

Relação entre epilepsia e sono: clínica e fisiopatogenia.

Relationship between epilepsy and sleep: clinical symptoms and physiopathogeny

Marleide da Mota Gomes¹,
Gisele Schenkel L. M. Neves²

RESUMO

Introdução: A relação entre sono e epilepsia é relevante clínico-epidemiologicamente e de conhecimento antigo, apesar da sua fisiopatogenia precisar ser melhor esclarecida. **Objetivos:** Reconhecer: a influência do sono na expressão clínico-eletroencefalográfica da epilepsia e vice-versa; transtornos do sono mais comumente encontrados em pacientes com epilepsia e de diagnóstica diferencial dificultado; influência das drogas antiepilépticas (DAE) no sono. **Métodos:** Revisão narrativa principalmente com base na busca no Pubmed de artigos publicados nos últimos cinco anos com os termos epilepsy and sleep no título, revisões. **Resultados:** Existem síndromes epilépticas mais relacionadas ao sono-vigília, como: epilepsia noturna do lobo frontal; epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais; epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas e síndrome de Landau-Kleffner; epilepsia do lobo temporal (generalização secundária); síndromes de West e de Lennox-Gastaut; epilepsias idiopáticas generalizadas, principalmente crises generalizadas tônico-clônicas do despertar, mas, também, epilepsia mioclônica juvenil. Os transtornos do sono que mais acometem os pacientes com epilepsia são: sonolência diurna excessiva, insônia e síndrome da apneia obstrutiva do sono. A diferenciação de epilepsia noturna do lobo frontal deve ser feita principalmente com transtornos do despertar do sono não REM e outras parasônias. As DAE podem modificar a arquitetura do sono e o ciclo sono-vigília. Algumas das novas DAE podem ter efeito mais favorável na profundidade e continuidade do sono do que as antigas. O ciclo do sono-vigília é regulado através de vários intervenientes que também podem afetar a expressão da epilepsia: estruturas anatômicas, neurotransmissores ou eventos expressos no EEG que podem ser proconvulsivantes ou anticonvulsivantes.

Palavras chave- epilepsia, sono, parasônias, etiologia

ABSTRACT

Introduction: The relationship between sleep and epilepsy is important clinically and epidemiologically, and of old knowledge, although its physiopathogeny needs to be better explained. **Objective:** To recognize: the influence of the sleep in the epilepsy clinical-electroencephalographic expression, and vice versa; sleep disorders more commonly found in patients with epilepsy and of more difficult differential diagnosis; influence of the antiepileptic drugs (AED) in the sleep. **Methods:** Narrative review mainly based in the articles obtained by the search in the Pubmed published in the last five years with the terms epilepsy and sleep in the title, reviews. **Results:** Epileptic syndromes more related to the sleep period: nocturnal frontal lobe epilepsy; benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; epilepsy with continuous spike-and-wave discharges during slow-wave sleep and Landau-Kleffner syndrome; temporal lobe epilepsy (secondary generalization); West and Lennox-Gastaut syndromes; idiopathic generalized epilepsy, mainly epilepsy with generalized tonic-clonic on awakening, but, also, juvenile myoclonic epilepsy. The sleep disorders that more frequently occurs in patients with epilepsy are excessive daytime sleepiness, insomnia and obstructive sleep apnea syndrome. The differentiation of nocturnal frontal lobe epilepsy should be mainly made with the non REM sleep disorders of the awakening and others parasomnias. AED can modify the architecture of the sleep and the sleep-wake cycle. Some of new AED can have more favorable effect in the depth and continuity of the sleep than the old ones. The sleep-wake cycle is regulated through several interveners that may affect the expression of the epilepsy: anatomical structures, neurotransmitters or events expressed in EEG that can be proconvulsant or anticonvulsant.

Key words - epilepsy, sleep, parasomnias, etiology

¹ Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFRJ/Instituto de Neurologia da UFRJ – Programa de Epilepsia.

² Médica neurologista/Instituto de Neurologia da UFRJ – Programa de Epilepsia.

Endereço para correspondência: Profa. Marleide da Mota Gomes - Instituto de Neurologia da UFRJ – Programa de Epilepsia, Av. Venâncio Braz, 95, Botafogo 22290-140, Rio de Janeiro-RJ Brasil.

Introdução

O sono e a epilepsia estão relacionados sendo que o vídeo-EEG continuado e, mais recentemente, vídeo-EEG-polissonografia, estão provendo meios para confirmar e expandir a compreensão desta relação^{6,8}. Malow⁸ e Foldvary-Schaefer *et al.*⁶ lembram que desde Aristóteles e Hipócrates já se notava o vínculo entre sono e crises epiléticas (CE). Mais recentemente, no século XIX, Gowers e vários outros autores franceses, como Charcot e Feré estudaram essa associação da epilepsia e o ciclo sono-vigília^{6,8}. Em 1929, Langdon-Down e Brain relacionaram a ocorrência das CE: 24%, noturnas, 43%, diurnas, 33%, ao acaso²⁰. Com a descoberta do EEG por Berger surgiu uma ferramenta diagnóstica para pesquisa da interrelação entre sono e epilepsia. O papel de Gibbs e Gibbs (1947) nesse estudo foi o de demonstrar que as descargas epileptiformes interictais (DEI) eram ativadas no sono^{1,6}, o que favoreceu o procedimento em vigor até hoje de obter o registro do EEG em sono como procedimento de ativação. Outros papéis muito importantes para a compreensão dessa relação foram os de Janz (cronobiologia das crises generalizadas tonico-clônicas: epilepsias do despertar, noturnas e diurno-noturnas) e de Niedermeyer (descreveu a influência ativadora do despertar na epilepsia)^{8,20}. Rodriguez¹⁵ lembra que os transtornos do sono (TS) são comuns na infância e a sua prevalência é mais alta em transtornos crônicos, especificamente na epilepsia. As necessidades, exigências e estrutura do sono são diferentes em crianças e adultos¹⁵. O presente artigo faz uma síntese de aspectos clínicos e fisiopatogênicos da relação sono *vs* epilepsia.

Relação entre sono e epilepsia: direta e reversa

A busca bibliográfica deste artigo foi realizada no Pubmed em 27.02.2009 com as seguintes características: os termos nos títulos sleep e epilepsy e os limites – artigos publicados nos últimos cinco anos, em humanos, revisão, nos idiomas inglês, francês, espanhol e português. Foram obtidas 18 referências^{1-3, 6-20}. Foram também incluídas a International Classification of Sleep Disorders (ICSD), desenvolvida pela American Sleep Association (ASDA, 2005), *apud* Dominici e Gomes⁵, e o artigo de Dominici *et al.*⁴ que faz referência à apneia do sono em paciente com epilepsia.

A epilepsia influencia o sono, e vice-versa, sendo que a epilepsia e os TS podem ser reciprocamente confundidos em seus diagnósticos. A ocorrência de CE

no sono (estágios de *non rapid eye movement* - NREM em contraposição a de *rapid eye movement* - REM) é observada em aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia⁷, no entanto a proporção de pacientes que tem CE exclusivamente no sono varia de 7,5 a 45%. Essa variação é influenciada em muito pelo tipo de epilepsia estudada⁸. O sono modula a expressão de CE e DEI. Isso é causado por uma relação íntima entre o estado fisiológico do sono, na sua macro – sono REM/NREM ou microestrutura – sono CAP - *Cyclic Alternating Pattern* / não CAP, e o processo patológico das CE subjacentes (vide seção de fisiopatogenia). O sono afeta a distribuição e frequência das DEI nos humanos e influencia a taxa de *kindling* em animais de experimentação¹⁹. Tanto o sono quanto a privação de sono influenciam a frequência, distribuição e semiologia das DEI expressas no EEG, assim como também a ocorrência de CE^{7,19}, tipicamente durante a estágio de sono NREM. A evidência forte disso é expressa na síndrome de ponta-onda contínua no sono de ondas lentas e na síndrome de Landau-Kleffner. A ativação da atividade interictal através da privação do sono pode ser o resultado da ação direta da perda de sono ou, possivelmente, da promoção do início do sono¹⁹. O efeito ativador do sono é mais aparente nas CE do lobo frontal em comparação ao do temporal. Kotagal *et al.*⁷, Vaughn e D’Cruz¹⁹ lembram que a ocorrência de CE noturnas é influenciada de acordo com o estágio do sono: muito frequentes no estágio 2 NREM seguida pelo estágio 1 e, depois, pelo estágio de sono de ondas lentas. Porém, as CE são menos frequentes durante o sono REM^{7,19}. A generalização secundária das CE do lobo temporal é mais provável de acontecer durante o sono do que em vigília (45% *vs* 19%)⁷. Indivíduos com epilepsia frequentemente reclamam de sintomas sugestivos de TS, como sonolência diurna excessiva (SDE), insônia, ou queixas mais sutis como um aumento na frequência das CE.

Certas síndromes epiléticas são mais comuns durante o sono. As autoras revisaram as principais síndromes epiléticas predominantemente ligadas ao sono que foram incluídas na tabela 1. O reconhecimento da variedade de CE generalizadas ou focais relacionadas com o sono é importante para se fazer o diagnóstico correto de pacientes que apresentam alterações motoras ou comportamentais do sono²⁰. Somam-se, para dificultar o diagnóstico clínico correto dos eventos epiléticos noturnos, a ausência comum de notificação de prócromos, aura e confusão pós-ictal, e o relato

Tabela 1. Síndromes epiléticas com relação específica ao ciclo sono-vigília ^{1 6 8 11 12 20}

Tipo de epilepsia	Clínica
Epilepsias do sono	
Epilepsia noturna do lobo frontal	A Epilepsia noturna do lobo frontal não é considerada uma doença homogênea. Existem formas esporádica, familiar, idiopática, criptogênica ou sintomática. A Epilepsia noturna autossômica dominante do lobo frontal tem início das crises no final da primeira década (média 8 anos). Crises agrupadas e breves durante o sono não-REM. Crises motoras posturais ou hipercinéticas intensas, freqüentes, mas breves, ausência de confusão pós-ictal ou aura. Pode haver generalização secundária. Exames físico e neurológico normais. EEG normal ou com descargas frontais em sono. Estudos de neuroimagem normais. Epilepsia da área motora suplementar – exemplo de epilepsia do lobo frontal, onde as CE se originam da área motora suplementar do lobo frontal. Existem movimentos súbitos, freqüentes, tônicos bilaterais e noturnos, algumas vezes seguidos por movimentos rítmicos, com vocalização e preservação da consciência.
Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais	As crises se iniciam dos 2 aos 13 anos, ocorrem predominantemente durante o sono com movimentos orofaríngeos, salivação e sons guturais, além de abalos clônicos e contrações tônicas da boca e ocasionalmente dos membros. O EEG revela pontas ou ondas agudas nas regiões centro-temporais muitas vezes envolvendo áreas vizinhas com ativação durante o sono, atividade de base normal. Remissão espontânea na adolescência.
Epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas e Síndrome de Landau-Kleffner	Elas são idade-dependentes e se caracterizam pela associação de vários tipos de CE, descargas paroxísticas ao EEG ativadas pelo sono e déficit neuropsicológico. Apesar de freqüentemente as CE serem controladas facilmente e a atividade epileptiforme ao EEG remitir antes da maioridade, o prognóstico é freqüentemente pobre por conta dos transtornos neuropsicológicos associados. EEG típico da 1ª síndrome (início de 2 meses a 12 anos de idade) tem padrão de ondas lentas difusas (mais ou menos unilateral ou focal) que acontece durante mais do que 85% de sono de ondas lentas e persistindo em três ou mais gravações em um período de pelo menos 1 mês. A síndrome de Landau-Kleffner (início de 1-12 anos) apresenta uma afasia adquirida na infância, caracterizada através de anormalidades paroxísticas do EEG (principalmente temporal), CE que normalmente são 'benignas' e autolimitadas, com regressão ou estabilização da doença depois de um tempo variável, sem lesões cerebrais focais demonstráveis.
Epilepsia do lobo temporal (generalização secundária)	As CE do lobo temporal, as crises focais mais frequentes do adulto, ocorrem mais freqüentemente durante a vigília, mas não a generalização secundária, mais no sono. Essas CE no sono ocorrem mais no estágio NREM de sono lento, mas ocasionalmente no REM.
Síndromes de West e de Lennox-Gastaut	O sono pode interferir nestas síndromes. A síndrome de West caracterizada pela tríade espasmos infantis, regressão psicomotora e hipsarritmia ao EEG que é modificada no sono: no sono NREM aumento da sincronia com aparecimento de surtos generalizados de polipontas difusas e padrão de ondas seguido de atividade de baixa amplitude similar a padrão de surto supressão; ao contrário, no estágio REM, a hipsarritmia é suprimida. Síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epilética <i>de novo</i> ou subsequente a outras encefalopatias epiléticas. Crises tônicas, principalmente durante sono, ausências atípicas, crises tônico-clônicas, mioclônicas e focais. EEG: atividade de base lenta, complexos de ponta-onda ritmados a menos do que 3 Hz, surtos de ritmo recrutante epilético durante sono, relacionado ou não à CE, com acentuada redução no sono REM. Deterioração neuropsicológica.
Epilepsias do despertar	
Epilepsias idiopáticas generalizadas. Principalmente Crises generalizadas tônico-clônicas do despertar, mas, também, Epilepsia mioclônica juvenil	Aumento das DEI no sono NREM, com aumento súbito ao despertar. Complexos de ponta-onda ficam freqüentemente mais irregulares, entremeados com polipontas e acontecem em trens semiperiódicos no sono NREM, considerando que descargas no estágio REM se assemelham às durante vigília. Do despertar: epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas, de início 6–25 anos (pico 11–15), crises predominantemente ao despertar (não após 2 horas) ou em vigência de relaxamento. Privação do sono facilita o desencadear. O EEG – ponta-onda generalizada interictal. Epilepsia mioclônica juvenil: início geralmente entre 12 e 18 anos. Mioclonias arritmicas predominando nos membros superiores, ao despertar, precipitadas pela privação de sono. Crises tônico-clônicas generalizadas em 90% dos pacientes. EEG interictal: complexos de ponta-onda e poliponta generalizados. EEG ictal: poliponta-ondas.

pouco confiável sobre o episódio pelo paciente e familiares. Viteri²⁰ lembra que por definição, a síndrome de crises generalizadas tônico-clônicas do despertar requer que a grande maioria das crises ocorra dentro de 2 horas seguintes ao despertar (a qualquer hora do dia); um segundo pico de frequência pode aparecer durante o relaxamento do final do dia. Janz estabeleceu que o diagnóstico definitivo exige ao menos seis crises predominantemente ao despertar ou em momentos de relaxamento. Andermann e Berkovic, *apud* Viteri²⁰, assinalaram que esses critérios são difíceis de serem cumpridos na atualidade, tendo em conta a disponibilidade de vários tratamentos eficazes. A dificuldade para identificar a síndrome no seu início provavelmente explica por que no General Practice Study of Epilepsy realizado no Reino Unido, em 594 novos diagnósticos não houve nenhum caso de epilepsia com Crises generalizadas tônico-clônicas do despertar²⁰. Outra questão: como a epilepsia do lobo temporal é o tipo mais comum de epilepsia focal do adulto, as CE de ocorrência durante o sono geralmente são desta origem. No entanto, essas crises mais provavelmente acontecerão durante a vigília do que no sono⁸. Em relação ao EEG, Sammaritano *et al.*, *apud* Malow⁸, acharam que 78% dos pacientes com esse tipo de epilepsia tiveram aumento da frequência de pontas registrada por eletrodos de superfície durante a estágio do sono de ondas lentas e que o campo de pontas aumentou no sono NREM comparado com a vigília e sono REM. Erro diagnóstico ou incerteza não é incomum em relação às crises noturnas, particularmente com respeito à Epilepsia noturna do lobo frontal (ENLF)³ que tem uma apresentação variável e incomum³. A epilepsia com ponta-onda contínua do sono de ondas lentas e síndrome de Landau-Kleffner são duas síndromes de epilepsia da infância menos comuns, rara a segunda, com várias expressões clinico-eletroencefalográficas (vide tabela 1 para maiores informes). Outra síndrome também rara é a Panayiotopoulos. Um consenso de especialistas a definiu, *apud* Covanis² como “CE focal benigna idade-relacionada que acontece na segunda infância”. Sendo que dois terços dessas crises se iniciam durante o sono². As características clínicas ictais da síndrome de Panayiotopoulos freqüentemente imitam condições não epiléticas como encefalites agudas, síncope, enxaqueca, síndrome de vômitos cíclicos, cinetose, TS e gastroenterite².

O controle da epilepsia inclui melhorias em qualidade e quantidade do sono o que influencia a organização do sono e a vigília diurna. O tratamento da epilepsia também tem um impacto positivo nos TS^{9,14}. Igualmente, o tratamento de um TS coexistente pode melhorar o controle da CE, vigília diurna e qualidade de vida^{7,8}. No entanto, existem informações conflitantes sobre o efeito das drogas antiepiléticas (DAE) no sono dos pacientes. Foldvary-Schaefer *et al.*⁶ sintetizam esta questão ao afirmar que os resultados de estudos sobre os efeitos das DAE no sono noturno e vigília diurna são confundidos por variações metodológicas significantes: composição da população de estudo, dose, “timing” e duração do tratamento, fracasso para controlar CE e uso concomitante de outras DAE, além de metodologia da polissonografia. Usualmente são estudadas nesses estudos com as DAE: eficiência do sono, latência do sono, frequência de despertar, influência nos estágios do sono NREM e REM. As DAE podem modificar a arquitetura do sono e o ciclo sono-vigília. As DAE também podem afetar o sono ao reduzir o tono muscular das vias aéreas superiores e ao aumentar o limiar de despertar¹. Esse efeito é mais pronunciado quando a terapia com a DAE é iniciada. Algumas das DAE novas podem ter efeito mais favorável na profundidade e continuidade do sono. Deve-se optar por DAE de acordo com o tipo de paciente, sempre que possível. Assim, DAE sedativas podem beneficiar os pacientes com epilepsia insones e as estimulantes, os com SDE e, ao contrário, algumas podem agravar a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Barbitúricos e benzodiazepínicos podem piorar a frequência das apneias e hipopneias e o valproato⁹ é associado com ganho de peso que pode piorar a SAOS⁹.

Outra questão a ser abordada é a dúvida diagnóstica entre TS e epilepsia, e a relação entre epilepsia e alguns TS. Transtornos motores não epiléticos do sono são comuns e se expressam de forma variada³. A parassonia é definida na ICSD-2 como “comportamento desagradável ou indesejável ou fenômenos experienciais que acontecem predominantemente ou exclusivamente durante o período de sono”. Na ICSD-2, essas condições são subdivididas tendo base a sua fenomenologia em três subgrupos: transtornos do despertar (sono NREM); transtornos usualmente associados com o sono REM e outros. As parasonias são freqüentemente confundidas com ENLF e vice-versa. A ENLF pode ser confundida menos comumente com

transtorno do comportamento do sono REM ou ataques de pânico noturno³. As autoras revisaram os principais TS expressos na tabela 2 que são passíveis de dificuldades de discriminação diagnóstica com os de natureza epiléptica. Variedade ampla desses transtornos, além dos transtornos motores não epilépticos, podem incluir: SAOS, narcolepsia, hipersonolência idiopática e transtornos circadianos do sono. Definições de várias desses TS são dadas na tabela 3. De modo geral esses TS podem ser divididos em três grupos com repercussão nos pacientes com epilepsia¹⁹: SDE, insônia, ou eventos incomuns à noite. No caso de SDE, algumas questões devem ser consideradas, tais como: se o sono é ou não reparador; se há ronco ou respiração ofegante ou apneia ou movimentos excessivos à noite¹⁹. Em

alguns pacientes, DEI noturnas frequentes e CE causam ruptura significativa do sono e resultam em SDE¹⁹. As DAE podem ser suspeitas de promover SDE. Sempre que possível priorizar o uso das que tem potencial utilidade para melhorar o sono ou usá-las de forma que o efeito máximo ocorra durante o período de sono habitual¹⁹. A insônia parece comprometer a vida de 40% de indivíduos com epilepsia. Suas possíveis causas podem ser vistas na tabela 4. Nesta seção, também é posta a diferenciação de ENLF com transtornos do despertar do sono NREM e outras parassonias. Em

Tabela 2. Grupos de TS passíveis de serem confundidos com CE⁵

E. Parassonias
1. Transtorno do despertar (da estágio NREM)
1.1 Despertar confusional
1.2 Sonambulismo
1.3 Terror noturno
2. Parassonias usualmente associadas com o sono REM
2.1 Pesadelos
2.2 Paralisia do sono
2.3 Transtorno comportamental do sono REM (incluindo Transtorno de sobreposição de parassonias e Status Dissociatus)
3. Outras parassonias
3.1 Transtorno dissociativo sono-relacionado
3.2 Enurese do sono
3.3 Catatrenia
3.4 Síndrome da explosão cefálica
3.5 Alucinação sono-relacionada
3.6 Transtorno alimentar sono-relacionado
3.7 Parassonia secundária a drogas ou substâncias
3.8 Parassonia secundária a condições médicas
3.9 Outras parassonias
F. Transtorno do Movimento Sono-relacionado
1. Síndrome de Pernas Inquietas
2. Transtorno do movimento periódico de membros
3. Câibras noturnas das pernas
4. Bruxismo do sono
5. Transtorno dos movimentos rítmicos
6. Outros transtorno do Movimento Sono-relacionado SOE
7. Transtorno do Movimento Sono-relacionado secundário a medicações ou substâncias
8. Transtorno do Movimento Sono-relacionado secundário a condições médicas.

Tabela 3. Definições de alguns dos TS de interesse neste artigo⁵

Despertar confusional	Atividade motora complexa sem estar alerta. Estágio N3.
Sonambulismo	Atividades motoras automáticas simples ou complexas. Estágio N3, mais comum em crianças e adolescentes.
Terror noturno	Mais comum em crianças, mais nas primeiras horas do início do sono, N3 com sintomatologia autonômica associada. Dificuldade para acordar e usualmente sem lembrança do evento.
Bruxismo	Comum, frequentemente o paciente desconhece o problema, usualmente de 17 a 20 anos, com resolução espontânea pelos 40. Há risco de injúria dentária
Enurese noturna	Considerada anormal depois dos 5-6 anos, de ocorrência no estágio de sono de ondas lentas. Excluir causas primárias do problema: transtornos emocionais, infecções/anormalidades do trato urinário, lesões de cauda equina, epilepsia, SAOS e alguns medicamentos (diuréticos).
Pesadelo	Ocorrência no estágio REM, o paciente desperta e se recorda.
Transtorno comportamental do sono REM	Raro, mais em homem de meia-idade ou idoso. Comportamento agitado ou violento com risco para pessoas próximas. Episódio do estágio REM. Frequentemente em associação com doenças degenerativas do SNC. Os pacientes hígidos de início podem desenvolver Doença de Parkinson.
Status dissociatus/Agripnia excitata	Estágio mais extremo do transtorno comportamental do sono REM, com atividade motora durante o sono e dificuldade de separar na polissonografia os estágios REM do NREM da vigília.
Catatrenia (gemido noturno): um tipo novo de parasomnia.	Gemidos expiratórios, associados às arritmias respiratórias e observados por companheiro (a) de quarto, sem causar desconforto para o paciente.

Tabela 4 Paciente com epilepsia e dificuldade de iniciar ou manter o sono: tipos e causas (adaptado de Vaughn e D'Cruz¹⁹).

Tipos	Causas
Transtornos extrínsecos do sono	Ambiente de sono inadequado Higiene de sono inadequada
Transtornos intrínsecos do sono	Apneia do sono (obstrutivo e central) Síndrome das pernas inquietas/movimento periódico dos membros Insônia psicofisiológica Insônia Idiopática Narcolepsia
Medicamentos, ervas, e suplementos.	Retirada de compostos sonogênicos Compostos de alerta inclusive cafeína
Transtornos afetivos	
Disfunção orgânica sistêmica, metabólica ou endócrina.	
CE noturnas recorrentes	
Disfunção epiléptica do sono	

relação à expressão da desregulação promovida pela CE, nós podemos mencionar a SDE, embora, mais comumente, esses sintomas indiquem um TS subjacente em lugar do efeito de epilepsia ou medicamento. Exemplar é a questão da SAOS que apresenta despertares ou despertares breves (microdespertares) que são um mecanismo de defesa contra as apneias^{4,5}. A SAOS está relacionado de forma causal com algumas importantes comorbidades, tais como a obesidade, a hipertensão arterial e, possivelmente, com a depressão. As CE são relacionadas não infreqüentemente com indivíduos com SAOS, e, por sua vez, as CE podem aumentar a probabilidade de transtorno respiratório à noite¹⁹. Por exemplo, movimentos de pernas no sono e SAOS são informados por pacientes com epilepsia. Eles além de produzirem sintomas de SDE, podem exacerbar a epilepsia¹⁹. Isso é mais bem demonstrado na relação da SAOS e epilepsia¹⁹. No entanto, a apneia pode não ser obstrutiva, mas sim excepcionalmente relacionada à própria CE⁴. No caso relatado por Dominici *et al.*⁴ foram observados, durante estudo polissonográfico, freqüentes eventos respiratórios durante o sono, provavelmente secundários a CE, além da SAOS como uma comorbidade.

Fisiopatogenia

O ciclo do sono-vigília é regulado através de vários mecanismos e alguns deles também afetam a expressão da epilepsia. Kotagal e Yardi⁷ lembram que o sistema corticotalâmico é a estrutura responsável principal pela geração das oscilações de sono, moduladas pelo tronco cerebral e prosencéfalo basal. As oscilações lentas formadas foram intimamente associadas com a formação das descargas de ponta-onda. Tais descargas e as CE desaparecem depois da decorticação, mas persistem após talamotomia. No sono NREM, os núcleos talâmicos provêm *inputs* aferentes sincronizados difusos ao córtex e são responsáveis pelos fusos rítmicos do sono. Essa sincronização cortical difusa pode conduzir à ativação de foco ictal em pessoa suscetível à CE. Assim, o sono NREM parece ter um efeito proconvulsivante. Por outro lado, no sono REM, há inibição de mecanismo de sincronização talamocortical e também há redução da transmissão interhemisférica o que previne a generalização da descarga epileptiforme⁷. Assim, como concluem e acrescentam Foldvary-Schaefer *et al.*, os mais importantes componentes estado-específico que parecem determinar a intensidade de propagação das CE são o grau de sincronização das descargas celulares e a presença ou ausência de tono muscular antigravitário (a 1ª no estágio NREM que facilita, e a 2ª, na REM, que inibe a expressão clínica das crises) (Figura 1). Os surtos de ponta-onda são gerados no córtex como resultado de aumento da sincronia crescente e oscilação dentro das redes corticais. O mecanismo que está subjacente à transformação do complexo K à despolarização paroxística não é bem compreendido. A facilitação das CE pelo sono está em investigação, embora o papel sincronizador das redes talamocorticais parece ser contributivo⁸. Os neurônios reticulares talâmicos liberam o neurotransmissor inibitório potente ácido gama-aminobutírico (GABA) e os seus alvos principais são os neurônios talamocorticais no tálamo dorsal¹⁸. Reiterando: o papel dos neurônios reticulares talâmicos se expressa na corticalidade fisiologicamente por fusos do sono e anormalmente por CE e ponta-ondas ao EEG¹⁸. Durante as CE com expressão de ponta-onda e outros paroxismos elétricos da síndrome de Lennox-Gastaut que surgem no neocórtex, neurônios reticulares são poderosamente excitados por projeções corticofugais que produzem potenciais pós-sinápticos inibitórios prolongados em neurônios talamocorticais e conseqüentemente à inconsciência durante a epilepsia

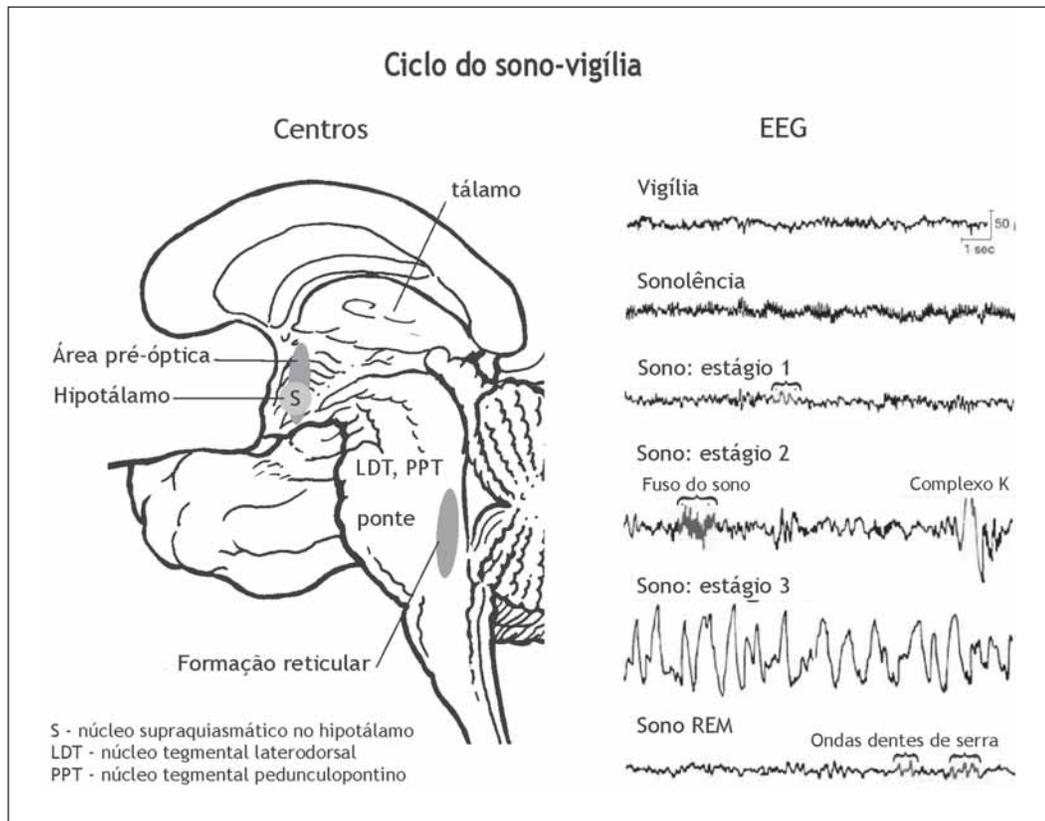


Figura 1. Ciclo sono-vigília: Os núcleos supraquiasmáticos são responsáveis pelo ritmo circadiano e o ciclo sono-vigília. O sono NREM se inicia e se mantém pela inibição gabaérgica feitas pelas áreas pré-ópticas do hipotálamo anterior (expressão no EEG, coluna à direita, estágios 1 a 3). O sono REM (expressão no EEG, coluna à direita, abaixo) é regulado principalmente pela ativação colinérgica do tronco cerebral onde se localizam os 2 núcleos mais importantes para esse mecanismo : laterodorsal (LDT) e pedunculopontino (PPT) que se projetam para o tálamo, prosencéfalo basal e o córtex com dessincronização do EEG. Os tratos descendentes para o motoneurônio alfa geram atonia muscular esquelética.

de ausência¹⁸. Shin *et al.*¹⁷ apresentam resultados recentes que demonstram o papel essencial de disparos talâmicos em certas formas de CE de ausência e em alguns dos ritmos do sono. A informação disponível até o momento revela o papel de comporta sensorial de disparos talâmicos, e assim de canais alfa 1G de tipo T. A compreensão desses alvos moleculares envolvidos em mecanismos patofisiológicos ajudará a desenvolver medicamentos para controlar estados anormais secundários a esses mecanismos. Foldvary-Schaefer *et al.*⁶ lembram que agentes que dessincronizam o EEG como os agonistas colinérgicos e noradrenérgicos têm efeitos anticonvulsivantes, ao contrário dos seus antagonistas sincronizantes, proconvulsivantes. Durante o estágio REM, a ativação cortical acontece quando aferentes colinérgicos aumentam a taxa de disparo⁹. Como Parrino *et al.*¹³ mencionam, sistemas de despertar têm um papel neurofisiológico tóxico, protegendo e

conformando a duração do sono e sua profundidade. Quando eles se apresentam no sono NREM, as respostas de despertar não são limitadas a um único padrão do EEG, mas fazem parte de um espectro contínuo de modificações de EEG que variam de ritmos lentos de alta-voltagem aos de baixa voltagem e atividades rápidas. Agora vem uma pergunta: a CE promove o despertar ou o despertar a CE?¹⁹ A ativação talamocortical com despertar pode promover propagação de CE, mas o início de CE também pode produzir despertar, como se demonstrou por estimulação das estruturas mesiotemporais. Ainda, a localização do foco de CE também pode ter um papel, como se vê em CE que se origina no lobo frontal com maior probabilidade de acontecer durante sono do que CE que se origina de outras áreas do cérebro¹⁹. Steriade e Amzica, *apud* Vaughn e D'Cruz¹⁹, postularam que os neurônios talamocortical que participam das oscilações

de sono também podem contribuir na expansão de descargas de CE¹⁹. As características hierárquicas de respostas de acordar são refletidas no CAP (Figura 2). O CAP é uma oscilação infralenta com uma periodicidade de 20-40s que participa na organização dinâmica do sono e na ativação de eventos motores. Mais especificamente, o CAP é um ritmo espontâneo e global do EEG, caracterizado por complexos de alta voltagem do despertar (fase A) que periodicamente interrompe a atividade de base de baixa-voltagem do sono NREM (estágio B). A fase A se subdivide em três: A1 – atividade sincronizada, na maioria infralenta; A3 – atividade desincronizada, predomínio de atividade rápida; A2 – combinação de ambas, 50% rápida e restante lenta. Os diversos tipos de CAP A também variam quanto à intensidade de atividades autonômicas (frequência de pulso, fluxo de ar, tono muscular): A1 – sutil; A2 – moderada; A3 – marcados. A ausência de CAP por mais do que 60 segundos é assinalada como não-CAP e reflete uma condição de estabilidade consolidada do sono na qual movimento do corpo tem menos chance de se expressar devido à estabilidade global multi-sistema. De acordo com Parrino *et al.*¹³, CAP é a tradução no EEG de sono instável que coordena respostas em regiões cerebrais diferentes e

acompanha a evolução dinâmica do processo de sono como adormecer, trocar de estágio, promover transição dos estágios NREM/REM e despertares no sono que são o ponto crucial para a geração de eventos motores durante o sono. Parrino *et al.*¹³ lembram que não podem ser consideradas CE isoladamente, pois que elas requerem um processo de mudanças da dinâmica cerebral que começa muito tempo antes de sua manifestação. Segundo Parrino *et al.*¹³ a maioria das CE focais noturnas e do lobo temporal ocorrem durante a fase CAP no sono NREM, predominantemente na fase A (particularmente em associação com complexos K e surtos delta). Atividades motoras fisiológicas, parafisiológicas ou patológicas durante o sono NREM são sempre associadas com um padrão de estimulação estereotipado caracterizado por um aumento inicial delta do EEG e da frequência cardíaca, seguido por uma ativação progressiva de frequências de EEG mais rápidas. Esses resultados sugerem que já estejam registrados padrões motores nos códigos cerebrais (geradores de padrão centrais) abarcados por uma sucessão automática de eventos EEG-vegetativos, mas que requer certo grau de ativação (despertar) para ficar visivelmente aparente. O despertar pode se apresentar tanto espontaneamente como por estímulo interno (CE)

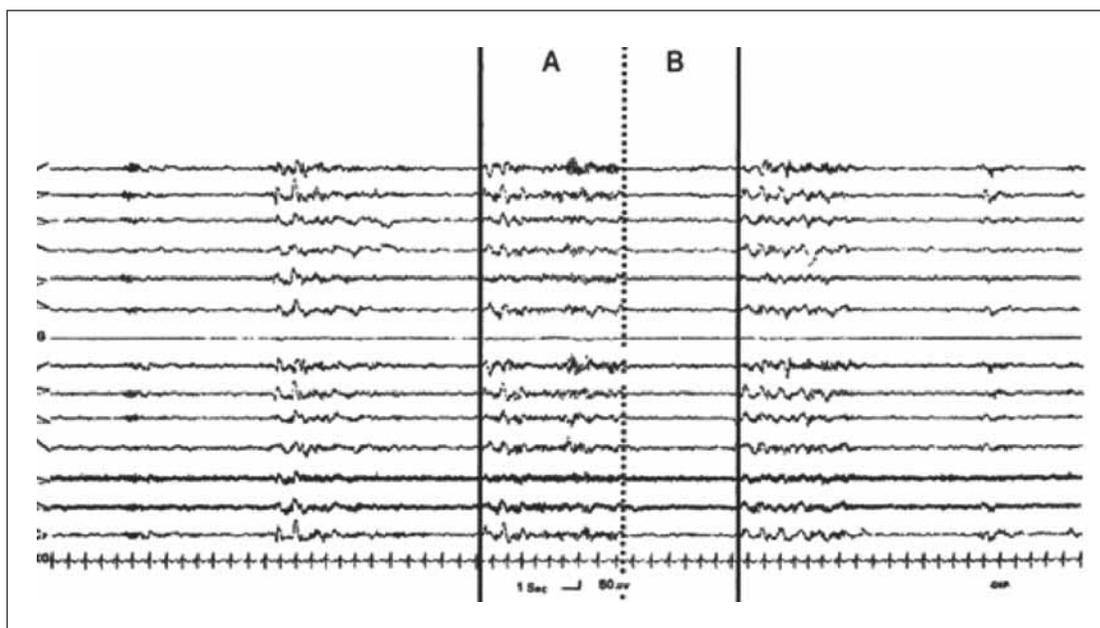


Figura 2. Cyclic alternating pattern - CAP (A e B). Fase A representa eventos claramente diferenciados do ritmo do EEG de fundo - mudanças abruptas em frequência e/ou amplitude. Fase B representa um intervalo entre fases A. Essas duas fases têm que acontecer consecutivamente para constituírem o CAP.

ou externo (ruído, perturbação respiratória). A expressão de um movimento fisiológico, uma contração muscular ou uma CE maior dependerá de vários fatores em curso (estágio do sono, poder delta, rede neuro-motora), mas todos os eventos compartilham a característica comum de fenômenos ativados do despertar.

Em 30% dos probandos com epilepsia noturna autossômica dominante do lobo frontal (ENADLF) foi determinada herança autossômica dominante. As formas esporádicas e familiares têm semelhança clínicas e do EEG¹⁰. O papel de receptores neuronais de acetilcolina (RnACh) aberrantes tem sido demonstrada em algumas dessas famílias¹⁰. O RnACh é distribuído amplamente nas estruturas cortical e subcortical e é sabido que exerce efeito modulador no sono e oscilações de despertar corticais e subcorticais. Regula a liberação de acetilcolina ou outro neurotransmissor, como GABA e glutamato¹². Estudos experimentais mostraram que a mutação dos receptores nicotínicos pode facilitar a ocorrência de uma excitação desequilibrada / inibição circuitária dentro dos neurônios GABAérgicos reticulares talâmicos, assim gerando CE pelo efeito de sincronização de oscilações espontâneas em conexões talamocorticais¹². Uma possível alteração funcional do *loop* talamocortical de geração do fuso foi recentemente aventada em pessoas com ENLF estudadas com eletrodos intracerebrais. Outras investigações experimentais mostraram um envolvimento fisiológico do RnACh na regulação da estabilidade NREM e REM, notavelmente na regulação de eventos transitórios como microdespertares¹². Isso tem implicações relevantes porque é bem conhecido que os indivíduos com ENLF têm um número alto de micro-despertares, e essas crises motoras relacionadas com o sono tendem a acontecer durante sono instável, com intensa atividade de micro-despertar cíclica que acontece freqüentemente de um modo pseudo-periódico. Assim, parece que uma alteração genética observada em pessoas com ENADLF poderia facilitar a epileptogênese e a ocorrência de instabilidade do despertar, aumentando e modulando a ocorrência de movimentos fisiológicos ou diferentes tipos de TS como movimentos periódicos das pernas, sonilóquios e bruxismo¹².

Como Vaughn e D’Cruz¹⁹ mencionaram, os pacientes com epilepsia têm maior “instabilidade” do sono e despertares / vigília espontâneos mais freqüentes antes do tratamento com DAE. Embora as CE fragmentem o sono agudamente, o estado epiléptico

pode promover fragmentação do sono diretamente além da causada por CE, o que ocorre mais nas crises focais do que nas generalizadas¹⁹. CE noturnas, mas não diurnas, significativamente reduzem a eficiência do sono, aumentam o tempo para o primeiro período de sono REM, e a SDE⁹. Várias das observações feitas ao longo do artigo sugerem que o sono nos epilépticos é instável o que promove DEI e CE que por sua vez alteram a regulação do sono e provocam a sua fragmentação, em um círculo vicioso^{6 19}. Mais particularmente, a taxa CAP (CAP / duração total do sono não REM) pode ser considerada um indicador da instabilidade do sono. Esses períodos CAP são proconvulsivantes como verificados em várias situações pela ocorrência de DEI em pacientes com epilepsia generalizada idiopática, similarmente em pacientes com epilepsia do lobo frontal e temporal⁶. No entanto, no caso da Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais as DEI ocorrem independentemente do estágio CAP⁷.

Romcy-Pereira *et al.*¹⁶ estudaram o conhecimento atual sobre a mudança da plasticidade sináptica em estados do despertar e do sono e como o sono pode afetar as CE. Durante o ciclo do sono-vigília, disparos neuroquímicos e neuronais promovem padrões oscilatórios distintos que organizam a atividade de populações neuronais e plasticidade sináptica moduladora (envolve modificações moleculares e estruturais que afetam funcionamento sináptico, aumentando ou deprimindo transmissão neuronal). Vários estudos demonstraram que a plasticidade sináptica é um fenômeno difundido que acontece em virtualmente todas as regiões do cérebro. Isso tem um papel importante durante o desenvolvimento ontogênico e é envolvido na formação de traços novos de memória. Além disso, também pode contribuir para a patofisiologia da epilepsia e outros transtornos neurológicos e psiquiátricos. Entre os diferentes moduladores de plasticidade sináptica, o ciclo de sono-vigília é de interesse especial porque é um regulador circadiano natural de atividade e metabolismo, associado com mudanças específicas de padrão comportamental, neuroquímico e disparo neuronal. Estudos acumulados durante as últimas duas décadas mostraram que a plasticidade sináptica é profundamente alterada por perturbações no ciclo do sono-vigília. Além disso, padrões oscilatórios observados em vários estados de comportamento têm efeitos distintos na expressão de

DEI e na iniciação de hipersincronização paroxística tanto em modelos animais quanto em pacientes epiléticos. Romcy-Pereira *et al.*¹⁶ focalizaram como pode ser modulada a plasticidade sináptica durante o ciclo de sono-vigília e como esta modulação poderia afetar a suscetibilidade a CE.

Conclusão

O sono influencia uma variedade de CE / síndromes epiléticas generalizadas e focais e DEI. É importante conhecer o diagnóstico diferencial de TS, principalmente de parassonias do sono NREM, com CE, especialmente de crises noturnas do lobo frontal, e a influência das DAE e das CE no sono. Os mecanismos promotores do sono, da sua macro e microestrutura, também podem estar envolvidos nas CE relacionadas ao sono, assim como em vários TS, especialmente nas parassonias. Conclui-se que embora a relação entre sono e epilepsia seja reconhecida desde a antiguidade, há muito para se desvendar nesta área o que pode aperfeiçoar de vários modos o controle clínico dos pacientes com epilepsia.

Referências

1. Aneja S, Gupta M. Sleep and childhood epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2005;72(8):687-90.
2. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006;118(4):e1237-43.
3. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(11):1775-91.
4. Dominici M, Pompeu Filho F, Gomes M da M. Probable causal link between epilepsy and sleep apnea: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(1):164-6.
5. Dominici M, Gomes MM. Transtornos do sono. In: Marleide da Mota Gomes; José Luiz de Sá Cavalcanti. (Org). *Neurologia para o clínico.* Rio de Janeiro: Editora UFRJ, 2007, 241-81.
6. Foldvary-Schaefer e Grigg-Damberger-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(1):4-20.
7. Kotagal e Yardi P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(2):42-9.
8. Malow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin.* 2005;23(4):1127-47.
9. Malow BA. The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(Sup 9):36-8.
10. Marini C, Guerrini R. The role of the nicotinic acetylcholine receptors in sleep-related epilepsy. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1308-14.
11. Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. *Seizure.* 2006;15(4):249-58.
12. Nobili L. Nocturnal frontal lobe epilepsy and non-rapid eye movement sleep parasomnias: differences and similarities. *Sleep Med Rev.* 2007;11(4):251-4.
13. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev.* 2006;10(4):267-85.
14. Rodríguez AJ, Kuzniecky RI. The interactions between sleep and epilepsy. *Rev Neurol Dis.* 2008;5(1):1-7 (Resumo).
15. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(4):342-7 (Resumo).
16. Romcy-Pereira RN, Leite JP, Garcia-Cairasco N. Synaptic plasticity along the sleep-wake cycle: implications for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14 Suppl 1:47-53.
17. Shin HS, Lee J, Song I. Genetic studies on the role of T-type Ca²⁺ channels in sleep and absence epilepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006;5(6):629-38 (Resumo).
18. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005;28(6):317-24.
19. Vaughn BV, D'Cruz OF. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol.* 2004;24(3):301-13.
20. Viteri C. Epilepsy and sleep. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30 Suppl 1:107-12.