

## Gestão de Qualidade Empresarial: Como essa teoria pode ser útil na pesquisa do fenômeno de morte súbita e inesperada na epilepsia?

Fulvio A. Scorza\*, Ricardo M. Arida\*\*, Marly de Albuquerque\*\*\*, Carla A. Scorza\*, Esper A. Cavalheiro\*

Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM)

### RESUMO

**Introdução:** A epilepsia é a doença neurológica crônica grave mais comum, aproximadamente 1% da população mundial tem epilepsia. Além disso, pessoas com epilepsia apresentam maiores chances de morrerem prematuramente quando comparadas com indivíduos sem epilepsia e a causa de morte mais comum é a morte súbita e inesperada em epilepsia (SUDEP). **Objetivos:** Neste artigo de revisão abordaremos os aspectos conceituais, epidemiológicos, fatores de risco e medidas preventivas na SUDEP a partir de algumas estratégias adotadas pela excelência profissional de gestores do sistema corporativo. **Conclusões:** Trata-se de um paradigma interessante com implicações significativas para nortear a pesquisa em SUDEP.

**Unitermos:** Epilepsia, coração, morte súbita cardíaca, sistema corporativo.

### ABSTRACT

*“Gestão de Qualidade Empresarial”: How this theory can be useful in research of phenomenon of death is sudden unexpected death in epilepsy?*

**Introduction:** Epilepsy is the most common neurological disorder, approximately 1% of the population worldwide have epilepsy. Moreover, people with epilepsy are more likely to die prematurely than those without epilepsy and the most common epilepsy-related category of death is sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). **Objectives:** The aim of this review is to discuss the definition, epidemiology, risk factors, etiology and preventative measures in the management of SUDEP from strategies adopted by corporate system experts. **Conclusions:** This is an interesting paradigm shift with significant implications for guiding research on SUDEP.

**Key words:** Epilepsy, heart, sudden cardiac death, corporate system.

Excelente, do latim *excellente*, significa muito bom; magnífico; excelso; exímio. Certamente, encontraremos diversas definições, princípios e conjecturas sobre o tema em questão. No entanto, será que existe alguma estratégia específica para um indivíduo buscar a excelência profissional?

Alguns teóricos irão dizer que ser excelente é fazer o que gosta, outros dirão que é gostar do que se faz, ou que excelência é encontrar sua vocação e especializar-se e até mesmo, tornar-se um profissional excelente significa ser um indivíduo multifocal, poliperceptivo e com inteligências múltiplas.<sup>1,2</sup> Atualmente, tem sido proposto que para

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

\*\* Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, Brasil.

\*\*\* Núcleo de Pesquisas Tecnológicas da Universidade de Mogi das Cruzes (NPT/UMC), São Paulo, Brasil.

Received Jan. 04, 2008; accepted Feb. 15, 2008.

um indivíduo alcançar a excelência profissional, terá que apresentar 10 características marcantes: empenho (querer fazer), liderança (saber fazer), qualidade (fazer melhor), vantagem competitiva (fazer diferente), eficiência (fazer corretamente), eficácia (fazer corretamente a coisa certa), criatividade (produzir mais com menos), estética (fazer bem feito) e espiritualidade (fazer em paz).<sup>1,2</sup> Além disso, este mesmo indivíduo deverá focar em seus objetivos profissionais uma energia inquietante, sempre apresentando um forte poder de decisão, muita determinação, disciplina e máximo desempenho.<sup>1,2</sup> Obviamente, estas são tarefas extremamente complexas e que causarão dificuldades, incertezas e angústias. Também é importante frisarmos que para minimizar situações críticas, o profissional excelente deverá utilizar algumas perguntas-chave essenciais: O quê? Por quê? Onde? Como? Quando? Quem? Qual?<sup>1,2</sup>

Com base nessas informações, poderíamos questionar: será que o pesquisador brasileiro, mais precisamente o epileptologista, segue o padrão estabelecido pelo cenário empresarial?

A resposta é sim. A ciência médica no Brasil sofreu inúmeras transformações na última década. Os dados da Academia Brasileira de Ciência nos mostram que em 2005, as 24 grandes áreas de pesquisa médica geraram 14.329 artigos científicos.<sup>3</sup> Além disso, a formação de doutores em nosso país acompanhou o sucesso da produção científica. No Brasil, são formados 10 mil doutores, o que dá uma média de 6 doutores para cada 6 mil habitantes.<sup>3</sup> Nesse sentido, essa profissionalização de excelência nos possibilitou a grande oportunidade de realizar o desenvolvimento científico em nosso país. Com relação a neurociências especificamente, os avanços do conhecimento têm modificado, progressiva e profundamente, em decorrência da possibilidade de uso de técnicas e métodos que envolvem desde a genética molecular até a sofisticação de imagens do tecido cerebral humano *in vivo*. Assim, a compreensão da dinâmica do cérebro e de suas conexões com as funções neuropsíquicas, tanto em estado de normalidade como em estados patológicos, tem avançado de forma linear. Em nosso país, vários grupos de pesquisa se destacam e algumas iniciativas de programas agregadores e multidisciplinares têm sido tomadas e estão sendo implementadas, com o intuito de aprimorar o conhecimento nessa área específica de pesquisa. Paralelamente, foi desenvolvido recentemente um estudo que avaliou a evolução da produção científica de 295 neurocientistas clínicos brasileiros nos últimos 10 anos.<sup>4</sup> Constatou-se que a produção brasileira representou 2,37% dos artigos publicados pelos 20 periódicos indexados que regularmente publicam pesquisas em neurociência clínica, sendo a epilepsia a subárea com a maior produção científica.<sup>4</sup> Como sabemos, a epilepsia é a doença neurológica crônica grave

mais comum. Nos países desenvolvidos, a incidência da epilepsia é de aproximadamente 50 por 100 000 indivíduos/ano, sendo mais freqüente entre crianças e idosos.<sup>5,6</sup> Os fatores etiológicos mais comuns são os tumores encefálicos, traumatismo crânio-encefálico, acidente vascular encefálico e infecções do sistema nervoso central.<sup>5</sup> Nos países em desenvolvimento, infecções endêmicas (neurocisticercose e malária) apresentam-se como principais fatores de risco.<sup>5</sup>

Há mais de duas décadas, nosso grupo de pesquisa da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP desenvolve pesquisa básica em epilepsia. Dentre todas as linhas de pesquisa adotadas em nosso laboratório, recentemente optamos também investir em uma área de pesquisa pouco explorada no cenário mundial, o fenômeno de morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP). Como essa área específica de pesquisa é extremamente estimulante e sabemos que nossa criatividade nasce da angústia e o padrão de excelência da aflição, será que até o presente momento já poderíamos argumentar sobre as perguntas-chave essenciais (O quê? Por quê? Onde? Como? Quando? Quem? Qual?) em nossa pesquisa em SUDEP?

**O quê?** – Indivíduos com epilepsia apresentam duas ou três vezes maiores chances de morrerem subitamente quando comparados com indivíduos sem epilepsia, sendo que a categoria de morte mais comum nesses casos é o fenômeno da morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP).<sup>6</sup> Na SUDEP, o óbito deve ocorrer de maneira não traumática, sem afogamento, pode ter ou não relatos de crise, excetuando-se *status epilepticus*, e os exames realizados após a morte não podem revelar causas anatômicas ou toxicológicas para a morte.<sup>7</sup>

**Por quê?** – Apesar do mecanismo patofisiológico da SUDEP ser desconhecido, uma possível explicação é que este seja de origem cardiogênica. Nesse sentido, estudos funcionais do coração têm sido realizados com o intuito de desvendar o fenômeno da SUDEP. Diversos estudos têm investigado possíveis alterações do sistema cardiovascular durante os períodos ictal e interictal de pacientes com epilepsia. Durante as crises epilépticas, a avaliação concomitante do EEG/ECG tem demonstrado que as crises epilépticas estão diretamente associadas com um aumento da freqüência cardíaca. Marshal e colaboradores<sup>8</sup> avaliaram 12 pacientes que foram monitorados através de video-EEG e ECG simultaneamente, observando a ocorrência de taquicardia durante as crises epilépticas. Paralelamente, Zijlmans e colaboradores<sup>9</sup> observaram que ocorre um aumento na freqüência cardíaca de pelo menos 10 batimentos por minuto imediatamente antes do início das crises em 93% dos pacientes e em 23% das crises (49% dos pacientes), a taquicardia precedeu o início clínico e

eletrográfico das crises. Além disso, Tigarán e colaboradores<sup>10</sup> demonstraram que 40% dos pacientes com epilepsia apresentaram depressão do segmento ST durante ou logo após a crise epiléptica e um outro estudo demonstrou uma lentificação do prolongamento QT simultaneamente ao aparecimento de alterações eletrográficas detectadas no EEG, sendo que essas alterações cardíacas foram mais pronunciadas nos pacientes que morreram subitamente quando comparados com os que não evoluíram para óbito.<sup>11</sup> Por outro lado, é interessante frisarmos que alguns dados clínicos sugerem o envolvimento do sistema nervoso parassimpático durante as crises epilépticas, evidenciado por bradicardia sinusal, a qual pode ser consequência da apnéia registrada durante as crises.<sup>12</sup> Além das alterações verificadas durante as crises epilépticas, alguns estudos têm relatado anormalidades funcionais do sistema cardiovascular em pacientes com epilepsia durante o período interictal. No final da década de 80, avaliou-se concomitantemente o EEG/ECG de 338 pacientes com epilepsia com o intuito de evidenciar a presença de arritmias. Verificou-se que 5% dos pacientes apresentavam alterações do ritmo, embora essa taxa de anormalidade não difira daquelas encontradas em adultos saudáveis e assintomáticos.<sup>13</sup> Em 1993, Drake e colaboradores<sup>14</sup> verificaram um aumento da frequência cardíaca e da duração do prolongamento QT de 75 pacientes com epilepsia quando submetidos ao ECG. No entanto, estas alterações não estavam fora dos padrões de normalidade. Além disso, os autores relataram que os pacientes com crises parciais complexas e crises secundariamente generalizadas apresentam uma maior frequência ventricular e duração do intervalo QT quando comparados com indivíduos com epilepsia generalizada.<sup>14</sup> Recentemente, pesquisadores dinamarqueses utilizaram testes cardiológicos (ECG, monitorização por *Holter*, ecocardiografia, teste ergométrico e cintilografia miocárdica) com o intuito de avaliar possíveis alterações cardiovasculares em 23 pacientes com epilepsia refratária.<sup>10</sup> Dessa forma, 40% dos pacientes avaliados apresentaram depressão do segmento ST, o qual foi associado com o aumento da frequência cardíaca durante as crises epilépticas. Sendo assim, os autores concluíram que um processo de isquemia cardíaca pode ocorrer nos pacientes com epilepsia refratários ao tratamento farmacológico.<sup>10</sup> Do ponto de vista experimental, nosso grupo de pesquisa foi pioneiro a avaliar a frequência cardíaca (FC) *in vivo* (ECG) e *in vitro* (preparação de Langendorf) de ratos com epilepsia.<sup>15</sup> Nossos resultados mostraram diferenças significantes na FC *in vivo* entre os grupos estudados (animais do grupo controle:  $307 \pm 9$  bpm; animais com epilepsia:  $346 \pm 7$  bpm). Em contraste, não encontramos diferenças entre os grupos nos experimentos *in vitro*. Dessa forma, concluímos que sob a influência do sistema nervoso central, o coração pode apresentar alterações funcionais que aumentam

a probabilidade de ocorrência de morte súbita nas epilepsias.<sup>15</sup>

**Onde?** – A incidência da SUDEP é considerada alta em pacientes com epilepsia crônica (1-2/1,000 pessoas/ano) e maior nos indivíduos refratários ao tratamento farmacológico (3-9/1,000 pessoas/ano).<sup>16</sup>

**Como?** – Alguns fatores podem ser considerados de risco para a SUDEP: idade, início precoce das epilepsias, tempo de duração das epilepsias, não controle e frequência das crises epilépticas, tipos de crises epilépticas, regime de drogas antiepilépticas adotado e temperaturas frias.<sup>16,17</sup>

**Quando?** – Contrariamente a opinião recorrente de que a SUDEP não ocorreria em crianças, a idade relatada para a ocorrência da SUDEP varia entre 8 meses a 83 anos de idade.<sup>18,19</sup> Por outro lado, a grande totalidade dos estudos sobre SUDEP têm encontrado diferentes décadas de pico de incidência, geralmente entre a terceira e quarta décadas de vida, mais precisamente entre 26 e 37 anos de idade.<sup>18,19</sup>

**Quem?** – A maioria dos estudos mostra que a ocorrência da SUDEP é duas vezes maior nos homens do que nas mulheres, porém, existem alguns relatos sugerindo que a ocorrência da SUDEP é similar entre os gêneros.<sup>19</sup>

**Qual?** – Atualmente, algumas medidas preventivas (além do tratamento farmacológico e cirúrgico) tem sido sugeridas na prevenção da SUDEP. A suplementação com ômega-3, a prática regular de atividade física e cuidados específicos durante o período de inverno tem recebido maior atenção.<sup>17,20,21</sup>

Especificamente com relação a SUDEP, essas e muitas outras questões ainda devem ser respondidas. No entanto, mesmo alcançando um padrão de excelência, deveremos utilizar nosso conhecimento adquirido e nossa inteligência científica para sentir, pensar e agir positivamente com relação à causa. Seguindo esse caminho, também é importante salientar que a fé na ciência é fundamental. No entanto, é sabido que fé sem informação é fanatismo e informação sem fé é vazio existencial. O que realmente conta é a junção dessas duas vertentes. Quem veio primeiro: o ovo ou a galinha? A resposta depende de fé, não de informação. Se você for adepto da corrente criacionista, acreditará que foi a galinha que veio primeiro. Assim, Deus criou a primeira galinha, que botou o primeiro ovo. No entanto, se você for favorável da teoria evolucionista, acreditará que o ovo veio primeiro. Sendo assim, fica evidente que o indivíduo com fé e informação, será capaz de executar a pergunta, buscar as variáveis e controlar as respostas.

## REFERÊNCIAS

1. Gois M. O desafio de ser excelente. As 200 provocações da excelência para você atingir o seu máximo. São Paulo: Madras; 2003. p.1-136.
2. Gois M. A fórmula da excelência. Vencer. 2007;99:44-53.
3. Krieger E. Avanços da ciência no Brasil. URL: [http://www.diabetes.org.br/eventos\\_online/index.php?id=499](http://www.diabetes.org.br/eventos_online/index.php?id=499)
4. Nitrini R. The scientific production of Brazilian neurologists: 1995-2004. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64:538-42.
5. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet. 2006;367:1087-100.
6. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol. 2003;16:165-70.
7. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. Epilepsia. 1997;38:S6-S8.
8. Marshall DW, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. Mayo Clin Proc. 1983;58:443-46.
9. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. Epilepsia. 2002;43:847-54.
10. Tigarán MD, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. Neurology. 2003;60:492-95.
11. Tavernor SJ, Brown SW, Tavernor RM, Gifford C. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges: a role in sudden unexplained death in epilepsy? Seizure. 1996;5:79-83.
12. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60:297-300.
13. Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP, Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. Neurology. 1987;37:1624-26.
14. Drake MF, Raider CR, Kay A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. Seizure. 1993;2:63-5.
15. Colugnati DB, Gomes PA, Arida RM, de Albuquerque M, Cysneiros RM, Cavalheiro EA, Scorza FA. Analysis of cardiac parameters in animals with epilepsy: possible cause of sudden death? Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:1035-41.
16. Stollberger C, Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). Epilepsy Res. 2004;59:51-60.
17. Scorza FA, de Albuquerque M, Arida RM, Cavalheiro EA. Sudden unexpected death in epilepsy: Are winter temperatures a new potential risk factor? Epilepsy Behav. 2007;10:509-10.
18. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. Epilepsia. 2005;46:54-61.
19. Bell GS, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. Risk factors, possible mechanisms and prevention: a reappraisal. Acta Neurol Taiwan. 2006;15:72-83.
20. Scorza FA, Cysneiros RM, Cavalheiro EA, Arida RM, de Albuquerque M. Omega-3 fatty acids and sudden unexpected death in epilepsy: what does the evidence tell us? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:972-3.
21. Scorza FA, Cysneiros RM, Cavalheiro EA, Arida RM, de Albuquerque M. Omega-3 fatty acids and sudden unexpected death in epilepsy: what does the evidence tell us? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:972-3.
22. Scorza FA, Colugnati DB, Pansani AP, Sonoda EYF, Arida RM, Cavalheiro EA. Preventing tomorrow's sudden cardiac death in epilepsy today. what should physicians know about this? Clinics. 2008. (in press)

### Endereço para correspondência:

Fulvio Alexandre Scorza  
Rua Botucatu, 862 – Ed. Leal Prado  
Disciplina de Neurologia Experimental  
CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil  
Fone: (11) 5576-4508 – Fax: (11) 5573-9304  
E-mail: scorza.nexp@epm.br