncope, convulsion, epilepsy, electroencephalography, cardiac arrhythmias.

7 ANEXOS

ANEXO A

Distribuição dos anticonvulsivantes utilizados por 31 (63%) dos 49 PTs estudados no período de 2004 a 2006.

ANTICONVULSIVANTE	Nº PTs
FENITOÍNA	12
OXCARBAMAZEPINA	11
CARBAMAZEPINA	9
FENOBARBITAL	9
ÁCIDO VALPRÓICO	5
OUTROS	3

ANEXO B

Número de anticonvulsivantes utilizados pelos 49 PTs do estudo no período de 2004 a 2006.

NÚMERO DE ANTICONVULSIVANTES	NÚMERO DE PACIENTES
0	18
1	21
2	4
3 OU MAIS	6

ANEXO C

Pacientes excluídos ou encaminhados mas não incluídos no período de 2004 a 2006.

Motivo	Número
Não concordância em participar do estudo	0
Impossibilidade de constatação da perda de tônus postural (perdas de consciência durante o sono)	1
Impossibilidade de realização do estudo eletrofisiológico antes do término da pesquisa	2
Encaminhamento prévio ao cardiologista por bloqueio AV total	2
Encaminhamento errado (perdas de consciência sem convulsões)	4

ANEXO D

Importância dos testes diagnósticos na detecção de causas presumíveis para síncope nos 49 PTs estudados no período de 2004 a 2006.

Teste diagnóstico	Nº de exames realizados	Nº de pacientes com exames conclusivos (positividade %)
Teste de inclinação	39	22 (56%)
Nenhum exame conclusivo	49	14 (28,5%)
Massagem de seio caortídeo	13	6 (46%)
Estudo eletrofisiológico	5	4 (80%)
Exame clínico (ECG incluído)	49	3 (6%)
HOLTER	39	1 (2,6%)
Ecocardiograma	49	1 (2%)

ANEXO E :

Idades médias e desvios padrões por de tipos de diagnósticos encontrados nos 49 pacientes estudados no período de 2004 a 2006

Diagnóstico	Média	Desvio padrão
Hipersensibilidade de seio carotídeo	77	5,7
Hipotensão ortostática	70	22
Arritmias	46,5	18,2
Epilepsia	35,5	18,9
Síncope vasovagal	29,3	18,3

As diferenças entre os grupos foi significativa ($p < 0,0006$ – Teste de Kruskal-Wallis).

ANEXO F

Tabela: Questionário aplicado pelo pesquisador a pacientes e / ou testemunhas

Você perde a consciência ?

Há quanto tempo você perde a consciência (meses) ?

Quantas vezes já perdeu a consciência?

Você apresenta cheiros esquisitos antes dos desmaios?

Você apresenta alucinações antes dos desmaios?

Já apresentou perdas de consciência em ambientes de muito calor?

Costuma sentir tontura e vistas embaralhando antes dos desmaios?

Costuma apresentar enjôo ou vontade de vomitar antes dos desmaios?

Costuma estar muito tempo de pé antes dos desmaios?

Costuma estar de pé, sentado ou deitado antes dos desmaios?

Já teve algum desmaio em momentos de muito esforço físico?

Qual a sua atividade no momento do desmaio?

Costuma apresentar sudorese antes dos desmaios?

Costuma ficar pálido antes dos desmaios?

Costuma apresentar palpitação (coração disparado) antes dos desmaios?

Costuma apresentar dor no peito antes dos desmaios?

Costuma sentir falta de ar antes dos desmaios?

Costuma apresentar ameaças de desmaios que não chegam a acontecer?

Apresenta solavancos (movimentos bruscos) com braços e pernas durante os desmaios?

O seu corpo fica enrijecido durante as crises?

Por quanto tempo o seu corpo fica enrijecido ou com solavancos?

Por quanto tempo fica sem consciência?

A sua cabeça fica curvada para trás durante os desmaios?

Apresenta movimentos bruscos e repetitivos com a face?

Apresenta olhar fixo para um único local durante as crises?

A sua barriga fica enrijecida durante as crises?

Durante os desmaios você responde quando chamado?

Você se lembra do acontecido?

Após acordar, você fica confuso?

Por quanto tempo você fica confuso?

Você já mordeu a língua durante as crises?

Quantas vezes já mordeu a língua?

Você já machucou a cabeça?

Quantas vezes já machucou a cabeça?

Você já apresentou traumas em outras regiões do corpo?

Você fica com os lábios ou extremidades roxas durante os desmaios?

Você fica com dores musculares após os desmaios?

Você fica com dor de cabeça após os desmaios?

Quanto tempo em média (minutos) você demora para acordar dos desmaios?

Você já desmaiou ou quase desmaiou durante punções para exames de sangue?

Qual a sua atividade no momento do desmaio?

Você já desmaiou ou quase desmaiou logo após exercícios físicos intensos?

Qual é a posição que as pessoas costumam te deixar na hora do desmaio?

Já usou ou está usando algum anticonvulsivante?

Qual ou quais anticonvulsivantes já foram prescritos para você?

Você já apresentou um ou mais desmaios após o início dos anticonvulsivantes?

Você já urinou durante os desmaios?

Você já evacuou durante os desmaios?

Você tem história na família de morte súbita?

As respostas referentes a tempo foram: < 1 min.; 1 a 5 min.; > 5 min. e não sabe

As respostas referentes a atividade e posição foram: de pé, sentado, deitado, andando, correndo, dirigindo, esporte recreativo, esporte competitivo, ginástica, não sabe ou nenhum destes. As demais respostas foram : “sim” , “não” e “não sabe”.

ANEXO G**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA**

“ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE SÍNCOPE EM PACIENTES COM CONVULSÕES, PERDAS DE CONSCIÊNCIA E DE TÔNUS POSTURAL, MAS COM ELETROENCEFALOGRAMA NORMAL OU COM ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS PARA EPILEPSIA”.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Este trabalho será desenvolvido no ambulatório de epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) e em conjunto com a equipe de neurologia e cardiologia deste hospital. Os pacientes serão atendidos neste ambulatório e a propedêutica cardiológica será realizada no Instituto Mineiro de Cardiologia e Hospital Felício Rocho.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Dr. Thiago da Rocha Rodrigues (mestrando)
Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira (Orientadora)
Dra. Érika Machado Viana (pesquisador associado)
Dra. Miriam Fabíola Studart (pesquisador associado)
Dra. Andréa Julião de Oliveira (pesquisador associado)
Dr. Jose Maurício Siqueira (pesquisador associado)

INTRODUÇÃO

Você foi encaminhado para um neurologista para avaliação e tratamento de um quadro de perda de consciência (desmaio) e convulsão. Existe a possibilidade de que o seu diagnóstico seja de epilepsia (convulsão). O exame mais usado para o diagnóstico de epilepsias é o eletroencefalograma. No entanto, o seu eletroencefalograma foi normal ou pouco alterado, o que não afasta o diagnóstico de epilepsia. Alguns pacientes com epilepsias podem ter eletroencefalogramas normais ou muito pouco alterados. Ao mesmo tempo, é sabido que alguns problemas cardíacos também podem provocar desmaios, que podem simular convulsões. Obviamente, as causas cardiológicas também não alteram o eletroencefalograma. Por este motivo, é possível que alguns pacientes, que estejam sendo tratados como epiléticos, tenham, na realidade, alguma condição cardiológica provocadora de desmaios. Nestes casos, o tratamento poderia sofrer alguma modificação.

OBJETIVO

O maior objetivo deste estudo é avaliar a probabilidade de uma causa cardiológica para pacientes encaminhados ao neurologista com suspeita de convulsão (epilepsia), mas que apresentem eletroencefalograma normal ou pouco alterado.

PROCEDIMENTOS

Os pacientes serão primeiramente avaliados por um neurologista, que fará um exame clínico neurológico e um eletroencefalograma. Os pacientes que preencherem os critérios de inclusão do estudo e aceitarem participar deste trabalho serão encaminhados para uma consulta cardiológica com eletrocardiograma. De acordo com o cardiologista, poderão ser feitos um ou mais dos seguintes exames: ecocardiograma (ultrassom do

coração), Holter-24 horas (registro de um eletrocardiograma por 24 horas), teste ergométrico (teste de esforço em uma esteira ou bicicleta), exames de sangue e teste de inclinação (exames em uma mesa que faz movimentos de elevações e descidas).

RISCOS E DESCONFORTOS

Todos estes exames são seguros e fazem parte da prática rotineira em cardiologia, e, especificamente para avaliar pessoas com desmaio semelhantes aos seus. Nenhum destes exames oferece maiores desconfortos ao paciente e nenhum deles tem caráter experimental.

O eletrocardiograma: É um exame que estuda a ativação elétrica do coração e as arritmias cardíacas. Não oferece nenhum desconforto ou risco para o paciente.

O ecocardiograma: é um ultrassom do coração e estuda a forma e a função do coração. Também não oferece nenhum risco ou desconforto ao paciente.

O Holter-24 horas: É um pequeno gravador de eletrocardiograma que é colocado na cintura do paciente junto com alguns eletrodos que são fixados no peito. O paciente irá para casa com este sistema e retornará 24 horas após para a sua devolução. Este exame serve para avaliarmos a possibilidade de arritmias cardíacas e não oferece riscos.

Teste ergométrico: É um teste de esforço realizado em uma esteira ou bicicleta ergométrica. O paciente andarà em cima da esteira/bicicleta até cansar-se. Enquanto ele anda neste aparelho, o cardiologista registra eletrocardiogramas e mede a pressão arterial. O exame é bastante seguro, mas o paciente pode raramente sentir dor no peito, tontura ou arritmias cardíacas. Nestes casos, no entanto, estaremos diante de algum diagnóstico que precisa ser realizado.

Exames de sangue: os riscos são mínimos. O paciente sente uma pequena dor no momento da punção para a retirada da amostra de sangue, podendo surgir um pequeno hematoma local..

Teste de inclinação: É um teste em que o paciente é colocado em uma cama que inclina o seu corpo a 60° graus com a cabeça para cima e com os pés apoiados, durante alguns minutos. Durante a inclinação, o paciente tem o eletrocardiograma e a pressão arterial, continuamente medidos. Poderà haver queda da pressão arterial e algumas arritmias que podem levar a desmaios. Se isto ocorrer, a cama é rapidamente retornada a 0° grau e a pressão arterial retorna ao normal imediatamente. Nestes casos, a queda da pressão poderá ser a causa dos desmaios e o tratamento poderá sofrer alguma mudança. Não há risco de queda, pois o paciente fica seguro por correias.

Este estudo não contempla avaliações chamadas invasivas, que contenham algum risco (estudo eletrofisiológico, por exemplo). Caso elas sejam necessárias, independente do estudo em questão, a indicação será discutida com você e com o seu médico assistente para posterior decisão.

BENEFÍCIOS

Esta avaliação não apresenta nenhum risco para a sua saúde. Caso seja encontrada alguma causa cardiológica para os seus desmaios, o seu tratamento poderá sofrer alguma mudança necessária e benéfica. Além disto, algumas causas cardiológicas de desmaios podem oferecer riscos para o paciente. A descoberta destas condições poderá melhorar muito a qualidade e a eficácia do seu tratamento e de futuros pacientes com o mesmo problema. Este estudo refere-se apenas a aspectos diagnósticos e você será encaminhado ao seu médico assistente, que definirá o tratamento recomendado.

Não haverá nenhum ônus para você em relação às consultas médicas e nem a nenhum dos exames pertinentes ao estudo, independente de você Ter sido proveniente de clínicas de SUS, convênios ou particulares.

Participação voluntária

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você poderá desistir de participar a qualquer momento. Caso você não queira participar, ou resolva retirar-se posteriormente do estudo, não haverá nenhum prejuízo para o seu tratamento. Você tem toda a liberdade para fazer quaisquer perguntas relacionadas à pesquisa aos investigadores. Estes se comprometem a proporcionar-lhe todas as informações requeridas antes, durante e após o estudo.

Confidencialidade

Toda a informação obtida sobre você será mantida em poder do pesquisador principal. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a estas informações. Dados de identificação pessoal serão removidos das fichas relativas ao estudo e guardados em arquivo separado, no sentido de manter a confidencialidade das informações.

Se você desejar conversar sobre o estudo, ou achar que não foi bem tratado, ou foi por alguma razão prejudicado, você deverá entrar em contacto com o pesquisador principal, o Dr. Thiago da Rocha Rodrigues, telefone 3227-4513 ou 88626198. Você poderá ainda entrar em contacto com o CEP do Hospital Felício Rocho, telefone.33397221 ou com o COEP da UFMG no telefone 34994592.

Se você concorda em participar deste estudo assine seu nome na linha embaixo.

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Data: ____/ ____/ ____

ANEXO H

PROTOCOLO DE PESQUISA

PROT0C2.DOC OU ETICPROT.897(3)

I.1. TÍTULO DO PROJETO:

ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE SÍNCOPE EM PACIENTES COM CONVULSÕES, PERDAS DE CONSCIÊNCIA E DE TÔNUS POSTURAL, MAS COM ELETROENCEFALOGRAFIA NORMAL OU COM ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS PARA EPILEPSIA.

I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL*

Nome: Thiago da Rocha Rodrigues (Mestrando em Pós Graduação)
Identidade: M-1.358.960 SSP-MG CPF: 469.786.746-72
Endereço: Rua Piauí 1195 Apto. 1001 – Belo – Horizonte – MG
Correspondência: Bairro Funcionários – CEP 30150-321
Telefone: (031) 3227-4513 Fax: 031-32753681
Correio eletrônico:ThiagoRRodrigues@aol.com

Nome: Maria da Consolação Vieira Moreira (Orientadora)
Identidade: M-26830 SSP-MG CPF: 089.446.286-53
Endereço: Rua Bernardo Guimarães 630 Apto. 601 – Belo – Horizonte – MG
Correspondência: Funcionários CEP 30140-080
Telefone: (031) 3224-7601 Fax:: (31) 32247601
99834475 Correio eletrônico:moreiram@gold.com.br

* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO
FACULDADE DE MEDICINA, UFMG

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética
da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:
Diligência/pendências:
Não aprovado:

II. TÍTULO DO PROJETO

ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE SÍNCOPE EM PACIENTES COM CONVULSÕES, PERDAS DE CONSCIÊNCIA E DE TÔNUS POSTURAL MAS COM ELETROENCEFALOGRAMA NORMAL OU COM ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS PARA EPILEPSIA.

II. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

Cerca de 30 a 40% dos pacientes (PTs) com diagnóstico de epilepsia apresentam eletroencefalograma (EEG) normal, pouco alterado ou com achados inespecíficos. Alguns estudos indicam que 20 a 30% dos PTs encaminhados para tratamento de epilepsia não têm epilepsia verdadeira. Síncope cardiovascular é a condição clínica que mais frequentemente pode confundir o diagnóstico. O erro diagnóstico pode ter como consequência desde a refratariedade ao tratamento até a possibilidade de morte súbita cardíaca. O objetivo primário deste estudo é avaliar a prevalência de síncope de origem cardiovascular em pacientes encaminhados para a clínica neurológica com diagnóstico firmado ou suspeito de epilepsia, mas com EEG normal ou com achados inespecíficos. Os objetivos secundários são avaliar quais os diagnósticos cardiológicos mais frequentes por faixa etária e quais os achados clínicos que devem levar o clínico, cardiologista ou neurologista a diferenciarem síncope de epilepsias. Serão incluídos PTs encaminhados para a clínica neurológica com convulsões, perdas de consciência e de tônus postural, mas que apresentem eletroencefalograma (EEG) normal ou com achados inespecíficos. Serão excluídos PTs com convulsões tônico-clônicas generalizadas, prolongadas e com EEG com alterações típicas de epilepsia; epilepsias secundárias a lesões bem definidas como acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) prévio, tumores, hidrocefalia e outros; doenças e síndromes neuromusculares degenerativas, retardo mental, doenças psiquiátricas e demência. Também serão excluídos pacientes com síncope convulsiva que tenham sido primariamente encaminhados para o cardiologista. Os pacientes que preencherem estes critérios serão encaminhados para avaliação cardiológica que consistirá, inicialmente, de consulta cardiológica com ECG e, subsequentemente, de acordo com as diretrizes de avaliação de síncope, dos exames: ecocardiograma, teste ergométrico, Holter-24 horas, massagem de seio carotídeo e teste de inclinação. Os pacientes responderão a um questionário elaborado para a caracterização pormenorizada de vários aspectos clínicos relativos aos episódios de perdas de consciência. Através desta sistemática, avaliaremos a prevalência, em uma clínica especializada em epilepsias, de pacientes com síncope cardiovasculares e quando a avaliação cardiológica deveria ser indicada nos pacientes com suspeita de epilepsia.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Convulsões, epilepsia, síncope, teste de inclinação, eletroencefalograma.

Data prevista para o início do projeto:

01 de setembro de 2004

Data prevista para o encerramento:
01 de maio de 2006

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

II. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

II.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

II.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

II.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

II.4. Plano de coleta e análise dos dados

II.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

II.6. Plano de divulgação dos resultados

II.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

II.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

Objetivo primário: Avaliar a prevalência de condições clínicas cardiovasculares que sabidamente provocam síncope verdadeiras em pacientes encaminhados para a clínica neurológica com convulsões, perdas de consciência e de tônus postural, mas com EEG normal ou com achados inespecíficos.

Objetivos secundários: Avaliar quais as causas cardiológicas mais freqüentes que provocam síncope na população estudada, de acordo com a faixa etária; avaliar quais os achados clínicos que devem levantar a suspeita de síncope verdadeira em pacientes com suspeita de epilepsia.

II.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa (explicitando as referências bibliográficas)

Cerca de 20 a 30% dos pacientes com diagnóstico de epilepsia podem ter o diagnóstico incorreto (1) e, muitos deles podem ter uma síncope cardiovascular verdadeira, com movimentos musculares bruscos e anormais, devidos a hipóxia cerebral, o que é difícil de diferenciar de epilepsia verdadeira. Estes pacientes podem apresentar sintomas convulsivos refratários aos anticonvulsivantes e, alternativamente, podem melhorar com o tratamento cardiológico específico (2). Um estudo recente de pacientes encaminhados para uma clínica especializada de epilepsia e em uso de anticonvulsivantes, evidenciou erro diagnóstico em 26% dos casos (3). Em outra pesquisa realizada em pacientes da comunidade (4), o erro

diagnóstico foi confirmado em 23% e suspeito em outros 12%. Em ambos os estudos, a síncope cardiovascular foi a causa do erro diagnóstico na maioria dos casos. A síncope cardiovascular é causada por uma condição hemodinâmica aguda e transitória, causada por uma taqui ou bradiarritmia ou por hipotensão arterial grave e súbita. Supõe-se que, nestes casos, haveria uma hipóxia cerebral aguda e generalizada, que, dependendo de sua intensidade, seria a responsável pelos movimentos musculares convulsivos. Neste sentido, um estudo recente de Passman R et al. (5) mostrou que, de 222 testes de inclinação positivos para o diagnóstico de síncope vasovagal, 18 pacientes (8%) tiveram sintomas neurológicos, sendo 11 (5%) com movimentos musculares tônico-clônicos e 3 com convulsões focais. O grupo de pacientes com sintomas convulsivos teve pressões arteriais sistólicas e frequências cardíacas durante as crises significativamente menores do que aqueles que não tiveram tais sintomas. Além da síncope vasovagal, outras causas cardiovasculares têm sido relatadas esporadicamente como causadoras de confusão diagnóstica com convulsões. Destas, destacam-se a hipersensibilidade de seio carotídeo (6) e a síndrome de QT longo congênito (7). Convulsões febris têm sido relatada na síndrome de Brugada, em associação com taquicardias ventriculares polimórficas graves (8). Uma causa rara, mas que ocorre esporadicamente em crianças, é a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (9). Estas crianças podem apresentar síncope, algumas vezes com convulsões, na vigência de taquicardia ventricular polimórfica associada a estresse físico ou emocional. Potencialmente, na presença de cardiopatias estruturais graves, a síncope pode inclusive ser o prenúncio de morte súbita, principalmente se a causa não for detectada. A propósito, também a morte súbita tem sido relatada em pacientes em tratamento para epilepsia, podendo ser responsável por 2 a 17% das mortes (10). No Reino Unido, ocorrem aproximadamente 1000 mortes súbitas por ano em pacientes com diagnóstico de epilepsia, sendo cerca da metade súbitas e inexplicadas (11). A incidência é até 40 vezes maior em jovens com epilepsia do que aqueles sem epilepsia (12). Muitos casos podem ser consequência da própria convulsão (13), mas poucos são os casos esclarecidos. Alguns são relacionados a arritmias (14). A refratariedade ao tratamento tem sido implicada como fator de risco (15,16), o que pode dever-se à gravidade do caso, mas também a erro diagnóstico. A fisiopatologia da morte súbita na epilepsia não é bem conhecida, mas possíveis causas cardiovasculares associadas podem estar presentes. A síncope neurocardiogênica é uma causa comum de perda transitória de consciência, podendo ser responsável por até cerca de 40% destes eventos na população geral (17). Na maioria das vezes, o diagnóstico pode ser realizado baseado na história clínica, na exclusão de cardiopatias estruturais graves e na realização do exame “Teste de Inclinação”. No entanto, alguns pacientes com síncope verdadeira podem ser erroneamente classificados como sendo portadores de doença neurológica, como epilepsia, pois ela pode vir acompanhada de atividade semelhante a convulsões e, mesmo, a déficits neurológicos focais. O teste de inclinação pode ajudar a esclarecer estes casos, pois ele pode demonstrar atividade tipo convulsão, associada à hipotensão arterial grave, em até dois terços dos pacientes com diagnóstico de epilepsia e com resposta não satisfatória aos anticonvulsivantes (18-19).

O eletroencefalograma é o exame complementar mais comumente utilizado para o diagnóstico da epilepsia. No entanto, a sensibilidade de um único exame em 4 trabalhos foi de apenas 40%, 48%, 63% e 70.7%, respectivamente (20, 21, 22,23). Hoefnagels et al. estudando pacientes com diagnóstico de convulsões, encontraram atividade epileptiforme no EEG interictal em 40% apenas dos pacientes, com

especificidade de 95%. Em casos duvidosos em relação à possibilidade de síncope, o EEG alterado dobrou a possibilidade diagnóstica de epilepsia. Com a hiperventilação, a sensibilidade aumentou para 57%, com pequena redução da especificidade para 84%. Portanto, torna-se evidente que o EEG é um auxílio diagnóstico que só pode ser de valor quando os seus resultados são bem correlacionados com a história e o exame clínico do paciente. Também é evidente que nem todos os pacientes que têm epilepsia têm o EEG alterado, bem como nem todas as convulsões são de origem neurológica. Até que ponto a baixa sensibilidade do EEG é uma limitação intrínseca do exame ou deve-se à presença de outro diagnóstico não detectado? Este trabalho procurará abordar esta questão. No entanto, uma relação de causa entre as “convulsões” e as possíveis etiologias cardiovasculares só poderá ser estabelecida em bases clínicas e individuais, baseada na confrontação dos achados clínicos e neurológicos. Teoricamente, os pacientes podem apresentar as duas condições simultâneas e independentes. Podem ainda, apresentar as duas situações, mas uma agravando ou precipitando a outra. Estas possibilidades serão discutidas no trabalho, embora o objetivo primário será a avaliação da prevalência de condições cardiovasculares que levem a síncope na população estudada, independente das relações de causa e efeito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) McDade G, Brown SW. Non-epileptic seizures: Management and predictive factors of outcome. *Seizure* 1992;1:7-10.
- 2) Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick A P. Misdiagnosis of Epilepsy: Many Seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-4.
- 3) Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med* 1999;92:15-23.
- 4) Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998;5:403-6.
- 5) Passman R, Horvath G, Thomas J, Kruse J, Shah A, Goldberger J, Kadish A. Clinical Spectrum and Prevalence of Neurologic Events Provoked by Tilt Table Testing. *Arch Intern Med*. 2003;163:1945-1948.
- 6) Parry SW, Kenny RA. Carotid sinus syndrome masquerading as treatment resistant epilepsy. *Postgrad Med J*. 2000 Oct;76(900):656-8.
- 7) Davis AM, Wilkinson JL. The long QT syndrome and seizures in childhood. *J Paediatr Child Health*. 1998 Oct;34(5):410-1.
- 8) Paydak A, Telfer EA, Kehoe AF, et al. Brugada syndrome: an unusual cause of convulsive syncope. *Arch Intern Med* 2002;162(12):1416-9.
- 9) Lahat H, Eldar M, Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khouri A, Lorber A, Kastner DL, Goldman B, Pras E. Autosomal recessive catecholamine or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;Jun 12;103(23):2822-7.
- 10) Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S7-12.
- 11) Reynolds E. Editorial. Sudden death in the shadows of epilepsy. UK government's action plan for epilepsy needs great commitment. *BMJ* 2003;326:349-350.
- 12) Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. *Seizure* 1999;8:347-52.

- 13) Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexplained death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:211-13.
- 14) Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:542-48.
- 15) Walczak TS, Leppick IE, D'Amélio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexplained death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-525.
- 16) Pedley T A, Hauser W A. Commentary: Sudden death in epilepsy: a wake up call for management. *The Lancet*, 2002;359:1790-1.
- 17) Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:160-175.
- 18) Almquist A, Goldemberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med*. 1989;320:346-351.
- 19) Grubb BP, Wolf D, Samoil D, et al. Recurrent unexplained syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1123-1128.
- 20) Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Roos RA, Van Dijk JG, Kamphuisen HÁ. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1991;54(11):953-6.
- 21) Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol*. 1992;49(3):231-7.
- 22) Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;49(5-6):577-84.
- 23) Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr*. 2003;34(3):140-4.

Utilize, no máximo, 5 páginas, numerando-as 3a., 3b. etc

II.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Objetivo primário – Avaliar a prevalência de condições clínicas cardiovasculares que sabidamente provocam síncope verdadeira em pacientes encaminhados para a clínica neurológica com convulsões, perdas de consciência e de tônus postural, mas com EEG normal ou com achados inespecíficos.

Objetivos secundários – Avaliar quais as causas cardiológicas mais frequentes que provocam síncope na população estudada, de acordo com a faixa etária; avaliar quais os achados clínicos que devem levantar a suspeita de síncope verdadeira em pacientes com suspeita de epilepsia.

Critérios de inclusão – Pacientes encaminhados para a clínica neurológica com quadro de convulsões, perdas de consciência e de tônus postural, mas com EEG normal ou com achados inespecíficos para epilepsia.

Critérios de exclusão – Pacientes com convulsões tônico-clônicas generalizadas, prolongadas e com EEG com alterações típicas de epilepsia; Pacientes com convulsões

relacionadas a alterações intracerebrais como acidentes vasculares cerebrais (isquêmicos ou hemorrágicos), hematomas, tumores, hidrocefalia e outras; Doenças e síndromes neuro-musculares degenerativas, retardo mental, demência e doenças psiquiátricas; Pacientes com perdas de consciência e convulsões, mas que foram primariamente encaminhados ao cardiologista antes do neurologista; Pacientes sem perda do tônus postural.

Cálculo da amostra

Considerando-se uma prevalência de 12,5% de síncope em um corte transversal na população geral (1) e que esperamos encontrar cerca de 25% de pacientes com síncope verdadeiras na população estudada (2), se fossemos comparar os pacientes deste estudo com a população geral, para um alfa (nível de significância) de 0,05, um intervalo de confiança de 95% e um poder 90%, deveremos estudar cerca de 46 pacientes. Considerando-se uma provável perda de 10% dos pacientes alocados para a pesquisa, faremos o estudo de 79 pacientes.

- 1) Soteriades E.S., Evans J. C., Larson M.G. et al. Incidence and prognosis of syncope. The New England Journal of Medicine 2002;347(12):878-85.
- 2) Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick A P. Misdiagnosis of Epilepsy: Many Seizure-like attacks have a cardiovascular cause. J Am Coll Cardiol 2000;36:181-4.

Métodos

Os pacientes serão examinados pelo neurologista. Se preencherem os critérios de exclusão e inclusão, serão convidados a participar do estudo. Após esclarecimento dos objetivos do estudo, leitura e compreensão do termo de consentimento livre e esclarecido o mesmo será assinado pelo voluntário. Em seguida, os pacientes serão encaminhados para o cardiologista e submetidos a exame clínico cardiológico.. Será feita anamnese com um questionário (1) elaborado para a descrição detalhada do episódio de convulsão (anexo 1). Os dados deste questionário serão codificados e aplicados na base de dados do programa “EPIINFO” para análise estatística. Em seguida, será feito exame físico e ECG. De acordo com as diretrizes de avaliação de síncope, será realizado, posteriormente e se necessário, ecocardiograma, teste ergométrico, Holter 24H e teste de inclinação. Pacientes com indicação para estudo eletrofisiológico, serão formalmente indicados para este estudo, pois o exame será necessário independentemente da pesquisa que está sendo realizada. Ele poderá continuar participando do trabalho, embora o exame não faça parte da pesquisa, por se tratar de exame invasivo. Após esta avaliação será possível avaliar a prevalência de condições cardiovasculares, presentes nesta população, que podem provocar síncope convulsivas de etiologia cardiovascular. Não será objetivo primário deste estudo estabelecer relação causal de certeza entre a condição cardiovascular e a convulsão. Esta relação será realizada em bases clínicas juntamente com o neurologista e não fará parte das conclusões primárias do estudo.

II.4. Plano de coleta e análise dos dados

Os pacientes serão examinados pelo neurologista do ambulatório do Sistema Único de Saúde (SUS) de epilepsias do Hospital Felício Rocho, no setor de consultórios de neurologia do Hospital Felício Rocho e nos consultórios particulares dos neurologistas deste hospital. Também serão incluídos pacientes encaminhados ao pesquisador, que é cardiologista, provenientes de neurologistas de outros hospitais e que preencham os critérios de inclusão.

II.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Será oferecido ao paciente uma propedêutica cardiológica não invasiva, não experimental e de uso rotineiro para propedêutica de síncope. Os exames não oferecem riscos ou desconfortos significativos. O achado de uma causa cardiológica para a perda de consciência e convulsão pode ter um grande benefício para o paciente, pois pode explicar possíveis refratariedades terapêuticas e descobrir causas potencialmente de risco para o paciente. Algumas destas causas, se não detectadas e tratadas, podem inclusive trazer riscos para os pacientes. Todos os pacientes com diagnóstico de doenças cardiovasculares e/ou neurológicas serão orientados e encaminhados para tratamento indicado.

II.6. Plano de divulgação dos resultados

Os pacientes serão incluídos consecutivamente no período de setembro de 2004 a setembro de 2005. Os dados serão analisados e divulgados até maio de 2006, com a apresentação de tese de mestrado. Posteriormente, o trabalho será submetido para publicação em revista científica da área.

II.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

A pesquisa será interrompida após atingirmos o número planejado de pacientes.

II.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

As consultas serão realizadas no ambulatório de SUS do Hospital Felício Rocho e nos consultórios de convênios do mesmo. Os exames de ecocardiograma, teste ergométrico e Holter-24H serão realizados no Instituto Mineiro de Cardiologia e Hospital Felício Rocho. Em ambos os locais há infraestrutura para atendimento de pacientes neurológicos e cardiopatas, incluindo cardioversores elétricos e material e medicamentos para atendimento de urgência.

II.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas

As consultas cardiológicas serão realizadas sem ônus no ambulatório de SUS do Hospital Felício Rocho. Pacientes portadores de planos de saúde serão atendidos nos

consultórios de convênios do Hospital. Todos os exames complementares fazem parte da rotina de avaliação de pacientes com síncope. Os exames dos pacientes provenientes do SUS serão realizados sem ônus. Os exames dos pacientes que possuem convênios com as instituições participantes serão feitos através dos mesmos.

II.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não existe nenhum acordo para a obtenção de propriedade das informações geradas pela pesquisa. Os dados e conclusões do estudo tornar-se-ão públicos e sem qualquer restrição para divulgação através dos meios científicos adequados.

II.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Os resultados deste trabalho serão divulgados nos meios científicos independente dos resultados serem favoráveis ou não. Os resultados serão apresentados em defesa de tese de mestrado do departamento de clínica médica da UFMG e, a seguir, publicados em revistas científicas.

II.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para o propósito dessa pesquisa e, todos os pacientes envolvidos, terão garantidos a sua total privacidade no momento da sua divulgação. Somente os médicos envolvidos no projeto terão acesso aos dados.

III. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

III.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

Serão incluídos 46 pacientes com idade de 5 a 80 anos, de ambos os sexos e qualquer cor ou classe social. Serão incluídos também, pacientes menores de idade, cujos consentimentos serão assinados pelos pais ou responsáveis legais. A inclusão deste grupo justifica-se por que eles estão expostos a possíveis causas cardiológicas de risco para a sua saúde e que podem confundir-se com convulsões de origem neurológica e porque os exames são considerados não invasivos. As possíveis causas cardiológicas neste grupo podem explicar refratariedades terapêuticas e riscos à saúde. Destas causas, destacam-se a síndrome de QT longo congênito, taquicardia ventricular

catecolaminérgica, síndromes vasovagais e cardiopatias congênitas. A detecção destas afecções clínicas traria grande benefício a este grupo de pacientes.

III.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Será aplicado um questionário de anamnese aos pacientes, para a descrição detalhada do evento de perda de consciência (Anexo 1). Será feito exame físico e eletrocardiograma. Quando necessário, serão realizados os exames de ecocardiograma, teste ergométrico, Holter-24H e teste de inclinação. Nenhum destes exames oferecem riscos de lesões físicas ou orgânicas aos pacientes. Nenhum destes exames tem caráter experimental e todos são de aplicação rotineira na cardiologia, e, especificamente, na propedêutica de síncope.

III.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins.

Os dados serão coletados, inicialmente, por consultas cardiológicas e ECG dos pacientes do ambulatório de epilepsias do Hospital Felício Rocho que preencham os critérios de inclusão e sem critérios de exclusão, já citados. Serão também aceitos pacientes encaminhados dos consultórios dos neurologistas do Hospital que preencham os mesmos critérios. Estes pacientes, caso assinem os termos de consentimento livre e esclarecido, serão encaminhados para propedêutica cardiológica, visando o diagnóstico de uma possível síncope verdadeira. A propedêutica a ser oferecida aos pacientes incluirá apenas métodos considerados “não invasivos”, ou seja, exames considerados de risco muito baixo, seguros e de uso rotineiro em cardiologia, tais como o ecocardiograma, ECG, Holter, teste ergométrico e teste de inclinação, que serão indicados de acordo com cada caso específico.

Os dados obtidos com esta pesquisa serão utilizados apenas para os propósitos da mesma.

III.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Os pacientes serão recrutados no período de setembro de 2004 a setembro de 2005. A análise dos dados e a redação do trabalho serão realizadas até maio de 2006, quando será apresentada a defesa da tese de mestrado. Posteriormente, o trabalho será submetido para publicação em revista científica.

III.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa.

III.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

A propedêutica utilizada na pesquisa é a mesma indicada para exames de rotina em cardiologia e para propedêutica de síncope, e constará dos seguintes exames:

ECG: Não oferece qualquer risco ou desconforto para o paciente;

Ecocardiograma: Não oferece qualquer risco ou desconforto para o paciente;

Holter: Não oferece qualquer risco inerente ao exame, mas apresenta um certo desconforto, pois utiliza eletrodos aderidos à pele por um período de 24 horas;

Teste ergométrico: É considerado um exame de risco muito baixo, com possibilidade muito pequena de provocar infarto do miocárdio em pacientes com fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana. Pode provocar angina de peito e arritmias cardíacas. O paciente é levado a fazer um esforço físico grande, até cansar-se.

Teste de inclinação: É um teste em que o paciente é colocado em uma mesa de inclinação. O exame pode reproduzir o sintoma do paciente, como o desmaio com queda da pressão arterial e bradicardia acentuada. Se isto ocorrer, a mesa é retornada a zero grau e o paciente melhora imediatamente. Neste caso, o diagnóstico do paciente pode sofrer uma modificação fundamental para o seu tratamento.

III.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Os exames “Teste ergométrico” e “Teste de inclinação” são considerados de risco baixíssimo para o paciente. No entanto, devem ser realizados em local com condições para atendimento médico de urgência.

III.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Os pacientes não terão nenhum ônus adicional e, portanto, não terão necessidade de ressarcimento. Não está previsto remuneração para os pesquisadores.

Termo de Compromisso

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Eu, Thiago da Rocha Rodrigues, médico sob o registro no CRMMG de 17751, declaro que cumprirei todos os termos da resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

V. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Curriculum vitae simplificado (modelo PRPq) do pesquisador responsável e de cada um dos demais participantes

Os *curriculum vitae* de todos os participantes se encontram disponíveis no Sistema LATTES.

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO PARA DESCRIÇÃO DAS CRISES. (aplicado sob orientação médica e, se possível, com alguma testemunha dos episódios – familiares, cônjuge, pais, filhos etc.).

- 1) Você perde a consciência ?
- 2) Há quanto tempo isto vem ocorrendo?
- 3) Quantas vezes isto já ocorreu?
- 4) Você apresenta cheiros esquisitos antes dos episódios?
- 5) Antes das crises você apresenta alucinações?
- 6) Antes da crise você estava em ambiente de muito calor?
- 7) Antes da crise você sentiu tontura e vistas embaralhando?
- 8) Antes da perda de consciência, você sentiu enjôo e vontade de vomitar?
- 9) Você ficou muito tempo de pé antes da perda de consciência?
- 10) Antes do desmaio você estava em pé, sentado ou deitado?
- 11) No momento do desmaio, você estava realizando algum esforço físico intenso?
- 12) Se a resposta anterior foi “sim”, o que você estava fazendo?
- 13) Antes do desmaio você ficou suando?
- 14) Antes do desmaio você ficou pálido?
- 15) Antes do desmaio você sentiu palpitação (sensação de coração disparado) ?
- 16) Antes do desmaio você sentiu dor no peito?
- 17) Antes do desmaio você sentiu falta de ar?
- 18) Você costuma apresentar ameaças de desmaios?
- 19) Apresenta movimentos bruscos (solavancos) com os braços e pernas durante as crises?
- 20) O seu corpo fica enrijecido?
- 21) Por quanto tempo o seu corpo fica balançando e enrijecido?
- 22) Por quanto tempo você fica sem consciência?
- 23) A sua cabeça fica curvada para trás?
- 24) Apresenta movimentos bruscos e repetitivos com a face?
- 25) Apresenta olhar fixo para um único local durante as crises?
- 26) A sua barriga fica enrijecida?
- 27) Durante a perda de consciência você responde quando chamado?
- 28) Você se lembra do acontecido?
- 29) Após acordar, você fica confuso?
- 30) Por quanto tempo você fica confuso?
- 31) Você já mordeu a língua durante as crises?
- 32) A mordedura da língua ocorre sempre ou só algumas vezes?

- 33) Você já machucou a cabeça?
- 34) O trauma na cabeça ocorre sempre ou só algumas vezes?
- 35) Você já apresentou traumas em outras regiões?
- 36) Você fica com os lábios ou as extremidades roxas durante as crises?
- 37) Após o desmaio você apresenta dores musculares?
- 38) Após os desmaios você apresenta dor de cabeça?
- 39) Após o desmaio, você acorda rapidamente?
- 40) Você já desmaiou ou quase desmaiou durante punções para exames de sangue?
- 41) Você já desmaiou ou quase desmaiou após exercícios intensos?
- 42) Qual foi a posição que as pessoas te deixaram durante os desmaios?
- 43) Estava em uso algum anticonvulsivante?
- 44) Se a última resposta foi sim, qual deles estava usando?
- 45) Após o anticonvulsivante, você continuou tendo desmaios?
- 46) Estava em uso de alguma outra medicação?
- 47) Se a última resposta foi sim, quais?

- 1) Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol.2002;40:142-8.

ANEXO 2

Os resultados do exame “Teste de inclinação” serão codificados e catalogados no banco de dados do “Epiinfo” de acordo com os critérios:

ACHADOS DO EXAME “TESTE DE INCLINAÇÃO

- 1) Teste de inclinação basal positivo ou negativo
- 2) Teste de inclinação sensibilizado: sim ou não
- 3) Teste sensibilizado com nitrato sublingual, isoproterenol ou inclinação de 80°?
- 4) Teste positivado com quantos minutos de inclinação basal?
- 5) Teste positivado com quantos minutos de sensibilização?
- 6) Resposta vasodepressora pura, cardioinibitória ou mista?
- 7) Pressão arterial mínima durante a positivação do exame
- 8) Frequência cardíaca mínima durante a positivação do teste
- 9) Apresentou assistolia durante a positivação?
- 10) Quanto tempo de assistolia?
- 11) Qual a frequência cardíaca antes da positivação?
- 12) O teste reproduziu o sintoma
- 13) Apresentou convulsão durante o teste
- 14) Apresentou movimentos tônico-clônicos durante a síncope?
- 15) Quanto tempo duraram os movimentos tônico-clônicos?
- 16) O paciente lembra-se da perda de consciência durante a positivação?
- 17) Foi realizado massagem de seio carotídeo (MSSC)?
- 18) Apresentou assistolia durante a MSSC?
- 19) Duração da assistolia durante a MSSC;
- 20) Apresentou hipotensão arterial durante a MSSC?
- 21) Apresentou reprodução dos sintomas durante a MSSC ?

- 22) Pressão arterial mínima durante a MSSC;
- 23) Frequência cardíaca mínima durante a MSSC;

ANEXO I - Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

ANEXO J - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho