

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

ALESSANDRA MARQUES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA ARQUITETURA E QUALIDADE DO SONO EM CRIANÇAS
COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Porto Alegre

2011

ALESSANDRA MARQUES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA ARQUITETURA E QUALIDADE DO SONO EM CRIANÇAS
COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração: Neurociências.

Orientadora: Prof. Dra. Magda Lahorgue Nunes

Co-Orientadores: Prof Dr. Andre Luis Fernandes Palmmini(PUCRS)

Prof. Dr. Oliviero Bruni (La Sapienza-Roma, Itália)

Prof. Dr. Raffaele Ferri (Istituto Oasi-Troina,Itália)

Porto Alegre

2011

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P436a Pereira, Alessandra Marques
Avaliação da arquitetura e qualidade do sono em crianças com epilepsia refratária / Alessandra Marques Pereira. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

124 f.: gráf. il. tab. Inclui um artigo científico submetido para publicação.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Magda Lahorgue Nunes.

Coorientadores: Prof. Dr. André Palmimi

Prof. Dr. Oliviero Bruni

Prof. Raffaele Ferri

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

1. SONO. 2. FASES DO SONO. 3. PRIVAÇÃO DO SONO. 4. EPILEPSIA /diagnóstico. 5. EPILEPSIA/quimioterapia. 6. EPILEPSIA/etiologia. 7. ANTICONVULSIVANTES. 8. CRIANÇA. 9. ADOLESCENTE. 10. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Nunes, Magda Lahorgue. II. Palmimi, André. III. Bruni, Oliviero. IV. Ferri, Raffaele. V. Título.

C.D.D. 618.92849

C.D.U. 616.853-053.2:616.8-009.836(043.2)

N.L.M. WL 108

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*Entre o sono e o sonho,
Entre mim e o que em mim
É o quem eu me suponho
Corre um rio sem fim.*

*Passou por outras margens,
Diversas mais além,
Naquelas várias viagens
Que todo o rio tem.*

*Chegou onde hoje habito
A casa que hoje sou.
Passa, se eu me medito;
Se desperto, passou.*

*E quem me sinto e morre
No que me liga a mim
Dorme onde o rio corre —
Esse rio sem fim.*

(F.Pessoa)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Magda L. Nunes, que me aceitou como pesquisadora, pela confiança em todas as etapas.

Ao Prof. Oliviero Bruni pela ajuda inestimável na análise da microestrutura do sono e pela receptividade em Roma.

Ao Prof. Raffaele Ferri, pela amizade, paciência e auxílio estatístico.

Ao Prof. Ricardo Sukiennik pela ajuda e coleguismo.

Ao Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa pelo incentivo constante e amizade.

À Dra. Marine Trentin pelos ensinamentos.

Ao Valmir, técnico da polissonografia, sem o qual nada teria sido possível.

Aos meus amigos do Santo Antônio pela compreensão e estímulo todos os dias.

Um agradecimento especial à minha família, presente nos momentos mais importantes.

RESUMO

Introdução: Existe um interesse crescente no estudo das relações bidirecionais entre sono e epilepsia. Os estágios do sono e sua privação podem influenciar a expressão da epilepsia, assim como as descargas epileptogênicas podem alterar a arquitetura do sono e alimentar um ciclo deletério de privação de sono levando a um aumento global na frequência das crises. Essa relação depende, também, da síndrome epiléptica, tipo de crise e uso de drogas antiepilépticas. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre estrutura do sono (macro e microarquitetura) e epilepsia na infância com suas diferentes etiologias a fim de melhor compreender os mecanismos envolvidos e estabelecer um melhor diagnóstico e tratamento para crianças e adolescentes.

Métodos: Foram avaliadas 31 crianças e adolescentes com epilepsia refratária relacionada ou não a lesão estrutural (identificada por RNM). A arquitetura do sono foi comparada entre estes pacientes e outros dois grupos (controles normais e epilepsia benigna rolândica). Todos foram submetidos a registro polissonográfico de noite inteira. A macroarquitetura foi avaliada através dos parâmetros clássicos de estágios do sono. A microarquitetura foi avaliada através do padrão alternante cíclico (CAP). Pacientes com epilepsia foram divididos em dois grupos conforme a presença de lesão: lesional e não lesional e, posteriormente, o grupo lesional foi subdividido conforme a etiologia em: lesional por malformação cortical (subgrupo 1) e lesional por outras causas (subgrupo 2). O subgrupo 3 foi constituído por crianças com epilepsia refratária sem lesão.

As comparações entre os parâmetros do sono foram realizadas através de testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) e teste de Tukey como post-hoc (para múltiplas comparações). As correlações foram analisadas através do Coeficiente de Correlação de Spearman. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

Resultados: Tempo na cama, tempo total de sono, percentagem de sono REM e eficiência de sono estavam reduzidos nos pacientes com epilepsia refratária quando comparados ao controle. Por outro lado, a percentagem de tempo acordado após início do sono foi significativamente maior nestes pacientes. Observou-se, também, aumento do início da latência de sono no subgrupo 1 e eficiência do sono reduzida em ambos os subgrupos lesionais. A microestrutura mostrou uma redução da instabilidade NREM demonstrada pela diminuição do índice A1 em ondas lentas em todos os grupos de pacientes com epilepsia refratária. Os índices A2 e A3 também estavam reduzidos nos pacientes com epilepsia

refratária, quando comparados ao grupo controle (A2 index 1,1 vs 7,6 $p < 0,001$; A3 index 2,2 vs 4,6 $p < 0,001$) e com resultados semelhantes aos pacientes com epilepsia benigna. Os pacientes com epilepsia refratária, quando comparados ao grupo com epilepsia benigna, apresentaram redução no número de trocas de estágios, menor tempo total de sono e redução da eficiência de sono. Além disso apresentaram tempo de sono REM reduzido. Apesar do uso de benzodiazepínico, em todos os pacientes com epilepsia refratária, não houve diferença na latência de início do sono entre os grupos estudados. 69,2% das crianças com epilepsia refratária apresentavam déficit cognitivo e a análise do CAP, nestas crianças mostrou redução do A1 index em sono de ondas lentas.

Conclusão: Crianças com epilepsia refratária apresentam maior incidência de problemas de sono relacionados ao aspectos qualitativos, de macroestrutura e de CAP. A microestrutura, avaliada pelo CAP, mostrou uma redução da instabilidade NREM relacionada à influência da atividade epilética e do efeito estabilizador das drogas antiepiléticas.

Palavras-chave: sono, epilepsia, infância, padrão alterante cíclico

ABSTRACT

Introduction: There is a growing interest in the bidirectional relationship between sleep and epilepsy. Sleep stages and deprivation may influence the expression of epilepsy and, on the other hand, the occurrence of seizures during sleep is influenced by the epileptic syndrome, seizure type and antiepileptic therapy. The objective was to evaluate the relationship between sleep structure (macro and micro) and drug-resistant epilepsies with different underlying causes to contribute to understanding the mechanisms and establishing better diagnosis and treatment.

Methods: We evaluated 31 patients with drug-resistant epilepsies with or without a structural brain lesion and compared their sleep architecture with the controls and with a group of children with Benign Epilepsy. Subjects underwent a night polysomnographic recording. Classical sleep stage related parameters were obtained to evaluate sleep macroarchitecture. Sleep microarchitecture was evaluated by the Cyclic Alternating Pattern (CAP). Patients with epilepsy were divided into two groups according to the presence of structural lesion: lesional group and non-lesional group; subsequently, the lesional group was subdivided into patients with lesion due to cortical malformation (subgroup 1) and patients with lesional due other structural causes (subgroup 2). The subgroup 3 was composed by children with drug-resistant epilepsy without lesion. The comparison between sleep parameters was performed by non-parametric tests (Mann-Whitney and Kruskal Wallis) and Tukey test was used for multiple comparisons. The correlations were analyzed by the Spearman Correlation Coefficient. This project was approved by the local ethical committee.

Results: Time in bed, total sleep time, percentage of REM sleep and sleep efficiency were reduced and percentage of wakefulness after sleep onset was increased in patients with drug-resistant epilepsy. CAP analysis showed a decrease in NREM instability/arousability as demonstrated by the decrease of A1 subtypes during slow-wave sleep in all 3 groups of patients with drug-resistant epilepsy. A2 and A3 subtypes were also decreased in these patients compared to the control group and similar to benign group. Patients with drug-resistant epilepsy showed number of stage shifts, total sleep time and sleep efficiency reduced when compared to the benign epilepsy group. They also showed reduced REM sleep. Despite of the use of benzodiazepine in the group with refractory epilepsy, there was no difference in sleep latency between groups. 69.2% of children with drug-resistant epilepsy had cognitive impairment.

Conclusion: Children with drug-resistant epilepsy have a greater incidence of sleep problems regarding qualitative aspects, macrostructure and CAP. Sleep microstructure by means of CAP analysis showed a decrease of NREM instability linked to the influence of spike activity and to the stabilizing effect of antiepileptic drugs.

Keywords: sleep, epilepsy, childhood, cyclic alternating pattern

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Lista das patologias causadas por malformações do desenvolvimento cortical. ...	16
Figura 1 - Exemplo de traçado em sono NREM com descargas contínuas (paciente 30).	20
Figura 2 - Traçado da mesma paciente, em sono REM: atividade de baixa amplitude dessincronizada reduz a suscetibilidade a crises.	20
Figura 3 - Subtipos de CAP ao longo do estágio 2 do sono NREM.....	27
Figura 4 - Exemplo de hipnograma de um dos pacientes com epilepsia refratária	46
Figura 5 - Fases do CAP (A1, A2, A3) de um dos pacientes com epilepsia refratária.....	47
Figura 6 - Gráfico da correlação entre Frequência Global de crises (Engel) e Eficiência do Sono. $p=0,032$	59
Figura 7 - Correlação entre escores do Questionário sobre comportamento do sono e Escala de Engel.	60
Figura 8 - Correlação entre escores do Inventário dos Hábitos de Sono (itens rotina e ritmicidade) e latência de sono (SOL).	61
Figura 9 - Gráfico da distribuição das crises ao longo dos estágios do sono.....	65
Figura 10 - Gráfico da distribuição de intervalos entre fases A, considerando os três subgrupos de epilepsia	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes com epilepsia refratária	41
Tabela 2 - Comparação dos parâmetros da macroestrutura do sono em crianças com epilepsia refratária e controles	42
Tabela 3 - Comparação dos parâmetros macroestrutura do sono entre os subgrupos de crianças com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles	44
Tabela 4 - Comparação dos parâmetros macroestrutura do sono entre os subgrupos de epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles	45
Tabela 5 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os grupos controle e epilepsia refratária	47
Tabela 6 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles	48
Tabela 7 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles (continuação).....	49
Tabela 8 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles (continuação).....	50
Tabela 9 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles.....	51
Tabela 10 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1,2 e 3) e controles (continuação)	52
Tabela 11 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles (continuação)	53
Tabela 12 - Comparação entre os parâmetros de CAP entre controles e pacientes com displasia cortical	54
Tabela 13 - Comparação dos parâmetros da macroestrutura do sono em crianças com epilepsia benigna e em crianças com epilepsia refratária	55
Tabela 14 - Comparação dos parâmetros de CAP em crianças com epilepsia benigna e em crianças com epilepsia refratária	56
Tabela 15 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP	57
Tabela 16 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP (continuação).....	58

Tabela 17 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP(continuação).....	58
Tabela 18 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária.....	62
Tabela 19 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária (continuação)	63
Tabela 20 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária (continuação)	64
Tabela 21 - Comparação da macroarquitetura do sono entre os pacientes com epilepsia refratária que apresentaram crise e aqueles que não apresentaram, durante o exame	65
Tabela 22 - Comparação dos parâmetros do CAP entre os pacientes com epilepsia refratária que apresentaram crise e aqueles que não apresentaram, durante o exame	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASM:	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AWN/h:	<i>Awakeninns/hour</i> (número de despertares)
BZD:	benzodiazepínicos
CAP :	<i>Cyclic Alternating Pattern</i>
CBZ:	carbamazepina
DAE:	drogas antiepilépticas
DCF	displasia cortical focal
DEI :	descargas epileptogênicas interictais
DFH:	difenil-hidantoína
DS:	distúrbios do sono
ECG	eletrocardiograma
EEG:	eletroencefalograma
EGP:	epilepsias generalizadas primárias
EH:	esclerose hipocampal
ELF:	epilepsia do lobo frontal
ELT:	epilepsia do lobo temporal
EMG:	eletromiograma submentoniano
EMJ:	epilepsia mioclônica juvenil
ELTM:	epilepsia lobo temporal mesial
EOG	eletrooculograma
EPBI:	epilepsia parcial benigna da infância
FB:	fenobarbital
FRL:	<i>REM latency</i> (latência de sono REM)
Hz:	hertz
ILAE:	<i>Internacional League Against Epilepsy</i>
GABA:	ácido gama-aminobutírico
GBP:	gabapentina
LTG:	lamotrigina
MDC:	malformações do desenvolvimento cortical
NCAP:	<i>non-Cyclic Alternating Pattern</i>
NREM:	<i>non- rapid eye movement</i>
PSG:	polissonografia
PUCRS:	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
REM:	<i>Rapid Eye Movement</i>
RNM:	ressonância nuclear magnetic
SE:	<i>sleep efficiency</i> (eficiência de sono)
SNC:	sistema nervoso central
SOL:	<i>sleep onset latency</i> (latência de início de sono)
SPT:	<i>sleep period time</i> (período total de sono)
SRE:	<i>sleep-related epilepsy</i>
SS/h	<i>stage shifts/hour</i> (número de trocas de estágio)
TDAH:	transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TIB	<i>time in bed</i> (tempo total na cama)
TTR:	tempo total de registro
TTS:	tempo total de sono
TTVS:	tempo total de vigília após o início do sono
VPA:	valproato
WASO:	<i>wakefulness after sleep onset</i> (duração do despertar após início do sono)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
2.1 EPILEPSIA NA INFÂNCIA.....	15
2.2 FISIOPATOLOGIA E DEFINIÇÕES: SONO E EPILEPSIA.....	19
2.3 MACROESTRUTURA DO SONO EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA.....	23
2.4 MICROESTRUTURA DO SONO E EPILEPSIA.....	26
2.5 SONO, EPILEPSIA E ALTERAÇÕES COGNITIVAS.....	28
3 JUSTIFICATIVA	30
4 OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GERAL.....	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4.2.1 Objetivo Primário.....	31
4.2.2 Objetivos Secundários.....	31
5 PACIENTES E MÉTODOS	32
5.1 DELINEAMENTO.....	32
5.2 POPULAÇÃO.....	32
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	32
5.3.1 Pacientes com Epilepsia.....	32
5.3.1.1 Critérios de inclusão:.....	32
5.3.1.1 Critérios de exclusão:.....	33
5.3.2 Controles normais.....	33
5.3.2.1 Critérios de inclusão.....	33
5.3.2.2 Critérios de exclusão.....	33
5.3.3 Epilepsia benigna com descargas rolândicas.....	33
5.3.3.1 Critérios de inclusão.....	33
5.4 PROTOCOLOS.....	34
5.4.1 Avaliação Polissonográfica.....	34
5.4.1.1 Avaliação da Macroestrutura do Sono.....	34
5.4.1.2 Avaliação do CAP.....	35
5.4.2 Avaliação subjetiva do sono.....	36
5.4.3 Avaliação Neuropsicológica.....	37
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
6 RESULTADOS	40
6.1 ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS.....	40
6.1.1 Macroestrutura.....	40
6.1.2 Padrão Alternante Cíclico.....	46

6.2 EFEITO DO USO DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS	54
6.3 EFICIÊNCIA DO SONO E QUALIDADE DE SONO	59
6.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	61
6.5 RELAÇÃO ENTRE SONO E CRISES EPILÉPTICAS	64
6.6 ANÁLISE TEMPORAL DO CAP	67
7 DISCUSSÃO	68
8 CONCLUSÕES	78
9 PERSPECTIVAS	80
REFERÊNCIAS	81
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
ANEXO B – Inventário dos Hábitos de Sono para Crianças Pré-Escolares	93
ANEXO C – Questionário sobre Comportamento do Sono para crianças com idade superior a 7 anos	94
ANEXO D – Escala de Engel para frequência de crises	95
ANEXO E – Escala do Quociente de Inteligência	96
ANEXO F – Artigo de Revisão submetido para o Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.....	97
ANEXO G – e-mail confirmando submissão do artigo original para Sleep Medicine.....	104

1 INTRODUÇÃO

O repertório etiológico das epilepsias na infância sofreu considerável expansão na última década como resultado dos avanços em neuroimagem e genética molecular. Casos previamente considerados "criptogênicos" estão sendo reclassificados como sintomáticos à alguma anormalidade molecular ou estrutural encontrada após uma avaliação mais detalhada.¹

A frequência das crises epiléticas e o grau de controle com drogas antiepiléticas variam de forma ampla entre as síndromes e dentro de uma mesma categoria sindrômica. Tem sido demonstrado, porém, que as epilepsias acompanhadas por lesões estruturais identificadas na ressonância nuclear magnética (RNM) estão associadas a frequências elevadas de crises epiléticas e a um grau mais elevado de refratariedade.²⁻⁵ O grupo de malformações do desenvolvimento cortical representa a forma mais comum de epilepsia lesional em crianças, frequentemente associada a crises refratárias e acessível ao tratamento cirúrgico em muitos pacientes.^{6,7}

Há um interesse crescente nas relações entre sono e epilepsia, incentivado pela compreensão de que existem interações potencialmente relevantes nas duas direções.⁸ Crises epiléticas são frequentes durante o sono e tanto as crises quanto as descargas epileptogênicas podem alterar a arquitetura do sono e alimentar um ciclo deletério de privação de sono, levando a um aumento global na frequência das crises.⁸⁻¹⁰ Por outro lado, uma arquitetura alterada diminui a qualidade de sono e pode interferir negativamente na frequência e no controle das crises.^{10,11}

Quando o tema das relações entre epilepsia e distúrbios do sono é aventado, chama a atenção o fato de que embora ambas as condições estejam associadas a alterações cognitivas e comportamentais, poucos estudos têm buscado integrá-las na gênese e caracterização clínica destas alterações. Alterações cognitivas e comportamentais constituem um denominador comum interessante nas relações entre epilepsia e distúrbios do sono que merece um estudo mais detalhado.¹²⁻¹⁴ Uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas alterações de sono e frequência de crises nos diferentes tipos de epilepsia pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento destes pacientes.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 EPILEPSIA NA INFÂNCIA

Crises epilépticas são eventos prevalentes na faixa etária pediátrica e ao menos uma crise epiléptica irá ocorrer em 6% das crianças.¹⁵ O espectro das epilepsias em crianças e adolescentes deve ser considerado a partir de uma perspectiva multiaxial na qual a etiologia, o grau de controle das crises com drogas antiepilépticas (DAE), as manifestações clínicas associadas e o impacto no desenvolvimento interagem de formas complexas.^{2, 5, 16} Ao longo do eixo etiológico, as epilepsias da infância podem ser classificadas como puramente relacionadas a interações poligenéticas-maturacionais benignas, relacionadas a mutações genéticas bem caracterizadas ou ainda desconhecidas e resultado de lesões cerebrais de natureza variável.^{2, 17} Este último grupo pode ser subdividido em lesões pré, peri ou pós-natais, incluindo lesões vasculares, inflamatórias, hipóxico-isquêmicas, traumáticas, neoplásicas ou do desenvolvimento.

Em 2009, a International League Against Epilepsy (ILAE) elaborou uma nova revisão de termos e conceitos utilizados em epilepsia e para fins de classificação, três grupos foram reconhecidos:¹⁸

- a) Genético: quando as crises são resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido e são o sintoma principal do distúrbio, como por exemplo, Ausência Típica da Infância, Epilepsia Noturna Autossômica Dominante do Lobo Frontal e Síndrome de Dravet.
- b) Estrutural ou Metabólico: este grupo pode ser subdividido em lesões pré, peri ou pós-natais, incluindo lesões vasculares, inflamatórias, hipóxico-isquêmicas, traumáticas, neoplásicas ou do desenvolvimento (malformações do desenvolvimento cortical).
- c) Desconhecido: significa que a causa ainda não foi reconhecida. Exemplos incluem as Crises Parciais Migratórias da infância e Epilepsia Mioclônica da Infância bem como as síndromes eletro-clínicas tradicionalmente idiopáticas como Epilepsia Rolândica Benigna e as Epilepsias Occipitais Benignas da infância.

Os avanços em neuroimagem têm permitido um diagnóstico mais precoce e uma melhor compreensão das patologias envolvidas. A lista de malformações do desenvolvimento compreende as seguintes categorias: malformações causadas por proliferação anormal de

neurônios e glia (microcefalia, hemimegalencefalia, displasia cortical focal, neoplasias associadas a desordens corticais), malformações causadas por migração neuronal anormal (heterotopias, lisencefalia) e malformações causadas a partir de uma organização cortical anormal (polimicrogiria, esquizefalia, microdisgenesia, displasia cortical focal sem células em balão) (Quadro 1).^{19, 20}

Quadro 1 - Lista das patologias causadas por malformações do desenvolvimento cortical.

I.	Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation	
A.	Generalized	
	1.	Decreased proliferation (microlissencephaly) a. Microcephaly with simplified gyral pattern or microlissencephaly with thin cortex b. Microlissencephaly with thick cortex
	2.	Increased proliferation (none known)
	3.	Abnormal proliferation (none known)
B.	Focal or multifocal	
	1.	Decreased proliferation (none known)
	2.	Increased and abnormal proliferation (megalecephaly and hemimegalencephaly)
	3.	Abnormal proliferation a. Non-neoplastic: focal cortical dysplasia b. Neoplastic (but associated with disordered cortex)
II.	Malformations due to abnormal neuronal migration	
A.	Generalized	
	1.	Classical lissencephaly (type 1) and subcortical band heterotopia (agyria-pachygyria-band spectrum)
	2.	Cobblestone dysplasia (type 2 lissencephaly)
	3.	Lissencephaly: other types
	4.	Heterotopia
B.	Focal or multifocal malformations of neuronal migration	
	1.	Focal or multifocal heterotopia
	2.	Focal or multifocal heterotopia with organizational abnormality of the cortex
	3.	Excessive single ectopic white matter neurons
III.	Malformations due to abnormal cortical organization	
A.	Generalized	
	1.	Bilateral diffuse polymicrogyria
B.	Focal or multifocal	
	1.	Bilateral partial polymicrogyria
	2.	Schizencephaly
	3.	Focal or multifocal cortical dysplasia (no balloon cells)
	4.	Microdysgenesis
IV.	Malformations of cortical development, not otherwise classified	

Fonte: Kuzniecky RI, Barkovich AJ²⁰ 2001.

As malformações do desenvolvimento diferem de outras anormalidades estruturais por apresentarem diferentes graus de excitabilidade com mecanismos de epileptogenicidade intrínseca que se manifestam com descargas contínuas ou quase contínuas, ao eletroencefalograma e crises frequentes com interferência variável, mas significativa, sobre o desenvolvimento.²¹⁻²³

A displasia cortical focal (DCF) possui uma prevalência estimada entre 5 a 15% de todas as cirurgias de epilepsia²⁴ e deve ser classificada, histopatologicamente, incluindo um espectro de anormalidades arquiteturais e celulares nas quais algumas formas apresentam perda da laminação cortical (tipo I DCF) e outras apresentam, além disso, neurônios displásicos e células em balão (tipo II DCF).²⁵ Estas duas formas foram melhor caracterizadas

do ponto de vista clínico, neuropsicológico e especialmente de imagem permitindo, frequentemente, uma antecipação diagnóstica *in vivo* das anormalidades histológicas.²⁴ Além disso, demonstrou-se que ambos os tipos I e II estão associados a epilepsias graves, embora alguns pacientes apresentem bom controle com drogas antiepilépticas.^{6, 22} O tecido da displasia focal apresenta um aumento na expressão de receptores de glutamato e diminuição dos receptores GABA levando a uma hiperexcitabilidade neuronal.²⁶

A polimicrogiria constitui um grupo de doenças com uma característica comum: a presença de córtex irregular devido a um pequeno e supranumerário giro, com laminação anormal. Mais de 87% dos pacientes com polimicrogiria apresentam epilepsia e, assim como na displasia cortical, a polimicrogiria parece possuir um mecanismo de epileptogenicidade intrínseca.²⁷⁻²⁹

A heterotopia periventricular, por sua vez, caracteriza-se por massas nodulares de substância cinzenta contendo neurônios e glia com laminação rudimentar e desorganizada.³⁰ ³¹ Apesar de muitos pacientes apresentarem inteligência normal, ela está associada a epilepsia farmacorresistente em 80 a 90% dos casos.³² As descargas parecem ser o resultado de interações complexas entre a heterotopia e o neocórtex e estudos utilizando eletroencefalograma intracraniano demonstraram que a substância cinzenta heterotópica é capaz de gerar atividade elétrica usualmente sincronizada mas também independente do córtex adjacente.^{24, 32, 33}

A heterotopia subcortical caracteriza-se por bandas bilaterais de substância cinzenta heterotópica localizadas na substância branca, entre o córtex e os ventrículos. As bandas, normalmente, estendem-se da região frontal à occipital com predomínio ântero-posterior. Raramente as bandas são somente frontais ou somente occipito-parietais e a substância cinzenta heterotópica consiste de uma zona superficial de neurônios desorganizados, uma zona intermediária de neurônios com colunização rudimentar e uma zona mais profunda onde a heterotopia pode se apresentar como nódulos. Os pacientes apresentam anormalidades cognitivas que variam de leve a moderada e frequentemente apresentam crises epilépticas que variam no tipo e na idade de início. A gravidade das crises e do comprometimento cognitivo estão diretamente relacionados a espessura da banda subcortical.^{30, 31}

No caso da lisencefalia, há um córtex anormalmente formado composto por somente quatro camadas ao invés de seis. Diferentes padrões de lisencefalia podem ser graduados conforme a gravidade da anormalidade giral e o gradiente ao longo do eixo ântero-posterior. A maior parte dos pacientes apresentam anormalidades nas regiões posteriores. A lisencefalia pode vir acompanhada por outras anormalidades como aumento dos ventrículos laterais,

ausência de cápsula externa, persistência do *cavum do septum pelucidum*, malformações do corpo caloso, hipoplasia dos tractos piramidais, heterotopia das olivas inferiores e malformações cerebelares. Os pacientes frequentemente apresentam epilepsia, incluindo espasmos infantis, com déficits cognitivos e motores associados.³⁰

A lista de lesões epileptogênicas não relacionadas ao desenvolvimento, na infância, é extensa e estas etiologias também estão associadas a crises refratárias e a um impacto negativo no desenvolvimento. As mais comuns são a ulegiria atrófica ou cicatriz porencefálica, resultantes de insulto hipóxico-isquêmico prévio, esclerose temporal mesial, esclerose tuberosa, tumores não-desenvolvimentais e lesões vasculares (incluindo Síndrome de Sturge Weber), além de lesões resultantes de infecções congênicas ou adquiridas.³⁴ Embora constelações diferentes tenham sido identificadas correlacionando etiologias específicas, uma grande proporção de epilepsia focal na infância não se encaixa numa síndrome clara e segue no grupo das causas desconhecidas.³⁵

Uma crise epiléptica pode ser definida como a ocorrência transitória de sinais e sintomas consequentes à atividade anormalmente excessiva ou síncrona de neurônios cerebrais.³⁶ A atividade elétrica anormal nas crises parciais origina-se de um foco constituído por um grupo de neurônios que desencadeia um aumento da excitabilidade. Este aumento pode ser resultado de diferentes lesões estruturais com a alteração de propriedades celulares ou de conexões sinápticas. Cada neurônio dentro do foco da crise tem uma resposta elétrica estereotipada e sincronizada, chamada de “mudança paroxística da despolarização” (*PDS-paroxysmal depolarizing shift*), que consiste em uma despolarização repentina (20-40 mV) e de longa duração (50-200ms), que produz um trem de potenciais de ação no pico do PDS, seguida de uma pós-hiperpolarização. O PDS e a pós-hiperpolarização são dependentes das propriedades intrínsecas da membrana do neurônio e aferências sinápticas de neurônios excitatórios (glutamatérgicos) e inibitórios (GABAérgicos), respectivamente.³⁷

O aumento da susceptibilidade do tecido nervoso às crises epilépticas tem sido relacionado à anormalidade de neurotransmissão do sistema nervoso central, por um aumento na transmissão excitatória ou diminuição na transmissão inibitória, ou por ambos os mecanismos.³⁶

2.2 FISIOPATOLOGIA E DEFINIÇÕES: SONO E EPILEPSIA

A fisiologia do sono baseia-se em uma variedade de parâmetros funcionais alguns deles, intimamente, interconectados. Durante o sono NREM, também conhecido como sono tranquilo, o cérebro assume um modo operante de baixa energia que está associado a desafferentação sensorial, reduzida atividade do tronco cerebral, predomínio de funções parassimpáticas, com redução na pressão arterial e frequência respiratória, reduzida atividade muscular, modulação da liberação de hormônios, reduzido fluxo cerebral e reduzido consumo de energia. Durante o sono REM, por outro lado, embora a ausência de estímulos sensoriais permaneça, ocorre um aumento da atividade de algumas estruturas específicas do tronco, inibição tônica dos motoneurônios, variabilidade elevada e prejuízo da homeostase de funções autonômicas que podem levar a arritmias, aumento do fluxo cerebral, frequência respiratória irregular e suspensão da termorregulação.³⁸

Vários ritmos biológicos influenciam o sono: ritmo circadiano, processos homeostáticos, ritmo ultradiano e parâmetros da microestrutura do sono e a susceptibilidade à epilepsia varia conforme esses parâmetros cronobiológicos.³⁹ As síndromes epilépticas podem alterar ritmos biológicos atuando sobre o hipotálamo que através das vias neuroanatômicas e neuroquímicas, exerce influências cronobiológicas sobre a excitabilidade cortical. Estas influências podem alterar a expressão das crises epilépticas, através de projeções corticais diretas e indiretas (ação sobre o sistema de ativação reticular ascendente), ou ainda, pela liberação de neurotransmissores colinérgicos, noradrenérgicos ou serotoninérgicos.^{40, 41}

Embora o papel do sono na hipersincronização e a crescente preocupação na geração de crises sejam bem conhecidos, o grau no qual o sono pode facilitar ou induzir a um fenômeno epileptogênico, nas epilepsias lesionais, permanece indefinido. Além disso, pelo fato da arquitetura do sono estar frequentemente alterada nos pacientes com epilepsia é possível que tais alterações possam ser, por um lado, mais graves em tipos particulares de epilepsias lesionais e, por outro lado, ser particularmente prejudiciais em termos de impacto cognitivo e comportamental para crianças e adolescentes com tipos específicos de lesões epileptogênicas.^{14, 42-44}

Em um sentido mais amplo, as relações entre sono e epileptogênese podem ser explicadas por vários mecanismos incluindo, sincronização neuronal no sono NREM, facilitando a propagação de descargas ictais e interictais, hiper-excitabilidade neuronal, durante o sono, associada a uma diminuição dos mecanismos inibitórios, dessincronização do sono REM, reduzindo a transmissão interhemisférica através do corpo caloso e,

consequentemente, a propagação de descargas e redução do tônus muscular inibindo as manifestações motoras das crises.⁴⁵⁻⁴⁷

Figura 1 - Exemplo de traçado em sono NREM com descargas contínuas (paciente 30).

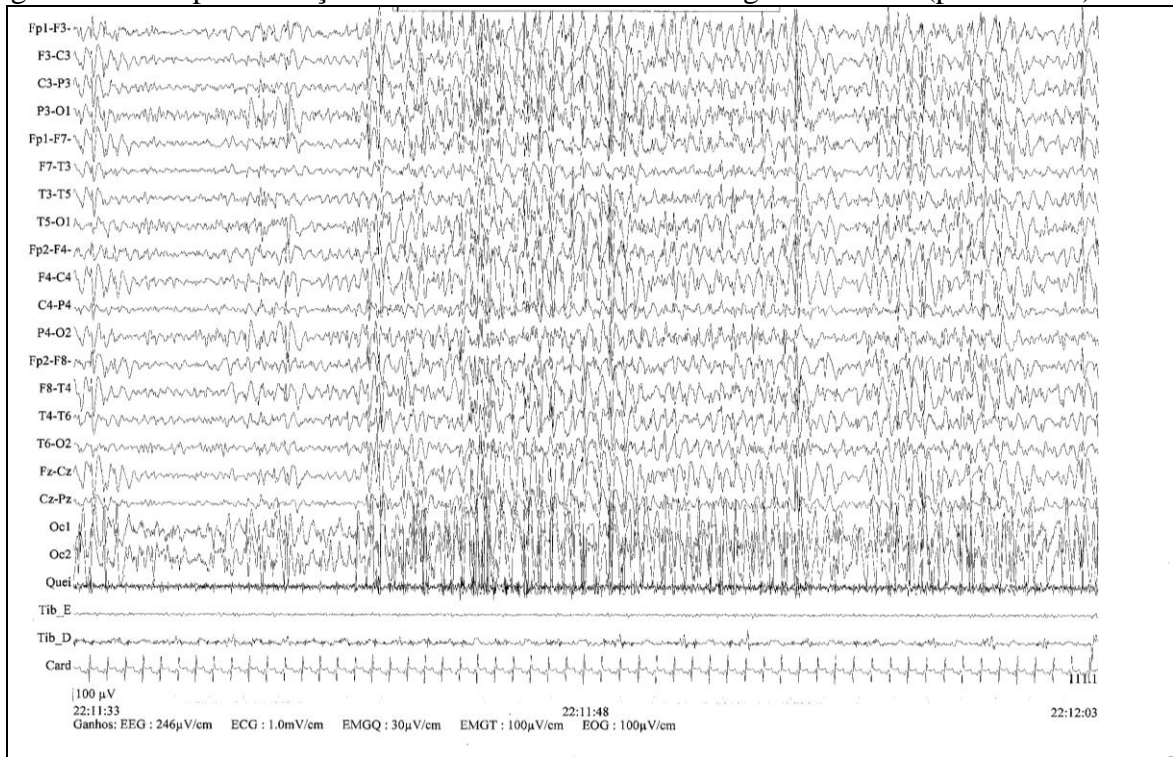
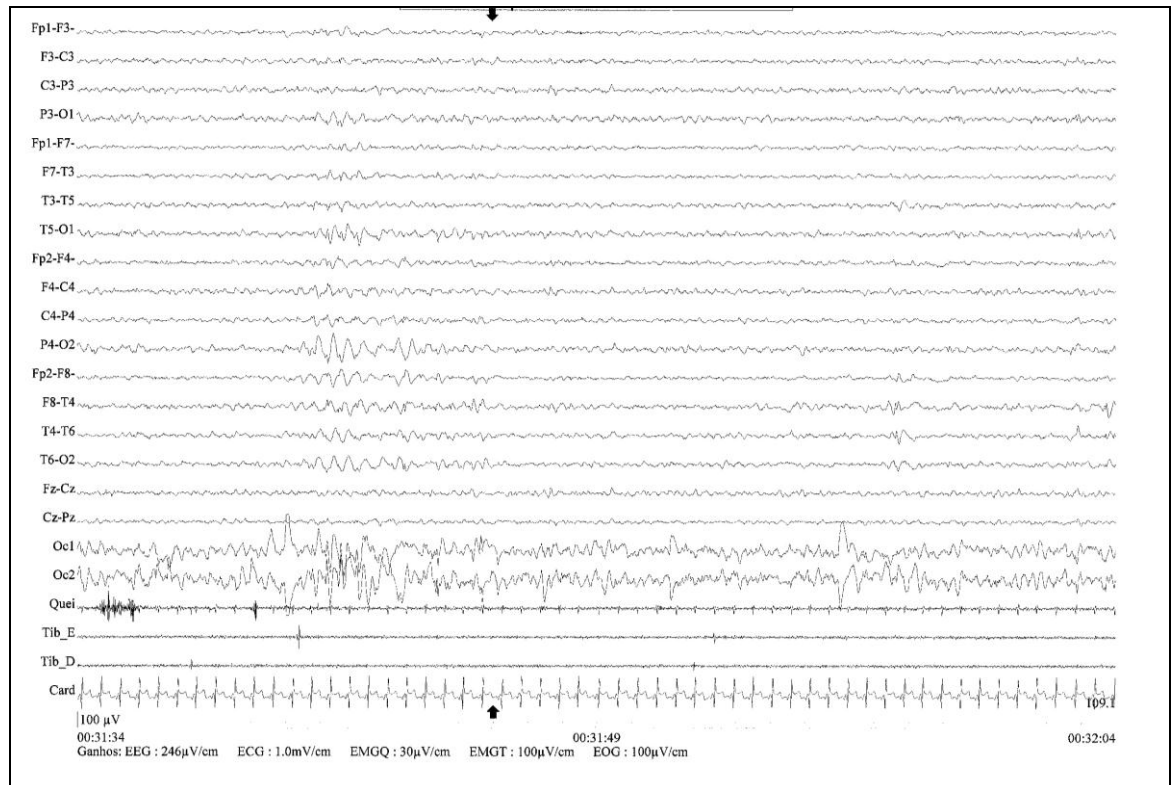


Figura 2 - Traçado da mesma paciente, em sono REM: atividade de baixa amplitude dessincronizada reduz a suscetibilidade a crises.



A Academia Americana de Medicina do Sono criou o termo epilepsia relacionada ao sono (sleep related epilepsy-SRE) para designar aquelas epilepsias nas quais, mais de 70% das crises, ocorrem durante o sono.⁴⁸ Foi o resultado de uma série de descrições de síndromes epiléticas claramente relacionadas ao sono, iniciada pela descrição da epilepsia de lobo frontal noturna autossômica dominante.⁴⁹ Desde este relato, vários tipos de epilepsias têm sido descritos com origem cortical e etiologias variáveis as quais se apresentam com crises, exclusiva ou predominantemente, durante o sono.^{50, 51} Esta é uma área ainda incipiente e grupos diferentes relataram resultados diferentes. Quigg e Straume,⁵² por exemplo, observaram, em um paciente com dois focos distintos, que quando as crises tinham origem temporal, ocorriam mais durante o tempo de vigília enquanto as crises originárias do lobo parietal surgiam no sono. Em contraste, Herman e colaboradores analisaram mais de 600 crises em 133 pacientes e, embora, tenham confirmado que as crises de lobo frontal são mais prevalentes durante o sono, demonstraram, também, que as crises temporais tinham uma distribuição intermitente enquanto as crises parietais predominavam durante a vigília.⁵³

Apesar do surgimento de diversas novas drogas na última década, aproximadamente, 20 a 30% dos pacientes apresentam epilepsia refratária ao tratamento clínico, estando a maioria dos pacientes no grupo de faixa etária pediátrica.⁵⁴ A compreensão de fatores relacionados, principalmente o sono, que modula a expressão das crises, pode auxiliar na compreensão e no tratamento das diferentes síndromes epiléticas na infância incluindo as de difícil tratamento. O sono parece afetar principalmente as crises generalizadas (primárias ou secundariamente generalizadas) aumentando a frequência, duração e taxa de generalização inclusive nas epilepsias de início parcial.^{53,55}

Uma das teorias que procura explicar os mecanismos das crises epiléticas generalizadas é a que leva em consideração o circuito tálamo-cortical, conhecida como teoria centroencefálica. Os neurônios talâmicos ao disparar de modo tônico promovem estado de alerta e dessincronização do EEG e ao disparar de modo oscilatório levam à redução da transmissão tronco encefálico-córtex alterando, dessa forma, o nível de vigília e originando atividade rítmica do tipo fusos do sono.^{56, 57} No caso das epilepsias sintomáticas (secundárias a lesão) a relação sono-epilepsia permanece indefinida e o mecanismo fisiopatogênico é diverso. A alteração na arquitetura do sono, nestes casos, caracteriza-se por aumento na fragmentação e elevada percentagem de despertares com redução do sono de ondas lentas e do sono REM.^{58,59}

A ação do sono, em síndromes específicas, como ativador de descargas e crises, é bem conhecida. Na Epilepsia Rolândica Benigna com descargas centro-temporais, as crises

ocorrem, predominantemente, durante o sono noturno em 75% das crianças afetadas e, com frequência, isso acontece logo após a criança adormecer ou próximo ao despertar.⁵⁸⁻⁶⁰ O curso desta síndrome é benigno com desaparecimento das crises próximo à puberdade e normalização do eletroencefalograma. Apesar das descargas estarem presentes durante o sono NREM elas não estão, aparentemente, associadas a interrupção do sono e a arquitetura do sono está preservada, do ponto de vista de macroarquitetura.^{55, 60} A microarquitetura, por outro lado, evidencia anormalidades como redução na taxa do padrão alternante cíclico, principalmente durante o estágio 2, índice A1 reduzido durante estágios 1 e 2 e aumento da percentagem de A3 o que pode significar uma piora na qualidade de sono destas crianças.⁶¹

Mais recentemente, porém, o eixo etiológico tornou-se mais evidente, sugerindo que ao invés da (ou em adição a) topografia, a etiologia pode estar relacionada à probabilidade de ocorrência de epilepsia relacionada ao sono.^{51, 62, 63} Estes estudos sugerem que as epilepsias associadas a malformações do desenvolvimento cortical, particularmente displasia cortical focal, tendem a se apresentar com crises predominantemente durante o sono.⁴³

Estes achados parecem concordar com o que se sabe sobre propriedades epileptogênicas intrínsecas das lesões displásicas e sua propensão para facilitar as crises durante o sono. Desde a descrição original de Palmini e colaboradores,²³ uma série de relatos com diferentes métodos de registro intracraniano confirmaram que as lesões corticais displásicas apresentam ritmo refinado, como descargas epileptogênicas pseudoperiódicas contínuas.^{64, 65}

Algumas idéias, neste campo, seguiram adiante nos últimos anos. Em alguns tipos de displasia cortical focal, por exemplo, crises relacionadas ao sono parecem refletir a modificação do padrão da atividade epiléptica observada durante o sono. Na displasia cortical focal tipo II, a atividade interictal, durante o sono de ondas lentas, está principalmente organizada em pequenos surtos pseudoperiódicos e recorrentes de descargas rápidas que podem difundir-se ao longo de áreas não lesionais, desencadeando crises.^{43, 66, 67} Isto está de acordo com dados experimentais, sugerindo que oscilações sincronizadas do sono apresentam propriedade epileptogênicas ativas^{57, 68} e que as oscilações lentas relacionadas ao sono podem estar fortemente sincronizadas com descargas epiléticas periódicas, facilitando, dessa forma, a ocorrência de crises epiléticas.^{67, 69} Este fenômeno epilético relacionado ou facilitado pelo sono pode ser particularmente relevante na displasia cortical focal, na qual uma das características neuroquímicas é a anormalidade no circuito local inibitório dos interneurônios gabaérgicos levando a transformação de oscilações fisiológicas, relacionadas ao sono, em descargas epiléticas.^{26, 68}

Uma demonstração interessante dos possíveis mecanismos desta dupla interação, entre anormalidades epileptogênicas e alterações do sono, foi relatada por Terzano e colaboradores analisando eventos motores em pacientes com epilepsia do lobo frontal noturna.⁷⁰ Os autores demonstraram que descargas epileptogênicas agrupavam-se durante os períodos de despertar (padrão alternante cíclico tipo A) no sono NREM e facilitavam a ocorrência de atividade motora através de um mecanismo desinibitório. Além disso, demonstraram um aumento nos despertares intra sono, facilitando, portanto, a atividade anormal.⁷⁰

2.3 MACROESTRUTURA DO SONO EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA

Em 1968, um comitê liderado por Rechtschaffen e Kales estabeleceu as regras para avaliação do sono em adultos normais.⁷¹ A magnitude e distribuição dos parâmetros do sono refletem sua macroestrutura a qual pode ser afetada por diversos fatores endógenos e exógenos.⁷² Os avanços nas ciências do sono e o surgimento da medicina do sono levaram a elaboração, mais recentemente, de um novo manual publicado pela Academia Americana de Medicina do Sono com objetivo de padronizar internacionalmente a forma de registro e diagnóstico.⁴⁸

Pacientes com epilepsia geralmente têm anormalidades na macroestrutura do sono, tais como aumento na latência de início de sono, aumento do número e da duração de despertares noturnos, redução da eficiência do sono, complexos k e fusos do sono reduzidos ou anormais, sono REM reduzido ou fragmentado e aumento nas trocas de estágios do sono.⁸⁷³ A gravidade da síndrome epiléptica e o uso crônico de drogas antiepilépticas podem causar desorganização do sono noturno.⁷⁴ As alterações na arquitetura do sono podem também ocorrer em consequência de crises recentes em pacientes com epilepsia.⁴⁶

Anormalidades do sono são mais comuns em pacientes com epilepsia generalizada do que naqueles com crises parciais simples ou complexas e crises refratárias estão mais relacionadas a anormalidades do sono que crises infrequentes.^{9,75} Em um estudo multicêntrico (Paris, Porto Alegre, Troina/ Itália) a arquitetura do sono foi analisada em crianças com epilepsia parcial e, quando comparadas ao grupo controle, estes pacientes apresentavam redução do tempo total de sono, redução na percentagem de estágio II com aumento dos estágios III-IV, redução do sono REM e aumento da latência para REM.⁴⁴ Já foi demonstrado, também, que pacientes com crises noturnas podem apresentar fragmentação do sono resultando na redução do tempo total de sono e no sono de ondas lentas bem como redução no

sono REM, com aumento nos estágios 1 e 2 do sono NREM. O efeito imediato da crise tônico-clônica generalizada corresponde à uma mudança de estágio ou a um despertar enquanto a ocorrência de repetidas crises parciais é geralmente acompanhada por fragmentação do sono e redução do sono REM.⁷⁶ É interessante, porém, observar que uma importante instabilidade de sono, o aumento dos despertares noturnos e o aumento dos estágios superficiais do sono NREM também caracterizam o sono de pacientes com epilepsia mesmo na ausência de crises noturnas.⁵⁹ As crises, portanto, independentemente se noturnas ou diurnas, afetam a arquitetura do sono de forma significativa.¹¹ Touchon, assim como Shouse, acredita que estas anormalidades não estão relacionadas à gravidade e à duração da doença ou ao uso de drogas antiepilépticas já que elas ocorrem mesmo em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada e não tratada.^{46, 59}

De um ponto de vista mais subjetivo, De Haas e colaboradores estudaram os distúrbios do sono em pacientes com epilepsia parcial e demonstraram que estes pacientes apresentam aumento na prevalência de distúrbios subjetivos do sono em até duas vezes quando comparados ao grupo controle e a presença de um sono interrompido está associada a uma pior qualidade de vida. Demonstraram, ainda, que a presença de distúrbios do sono em pacientes com epilepsia parcial não estava relacionada ao número de drogas antiepilépticas, sugerindo que, nestes casos, a ocorrência do transtorno pode estar ligado à patologia *per se*.^{77, 78}

Hábitos anormais de sono também foram relatados em crianças com epilepsia as quais apresentam maior latência de sono, menor tempo total de sono, maior número de despertares noturnos, sonolência diurna, necessidade maior da presença dos pais na hora de dormir e maior tendência a adormecer em outros lugares que não a cama. Apresentam ainda, mais frequentemente, solilóquio, bruxismo, pesadelos e hipercinesia noturna.¹¹

As drogas antiepilépticas apresentam efeitos variados sobre o sono. Diferentes metodologias incluindo população estudada, doses utilizadas, duração do tratamento, falha no controle das crises e drogas concomitantes acabam produzindo resultados diversos.¹¹ A carbamazepina foi o antiepiléptico mais estudado até hoje e seu efeito sobre os níveis de 5-HT ou sobre os receptores de adenosina (que modulam a liberação de 5-HT e catecolaminas) parece ser o responsável pelo aumento na percentagem de sono de ondas lentas com redução do sono REM. Alguns autores demonstraram que seu efeito negativo ocorre durante as primeiras semanas de introdução da carbamazepina e este efeito tende a desaparecer com a cronicidade do tratamento, não afetando, portanto, a estrutura do sono de forma significativa.⁷⁹⁻⁸¹

O ácido valpróico apresenta efeitos variados sobre o sono. A maioria dos estudos mostra poucos efeitos ou nenhum efeito quando o ácido valpróico é utilizado.⁸² Estes incluem aumento do estágio N1 e redução do estágio N2 sem alterar o sono de ondas lentas, REM, latência do sono ou despertares em pacientes com epilepsia.⁸¹ A lamotrigina não apresenta efeito considerável sobre a arquitetura do sono e alguns poucos estudos relataram aumento do sono REM e redução do sono de ondas lentas após três meses de tratamento embora estes resultados não tenham sido estatisticamente significativos.^{11, 74, 81}

A fenitoína, por sua vez, apresenta efeito negativo sobre o sono ao aumentar o estágio N1 e reduzir o sono de ondas lentas e o sono REM, como demonstrado por Legros e Bazil.⁸¹ Os dados de outros estudos são variados com aumentos, reduções ou nenhuma alteração dos parâmetros.⁸²

Os benzodiazepínicos, medicações frequentemente utilizadas como coadjuvantes no tratamento de crises epiléticas, agem sobre o sono reduzindo, principalmente, a latência de início de sono e a quantidade de sono REM sem alterar a eficiência do sono.⁸³

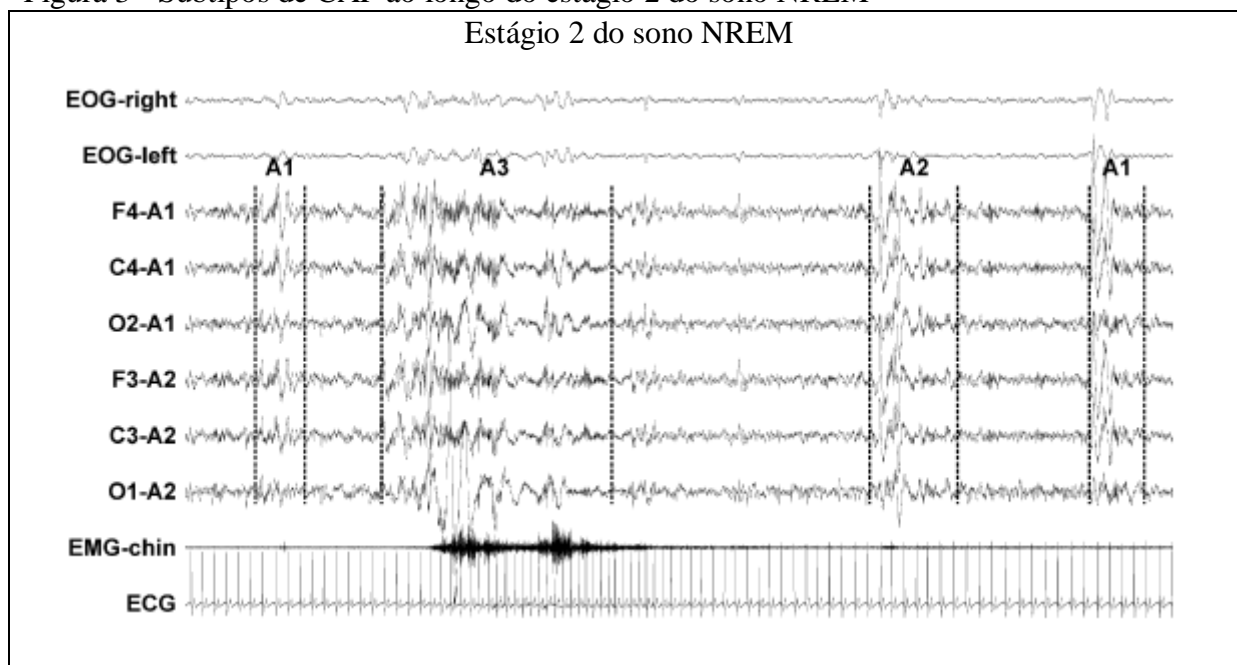
2.4 MICROESTRUTURA DO SONO E EPILEPSIA

Uma vez que o sono NREM tenha iniciado, a partir da combinação de fatores homeostáticos e circadianos, ocorre a inibição progressiva do sistema despertar-vigília acompanhada pela fragmentação do ritmo alfa. A progressão para atividades mais lentas leva ao aumento dos ritmos oscilatórios, como as oscilações lentas (<1Hz) e que são a base para o surgimento das ondas lentas do sono NREM profundo. Os complexos K e as ondas delta hipersincrônicas são as manifestações eletroencefalográficas mais relevantes do ritmo lento.⁷² O complexo K é considerado uma expressão elementar de despertar durante o sono, representando um marcador do sono NREM, principalmente do estágio 2. O sono NREM, porém, é também caracterizado por outras oscilações com menos de 1 Hz e estudos demonstraram que a medida que mais ondas delta aparecem no EEG sinalizando o início do estágio 4, oscilações mais lentas (0.05Hz) se sobrepõem às oscilações regulares.³⁹ Estas oscilações muito lentas são conhecidas como padrão alternante cíclico cuja sigla, em inglês, é CAP (*cyclic alternating pattern*).^{72, 84} O padrão alternante cíclico é um ritmo endógeno presente no sono NREM caracterizado por uma atividade eletroencefalográfica periódica com sequências de ativações eletrocorticais transitórias (fase A) distintas da atividade de base do eletroencefalograma (fase B).⁶¹ Estas sequências são repetidas várias vezes durante a noite e estão organizadas em um padrão cíclico interrompido pela presença de um sono estável, sem oscilações, chamado não-CAP (NCAP) com duração maior que 60 segundos. Durante o CAP os ritmos eletroencefalográficos do sono oscilam em atividades excitatórias periódicas e inibitórias e a quantidade de CAP (%) é considerada um marcador fisiológico da instabilidade do sono NREM.^{61, 72} O CAP é, então, um componente fisiológico do sono NREM que traduz eletroencefalograficamente a reorganização do cérebro na tentativa de preservar o sono mesmo em condições exógenas ou endógenas desfavoráveis.⁸⁵ Ele também aparece como um componente do sono, interagindo com as mudanças de estágios e movimentos corpóreos.⁸⁴

A fase A do CAP é dividida em três subtipos, A1, A2 e A3, conforme sua frequência.⁸⁵ O subtipo mais comum é o A1, formado por ondas lentas, que é responsável por mais de 90% de todas as fases A do CAP, durante o sono normal, ocorrendo, aproximadamente 200-400 vezes por noite.^{61, 86, 87} Este subtipo caracteriza-se por um pico predominante na faixa de frequência de 0.25-2.5Hz e estas frequências, durante os eventos CAP, são provavelmente gerados nas áreas frontais do cérebro.⁸⁸ No subtipo A3 prevalecem as atividades rápidas e o subtipo A2 apresenta uma combinação de ondas lentas e rápidas.⁸⁵

(Figura 3) O CAP abrange, portanto, eventos transitórios, tais como, ritmo alfa intermitente, ondas agudas do vertex, complexos-K, K-alfa, surtos delta e despertares.⁸⁵

Figura 3 - Subtipos de CAP ao longo do estágio 2 do sono NREM



Fonte: Modificado de O. Bruni et al.⁶¹ 2010, com sua autorização

Os eventos fásicos do sono NREM aparecem espontaneamente ou podem ser evocados por estímulos.⁶¹ O aspecto morfológico desses eventos fásicos depende da intensidade, da significância biológica do estímulo e do estágio do sono em que o estímulo ocorre.^{61, 89} A reação de despertar e o processamento da informação têm importante papel nos processos de regulação do sono, contribuindo para sua ciclicidade e sua manutenção. Além disso, contribuem para a manutenção do contato flexível entre o ambiente e o indivíduo dormindo, preservando a possibilidade de acordar em casos de ameaça biológica.^{61, 85, 89}

Existem estudos demonstrando aumento da taxa de CAP e instabilidade do sono nos pacientes com epilepsia lesional fronto-temporal com atividade epileptogênica ocorrendo mais frequentemente em sono NREM. O CAP, portanto, como representante das oscilações ultra lentas, funcionaria como oscilador neurofisiológico responsável pela modulação da expressão da atividade epileptogênica nas epilepsias lesionais.^{61, 70, 90}

2.5 SONO, EPILEPSIA E ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Nos últimos anos, descobertas científicas têm validado o papel do sono nos processos cognitivos, como a formação de *insights*, consolidação da memória e outras funções de aprendizagem.⁹¹⁻⁹⁵

Como grupo, as crianças com epilepsia apresentam um rendimento menor na escola quando comparadas a crianças sem epilepsia e, além disso, os problemas comportamentais estão presentes em maior número.⁹⁶ Não se sabe se alterações do sono associadas a etiologias específicas de epilepsia levam a um comprometimento cognitivo ou a alterações comportamentais distintas.⁹⁷ Sabe-se, por exemplo, que alterações neuropsicológicas são comuns em crianças e adolescentes com malformações do desenvolvimento cortical e que a doença de base, portanto, pode exercer um efeito negativo sobre a função cognitiva.⁹⁶ Não existem dados informando até que ponto alterações cognitivas e comportamentais encontradas podem ser mediadas ou modificadas por distúrbios na arquitetura do sono associadas a determinadas etiologias.^{22, 42}

O desenvolvimento do córtex cerebral inclui uma série de eventos complexos e quaisquer alterações neste processo podem ter impacto negativo no comportamento e no desenvolvimento cognitivo.⁹⁸ Os transtornos mais frequentemente encontrados em crianças com epilepsia incluem déficit cognitivo, depressão, ansiedade, problemas de conduta, agressividade e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).^{13, 14, 99, 100} Estas alterações parecem ser mais intensas naquelas crianças com epilepsia refratária e crises frequentes e podem guardar relação com anormalidades na arquitetura do sono.^{13, 14, 42, 101} Dados clínicos e observacionais sugerem que um sono comprometido pode resultar em déficits neuropsicológicos mesmo nas crianças com crises epiléticas de início recente ou naquelas que estão livres de crises.^{14, 96}

As causas para o comprometimento cognitivo não são completamente conhecidas e uma possibilidade é a de que as anormalidades interictais do eletroencefalograma possam contribuir para este comprometimento. Isto foi melhor demonstrado nas síndromes com descargas contínuas durante o sono NREM nas quais nem todas as crianças apresentam crises epiléticas, clinicamente detectadas, mas apresentam algum grau de déficit cognitivo ou alteração comportamental.^{14, 96, 102}

Existem evidências de que estágios específicos do sono, como REM e/ou o sono de ondas lentas estejam envolvidos na formação de memória e performances cognitivas. A interação entre eventos sincronizadores do EEG durante o sono e descargas podem explicar o

déficit cognitivo, nas crianças com epilepsia, mesmo na ausência de crises clínicas.¹⁰³ A atividade epileptiforme, portanto, pode interferir com os processos de neuroplasticidade ao ocorrer em áreas específicas relacionadas ao aprendizado. Além disso, as crianças com epilepsia parcial refratária apresentam alterações do sono REM e de ondas lentas, que se encontram reduzidos ou fragmentados⁴⁴ contribuindo para as anormalidades de aprendizado, memória e comportamento.

Mesmo nas condições consideradas benignas, como a epilepsia benigna com descargas centro-temporais, as descargas interictais também apresentam um efeito significativo na cognição^{58, 60, 102} e, a partir disso, é razoável supor que se descargas isoladas são capazes de induzir a um prejuízo cognitivo, descargas generalizadas persistentes ou crises de difícil controle possam ter um efeito ainda maior sobre o processo de aprendizado e cognição. Acredita-se que tanto a localização do evento inicial quanto às áreas de propagação possam determinar as alterações comportamentais que irão ocorrer.⁹⁶ Além dos efeitos das descargas sobre cognição e comportamento, a epilepsia parece exercer uma importante influência nos hábitos do sono com conseqüente alteração de sua qualidade.

A análise da microarquitetura, através do padrão alternante cíclico, em crianças com epilepsia refratária e alterações cognitivas e/ou comportamentais permite uma melhor compreensão das modificações do sono induzidas por distúrbios próprios do sono e dos mecanismos neurofisiológicos envolvidos.^{61, 104} O CAP pode ser considerado como uma janela do sono na infância levando a uma nova visão de como o cérebro, durante o sono, é influenciado por patologias específicas, como as epilepsias, ou de como mecanismos protetores do sono neutralizam os eventos internos ou externos.⁶¹

3 JUSTIFICATIVA

Os estudos do sono em pacientes pediátricos com epilepsia são ainda escassos. É bem conhecido que a frequência de crises e de descargas em crianças com epilepsia lesional afeta negativamente a qualidade de sono, qualidade de vida, desenvolvimento neurológico e cognitivo. Uma compreensão formal, porém, das relações entre (i) alterações de sono, (ii) frequência de crises, (iii) tipo de lesão responsável pela epilepsia e (iv) impacto na cognição e no comportamento, pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento destes pacientes. O esclarecimento destas relações pode auxiliar na antecipação e monitorização de fenômenos epiléticos relacionados ao sono, conforme a etiologia da epilepsia, e também elevar o grau de suspeição para a presença de alterações cognitivas e comportamentais em subgrupos específicos de pacientes.

As medicações antiepiléticas apresentam efeitos variados sobre o sono, porém problemas metodológicos tendem a confundir suas reais influências, principalmente em pacientes com epilepsia refratária em uso de politerapia. Na tentativa de melhor esclarecer o quanto da alteração na arquitetura do sono é efeito da epilepsia *per se* e o quanto pode ser decorrente da medicação utilizada, comparamos o nosso grupo de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a um grupo de crianças com epilepsia benigna rolândica sem uso de medicação.

Como um todo, estes dados poderão assistir às tentativas farmacológicas e não farmacológicas voltadas para a melhoria da arquitetura do sono afetando favoravelmente a epilepsia e as alterações neuropsicológicas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar as relações entre alterações da arquitetura do sono e fenômenos epilépticos relacionados ao sono.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Objetivo Primário

- Analisar as variáveis do padrão alternante cíclico (CAP), em pacientes com epilepsia refratária, conforme etiologia e controles normais.

4.2.2 Objetivos Secundários

- Analisar as variáveis da macroarquitetura do sono em pacientes com epilepsia refratária, conforme a etiologia, e controles normais
- Comparar as variáveis da macroarquitetura e do CAP em pacientes com epilepsia refratária e pacientes com epilepsia benigna da infância
- Analisar as variáveis de qualidade de sono em pacientes com epilepsia refratária
- Analisar os parâmetros do CAP nos pacientes com epilepsia refratária classificados conforme avaliação cognitiva

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Foi realizado estudo transversal controlado.

5.2 POPULAÇÃO

Foram selecionados três grupos de pacientes. Um primeiro grupo constituído por 31 crianças e adolescentes com epilepsia refratária, de diferentes etiologias, procedentes dos ambulatórios de Neurologia Pediátrica e de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS. Os pacientes foram incluídos no estudo, prospectivamente, após assinatura do termo de consentimento informado (anexo A). Alguns dos pacientes estavam sendo avaliados, concomitantemente, para outro projeto de pesquisa envolvendo crianças com epilepsia refratária e os resultados dessas avaliações foram utilizados com a autorização dos pesquisadores Kleber Santos e Ana Lucia Radziuk. A avaliação polissonográfica destes pacientes foi realizada no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS.

O segundo grupo (grupo controle) foi constituído por amostra independente, de 23 crianças normais, provenientes dos bancos de dados do Centro de Sono da Universidade La Sapienza, Roma.

O terceiro grupo foi constituído por amostra independente, de 10 crianças com diagnóstico de epilepsia benigna da infância, também proveniente dos bancos de dados da Itália (Centro de Sono da Universidade La Sapienza).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.3.1 Pacientes com Epilepsia Refratária

5.3.1.1 Critérios de inclusão:

1. pacientes com idades entre 6 meses e 17 anos
2. diagnóstico de epilepsia focal conforme classificação da ILAE
3. com ou sem lesão na ressonância nuclear magnética

5.3.1.1 Critérios de exclusão:

1. pacientes com investigação incompleta para epilepsia

5.3.2 Controles normais

5.3.2.1 Critérios de inclusão

1. idade entre 6 meses e 17 anos
2. pacientes sem história de doença crônica
3. pacientes sem história prévia de epilepsia ou convulsão febril
4. pacientes sem história de distúrbios do sono

5.3.2.2 Critérios de exclusão

1. uso de medicamentos ou substâncias capazes de alterar hábitos de sono , como antidepressivos, benzodiazepínicos, antihistamínicos e outros sedativos do SNC.

5.3.3 Epilepsia benigna com descargas rolândicas

5.3.3.1 Critérios de inclusão

1. diagnóstico de epilepsia benigna com descargas centro-temporais, levando em consideração idade de início, semiologia, padrão eletroencefalográfico e desenvolvimento normal
2. sem história de distúrbios do sono
3. sem uso de medicações

5.4 PROTOCOLOS

Cada paciente com epilepsia refratária incluído neste estudo teve uma história clínica completa caracterizando o tipo de crise epiléptica, a frequência global das crises (escala de Engel) ¹⁰⁵ e o tipo e dosagem de DAE (doses estáveis por, pelo menos, três meses). Além disso, um exame neurológico completo e avaliação neuropsicológica foi realizada nos pacientes, conforme faixa etária e possibilidade.

5.4.1 Avaliação Polissonográfica

Todos os pacientes foram submetidos a registro polissonográfico de uma noite inteira. Foram avaliadas as anormalidades paroxísticas, o EEG em relação ao ritmo de base e a estrutura de sono. As anormalidades epileptogênicas foram avaliadas sem o conhecimento das características clínicas e de imagem. As mesmas técnicas de registro e análise foram utilizadas (Brasil e Itália).

5.4.1.1 Avaliação da Macroestrutura do Sono

A macroestrutura do sono foi analisada por 2 especialistas cegos (MLN e MT) para as características clínicas. A montagem de PSG incluiu, pelo menos, 12 canais de EEG com montagem bipolar, eletrooculograma direito e esquerdo (EOG) com referência à mastoide, eletromiograma submentoniano (EMG), eletromiograma dos músculos tibiais anteriores direito e esquerdo, eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo naso-bucal, esforço respiratório torácico e abdominal, saturação de oxigênio e sensor de posição corporal. Os registros foram realizados pelos profissionais técnicos em EEG treinados e especializados em registros de PSG.

A macroestrutura do sono foi analisada conforme os critérios da Academia Americana do Sono.⁴⁸ Os seguintes parâmetros de sono foram considerados para a análise da macroestrutura:^{44, 72}

- Tempo total na cama (TIB- *time in bed*);
- Período total de sono (SPT-*sleep period time*): a partir do início do sono até o término;

-Tempo total de sono (TST-*total sleep time*): o tempo a partir do início do sono até o término, excluindo despertares após o início;

-Latência de sono (SOL-*sleep onset latency*): tempo entre o apagar das luzes e o início do sono, definido como a primeira época ou 2 épocas consecutivas de sono estágio N1 ou uma época de qualquer outro estágio, em minutos;

-Latência REM (FRL-*REM latency*): tempo entre o início do sono e a primeira época de sono REM;

- Número de trocas de estágios/h (SS/h- *stage shifts/hour*);

- Número de despertares/h (AWN/h-*awakenings/hour*);

- Eficiência do sono (SE%-*sleep efficiency*): a percentagem entre o tempo total de sono e o tempo na cama (TST/TIBX100);

- WASO%: percentagem de SPT em vigília após o início do sono (i.e. o tempo gasto acordado entre o início do sono e o final);

- Percentagem de SPT nos estágios 1 (N1%), 2 (N2%), sono de ondas lentas (N3%), e sono REM (REM%);

5.4.1.2 Avaliação do CAP

A detecção visual, marcação e classificação dos eventos CAP foi realizada segundo os parâmetros de Terzano⁸⁵ por um especialista cego para as características clínicas (OB). O CAP é um padrão do EEG durante a fase de sono NREM, representado por fases A e B, cuja soma é denominada de ciclo CAP. Dois ciclos CAP consecutivos são necessários para definir a sequência CAP. A última fase A não é incluída na duração da sequência CAP sendo utilizada para definir o final do segundo ciclo da sequência. A fase A do CAP é caracterizada por eventos fásicos (mudanças abruptas de frequência e amplitude em relação à atividade de base), de natureza periódica em sono NREM, com duração de 2 a 60 segundos. O intervalo entre os eventos fásicos com recuperação da atividade de base do EEG e duração de 2 até 60 segundos, caracteriza a fase B. Conforme o Atlas do CAP⁸⁵ a fase A do CAP pode ser representada por ritmos compostos de frequências lentas de alta voltagem, ritmos rápidos de baixa voltagem ou mistura de ambos os ritmos. A amplitude de eventos fásicos deve ultrapassar em 1/3 a amplitude da atividade de base visualizado 2 segundos antes e depois do próprio evento fásico. Os seguintes grafoelementos são considerados como eventos fásicos em sono NREM: surtos delta, ondas agudas do vértex, sequência de complexos K com ou sem fusos, surtos polifásicos, complexos K-alfa e ritmo alfa intermitente em sono NREM.

O componente CAP mais evidente no estágio I do sono é a intrusão de alfa no estado EEG misto, característico do estágio I e sequência de ondas agudas do vértex.

No estágio II do sono podem ser observados todos os tipos de eventos fásicos do CAP.

No estágio N3 (ondas lentas) do sono os eventos CAP são caracterizados por surtos delta polifásicos.

Nesse estudo foram analisados os seguintes parâmetros do CAP:

- Taxa de CAP (porcentagem total de sono NREM total ocupado por sequências de CAP);
- Porcentagem e duração de cada subtipo da fase A;
- Índice A1 (número de fases A1 por hora de sono NREM e de N1, N2 e estágio de sono N3);
- Índice A2 (número de fases A2 por hora de sono NREM e de N1, N2 e estágio de sono N3);
- Índice A3 (número de fases A3 por hora de sono NREM e de N1, N2 e estágio de sono N3);
- Duração da fase B;
- Número e duração das sequências de CAP.

O CAP é um fenômeno global que envolve áreas corticais extensas e pode ser visualizado em todos os canais. As derivações bipolares favorecem a detecção desse fenômeno. A derivação monopolar (C3-A2 ou C4-A1 e O1-A2 ou O2-A1), o eletrooculograma e o EMG submentoniano, que são usados de rotina para estagiamento de sono, também são essenciais para detecção do CAP.⁸⁵

Fase A é subdividida em três estágios hierárquicos de intensidade de despertar: A1: fase com padrões EEG sincronizados (ritmo alfa intermitente em N1, sequências de complexos K ou delta em outros estágios NREM), associados a variações poligráficas leves ou triviais; A2: fase com padrão EEG dessincronizado precedido ou combinado a ondas lentas de alta voltagem (complexos K com atividades alfa e beta, k-alfa); A3: fase que inclui somente uma porcentagem mínima de oscilações lentas com predomínio de atividade rápida.

5.4.2 Avaliação subjetiva do sono

Antes da polissonografia, nos pacientes com epilepsia refratária, uma avaliação subjetiva da qualidade do sono foi realizada através da aplicação de questionário padronizado.

Foram utilizados dois questionários, selecionados da literatura, e de fácil aplicação, para avaliação dos hábitos de sono. A validação para a língua portuguesa e adaptação cultural de ambos os questionários foram realizados em estudos prévios.¹⁰⁶ A escolha do questionário esteve na dependência da idade da criança: a) crianças entre 2 e 6 anos de idade, foi usado o "Inventário dos hábitos de sono para crianças pré-escolares"(anexo B).¹⁰⁷ Este questionário foi desenvolvido e validado por Croewell e colaboradores na Universidade de Maine, USA, servindo como triagem para identificação de alterações nos hábitos do sono em crianças pré-escolares. Avalia a presença de problemas do sono, através de questionamento aos pais sobre os hábitos de sono da criança na última semana. A resposta é numerada de 1 a 4, tendo como resposta 1, fato não ocorrido nesta semana; 2, fato ocorrido 1 a 2 vezes nesta semana; 3, fato ocorrido 3 a 5 vezes nesta semana e 4, fato ocorrido 6 ou mais vezes nesta semana. Os dados são analisados quanto a rotina para dormir, ritmicidade e separação afetiva; b) acima de 7 anos de idade foi aplicado o "Questionário sobre comportamento do sono"(anexo C).⁹⁷ Cada item é numerado em um escore de 1 (nunca) a 5 (sempre), pela frequência que cada item apresentou nas últimas 6 semanas. O escore final pode variar entre 26 a 130, quanto maior o escore, maior o número de problemas do sono e conseqüentemente pior a qualidade do sono.

5.4.3 Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada a fim de se investigar capacidades intelectuais em crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Os testes foram apropriados para cada faixa etária e conforme possibilidade. Foram utilizados os seguintes instrumentos:

Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), desenhada para crianças de 2 anos e 6 meses a 7 anos e 3 meses;

Wechsler Intelligence Scale for Children third edition (WISC-III), usada para crianças com idades entre 6 e 16 anos, inclusive, e que pode ser completada sem ler ou escrever;

Wechsler Adult Intelligence Scale third edition (WAIS-III), aplicada para todos os indivíduos maiores de 16 anos

As escalas Wechsler de inteligência para crianças são uma série de testes padronizados que avaliam a presença de incapacidade de aprendizado ou atraso do

desenvolvimento e a trajetória do desenvolvimento intelectual. A escala Wechsler para adultos é utilizada para avaliar as capacidades intelectuais e determinar déficits orgânicos. As escalas foram desenvolvidas levando em consideração a concepção da inteligência como uma entidade agregada e global, ou seja, capacidade do indivíduo em raciocinar, lidar e operar com propósito, racionalmente e efetivamente com o seu meio ambiente. Por esta razão, os subtestes foram selecionados com o objetivo de investigar muitas capacidades mentais diferentes, mas que juntas, oferecem uma estimativa da capacidade intelectual geral da criança ou adolescente. As escalas foram incluídas na testagem neuropsicológica para avaliação da função cerebral de indivíduos com prejuízos neurológicos, resultando no quociente de inteligência estimado, conforme anexo E.

A avaliação neuropsicológica incluiu também verificação de comorbidades como ansiedade, transtornos do humor ou transtornos de conduta através do Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Kiddie-SADS) e escala padronizada para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (SNAP-IV). O Kiddie-SADS é um modelo de entrevista semi-estruturada que fornece subsídios para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes. Através dele as doenças psiquiátricas e suas comorbidades podem ser identificadas possibilitando tratamento específico.¹⁰⁸

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos estão apresentados como média e desvio padrão e também como mediana e valores mínimo e máximo e foram comparados através de testes não paramétricos, em função da assimetria de diversas variáveis (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis). O ajuste para múltiplas comparações foi realizado através do teste de Tukey. Foi utilizado o tamanho de efeito para medir a força de associação entre os grupos. As correlações foram analisadas através do Coeficiente de Correlação de Spearman. Foi realizada regressão múltipla levando em consideração os diversos parâmetros da macroarquitetura do sono em relação à frequência de crises. As comparações entre os grupos com epilepsia refratária e epilepsia benigna foram feitas através da Análise de Covariância, ajustando para idade, já que a epilepsia benigna é uma patologia idade-dependente. Os dados foram analisados através do programa Statistica by Statsoft versão 6.0 com auxílio do Dr. Raffaele Ferri e através do programa SPSS versão 15.0. O nível de significância considerado foi $\alpha=0,05$.

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo apresenta riscos mínimos para a saúde, por tratar-se da aplicação de um método não invasivo descrito de forma clara e sucinta em folha informativa ao paciente e responsável e está de acordo com as normas nacionais e internacionais envolvendo seres humanos. Os pais ou responsáveis de todos os pacientes assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando com a participação no estudo. Este projeto foi aprovado pelo Comitê Científico e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob protocolo 09/04784.

6 RESULTADOS

6.1 ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS

6.1.1 Macroestrutura

Foram analisados três grupos de pacientes, através de exames polissonográficos.

O grupo com epilepsia refratária foi composto por 31 crianças e adolescentes que preencheram os critérios de inclusão. As idades variaram entre 1,5 e 16,4 anos com idade média de 8,7 anos \pm 4,91 e 19 pacientes eram do sexo masculino.

O grupo controle foi constituído por 23 indivíduos sadios com idades de 3 a 15,4 anos (média= 8,3 \pm 3,33), sendo 9 do sexo masculino e sem evidências de quaisquer doenças sistêmicas, neurológicas ou distúrbios de sono. Não houve diferença de idade ou gênero entre os grupos (epilepsia refratária e controle e epilepsia refratária e epilepsia benigna).

O grupo da epilepsia benigna da infância foi constituído por 10 crianças com diagnóstico de epilepsia rolândica benigna com idades entre 6 e 10 anos (média 8,1 \pm 1,37) e predomínio do sexo masculino (6 pacientes).

Os pacientes com epilepsia refratária foram analisados, primeiramente, em um grupo geral e após foram divididos em dois grupos conforme a presença ou não de lesão e por fim o grupo lesional foi subdividido conforme a etiologia da lesão. Os subgrupos foram comparados ao grupo controle e o grupo geral com epilepsia refratária foi também comparado ao grupo de crianças com epilepsia benigna.

As características gerais dos pacientes com epilepsia refratária estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes com epilepsia refratária

Sujeito	Idade/Sexo	Etiologia	EEG/foco	Neuroimagem	Avaliação Neuropsicológica	Engel	Medicação*
1	2,2/M	estrutural	T E	Cisto porencefálico	RM inespecificado	10	CBZ,VPA,LTG
2	14/F	estrutural	F E	Agenesia do corpo caloso	RM moderado	7	CBZ e VPA
3	4,8/M	estrutural	FT D	Displasia cortical	RM leve	9	CBZ e FNB
4	9,5/M	desconhecida	FE	Normal	Normal	7	VPA
5	15/F	estrutural	TE	Tumor de baixo grau	RM inespecificado	7	VPA e LTG
6	13/F	estrutural	TD	Insulto vascular	Normal	8	CBZ eVPA
7	3,7/F	estrutural	TE	Displasia cortical	Não avaliado	9	VPA e TPM
8	13/M	estrutural	FE	Displasia cortical	RM inespecificado	8	VPA,LTG,FNB
9	5,5/M	estrutural	TD	Atrofia focal	RM inespecificado	8	VPA e LTG
10	6,4/M	desconhecida	TD	Normal	Normal	8	CBZ
11	12,9/M	estrutural	TD	Tumor de baixo grau	Não avaliado	10	VPA,FNT,LTG
12	16,4/M	desconhecida	FE	Normal	Normal	9	CBZ
13	6/F	desconhecida	TD	Normal	RM inespecificado	8	VPA e LTG
14	15/F	desconhecida	FE	Normal	RM leve	8	CBZ e VPA
15	2/M	desconhecida	TD	Normal	RM leve	8	OXC e VPA
16	13,8/M	desconhecida	CTE	Normal	RM inespecificado	10	VPA;TPM;OXC
17	3,4/M	estrutural	TE	Tumor de baixo grau	Não avaliado	10	VPA;CBZ
18	10,3/F	estrutural	TE	Leucomalácea	RM inespecificado	7	TPM
19	12,5/F	estrutural	FTD	Displasia cortical	Normal	7	FNT e OXC
20	2,5/M	estrutural	FTD	Atrofia focal	Não avaliado	8	OXC e TPM
21	4/M	estrutural	TPE	Paquigiria	RM inespecificado	8	OXC
22	11/F	estrutural	FTE	Displasia cortical	RM leve	9	CBZ
23	2/F	estrutural	TD	Atrofia focal	RM inespecificado	7	CBZ e FNB
24	16,3/F	estrutural	FD	Esclerose tuberosa	Normal	7	CBZ
25	1,5/F	estrutural	FP	Calcificações CMV	RM inespecificado	7	CBZ eTPM
26	14/M	estrutural	TE	Displasia cortical	Normal	8	CBZ,VPA,FNT
27	6,6/M	desconhecida	OD	Normal	RM leve	10	VPA
28	9/M	estrutural	FE	Heterotopia nodular	Normal	8	CBZ
29	7,2/F	desconhecida	TE	Normal	RM inespecificado	10	VPA,LTG
30	11,4/M	desconhecida	FD	Normal	Não avaliado	7	VPA,OXC
31	4,6/M	estrutural	FTE	Esclerose Tuberosa	RM inespecificado	10	VPA, VGB

TPM, topiramato; FNT, fenitoína; CBZ, carbamazepina; LTG, lamotrigina;FNB, fenobarbital;OXC, oxcarbazepina; VPA, valproato de sódio; VGB, vigabatrina; TE, temporal esquerda; TD, temporal direita; FD frontal direita; FE, frontal esquerda;FTD, fronto-temporal direita; FTE, fronto-temporal esquerda;CTE, centro-temporal esquerda; OD, occipital direita.

*todos os pacientes em uso de benzodiazepínico associado

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros da macroestrutura do sono em crianças com epilepsia refratária e controles

	Controle(n=23)		Epilepsia(n=31)		p ^a
	Média± DP	Mediana (min/max)	Média± DP	Mediana (min/max)	
TIB-min	553,7±53,72	541,50 (468-677)	496,38±76,02	488,50 (366-776)	<0,001
SPT-min	525,5±56,72	532,00 (435,5-666)	444,87±86,17	438,50 (205,5-692)	<0,001
TST-min	512,8±60,36	516,00 (428-665)	354,32±83,12	375,00 (197-479)	<0,001
SOL-min	21,7±15,21	19,50 (1-46,5)	33,22±44,74	8,00 (0,5-148)	NS
FRL-min	107,8±38,19	100,50 (53-78)	191,59±111,73	188 (44-414,5)	0,018
SS-h	5,3±1,59	4,80 (3-10)	2,69±1,26	2,60 (1-6)	<0,001
AWN-h	0,6±0,64	0,30 (0,0-2,3)	0,84±0,72	0,80 (0,0-3,3)	NS
SE%	92,6±5,39	93,20 (79,4-99,3)	72,90±19,81	80,20 (33,2-98,9)	<0,001
WASO-spt	2,5±2,91	0,90 (0,0-9,9)	18,37±20,19	8,30 (0,0-60,4)	<0,001
N1-spt	3,8±3,85	2,70 (1-18)	17,41±22,08	8,30 (0-91)	0,011
N2-spt	47,2±5,29	44,90 (38,8-58,3)	50,45±25,91	57,00 (0,0-91,2)	NS
N3-spt	23,7±5,31	24,20 (6,2-33,1)	7,06±8,04	0,90 (0,0-25,5)	<0,001
REM-spt	22,9±5,04	23,40 (13,3-30,9)	6,69±7,20	6,70 (0,0-30)	<0,001

^a Mann-Whitney

No que se refere aos parâmetros do sono, houve diferença significativa das seguintes variáveis em pacientes com epilepsia refratária versus controle:

- Tempo Total na Cama (TIB) foi significativamente menor nos pacientes com epilepsia (496,38±76,02 vs 553,7±53,72; p<0,001);
- Período Total de Sono (média 444,87±86,17 vs 525,5±56,72; p<0,001);
- Tempo Total de Sono (média 354,32±83,12 vs 512,8±60,36; p<0,001);
- O grupo com epilepsia refratária, de forma geral, apresentou menor número de trocas de estágios 2,69 vs 5,3 do grupo controle p<0,001;
- Menor eficiência de sono com média 72,90± 19,81 vs 92,6±5,36 e p<0,001;
- Maior percentagem de tempo acordado após início do sono (WASO) 18,37±20,19 vs 2,5 ±2,91 p<0,001;
- Maior tempo em estágio N1 do sono NREM 17,41±22,08 vs 3,8±3,85 p= 0,011;

- Menor percentual do estágio de ondas lentas do sono NREM (N3) $6,8 \pm 8,01$ vs $23,7 \pm 5,31$ $p < 0,001$;

- A latência para início do sono REM (FRL) foi significativamente maior no grupo de pacientes com epilepsia refratária ($191,59 \pm 111,73$ vs $107,8 \pm 38,19$ $p = 0,018$);

- O tempo total em sono REM foi significativamente menor nos pacientes com epilepsia refratária $6,69 \pm 7,20$ vs $22,9 \pm 5,04$ $p < 0,001$.

Os dados da macroestrutura (epilepsia versus controle) estão sumarizados na tabela 2.

As demais variáveis do sono não apresentaram diferenças significativas.

Após esta análise geral, o grupo de pacientes com epilepsia refratária foi dividido, conforme critérios da ILAE, em epilepsia por causa lesional (estrutural ou metabólica) e epilepsia não lesional (idiopática, com neuroimagem normal). Os resultados estão sumarizados na Tabela 3.

Foi possível observar que em alguns parâmetros de sono, o grupo lesional apresentou resultados mais significativos:

- Menor Período Total de Sono $444,26 \pm 100,9$ vs $525,52 \pm 56,72$ do grupo controle com $p = 0,001$;

- Menor Tempo Total de Sono $347,86 \pm 82,94$ vs $512,76 \pm 60,36$ $p < 0,001$;

- Aumento da latência de sono REM $222,63 \pm 111,67$ vs $107,8 \pm 38,19$ $p < 0,001$;

- Menor eficiência de sono $69,98 \pm 19,39$ vs $92,57 \pm 5,39$ $p < 0,001$;

- Maior tempo acordado após início do sono (WASO) $19,01 \pm 20,57$ vs $2,48 \pm 2,91$ $p = 0,002$;

- Maior duração do estágio N1 do sono NREM $21,09 \pm 27,85$ vs $3,76 \pm 3,85$ $p = 0,012$;

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros macroestrutura do sono entre os subgrupos de crianças com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles

	Controle (n=23)	Les (n=21)	Non L (n=10)	p ^a	C X Les p	C X Non L p
	Média±DP Mediana (min-max)	Média± DP Mediana (min-max)	Média± DP Mediana (min-max)			
TIB min	553,7±53,72 541,50 (468-677)	509,19±86,35 494 (366-776)	469,50±38,81 467,25 (420-550)	0,003	0,006	<0,001
SPT min	525,5±56,72 532,00 (435,5-666)	444,26±90 437,5 (205,5-692)	446,15±46,09 446,25 (392-549,5)	0,001	<0,001	0,001
TST min	512,8±60,36 516,00 (428-665)	347,86±82,94 353,5 (202-479)	367,90±86,28 388,5 (197-452)	<0,001	<0,001	<0,001
SOL min	21,7±15,21 19,50 (1-46,5)	42,71±49,51 19,00 (0,5-148)	13,30±23,98 0,50 (0,5-74)	NS	NS	NS
FRL min	107,8±38,19 100,50 (53-78)	222,63±111,67 219,50 (44-414,5)	125,07±83,80 84,50 (45,5-281)	0,006	<0,001	NS
SS h	5,3±1,59 4,80 (3-10)	2,71±1,22 2,70 (1-5)	2,67±1,41 2,15 (1-6)	<0,001	<0,001	<0,001
AWN h	0,6±0,64 0,30 (0,0-2,3)	0,89±0,85 0,60 (0,0-3,3)	0,74±0,30 0,80 (0,3-1,2)	NS	NS	NS
SE%	92,6±5,39 93,20 (79,4-99,3)	69,98±19,39 70,50 (33,2-98,9)	79,05±20,27 88,35 (42,2-97,2)	<0,001	<0,001	NS
WASOspt	2,5±2,91 0,90 (0,0-9,9)	19,01±20,57 8,30 (0,0-60,4)	17,03±20,38 8,35 (0,3-49,9)	0,043	0,002	0,039
N1spt	3,8±3,85 2,70 (1-18)	17,88±24,05 9,40 (0-91)	16,43±18,38 7,10 (0-50)	0,041	0,018	NS
N2spt	47,2±5,29 44,90 (38,8-58,3)	50,41±25,58 57,00 (0-91,2)	50,53±27,98 54,45 (0-86,9)	NS	NS	NS
N3spt	23,7±5,31 24,20 (6,2-33,1)	7,16±7,47 8,80 (0-22,3)	6,87±9,57 0,00 (0-25,5)	<0,001	<0,001	<0,001
REMspt	22,9±5,04 23,40 (13,3-30,9)	5,52±5,38 6,70 (0-15,8)	9,14±9,94 6,30 (0-30)	<0,001	<0,001	<0,001

^aKruskal-Wallis p<0,05

Ajuste para múltiplas comparações: Teste de Tukey

O grupo lesional, então, foi subdividido em:

1. Lesional por malformações do desenvolvimento cortical (1)
2. Lesional por outras causas estruturais adquiridas (2)

Foi realizada análise estatística envolvendo os três grupos de epilepsia refratária (1,2 e 3) versus controle. Os dados obtidos estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação dos parâmetros macroestrutura do sono entre os subgrupos de epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles

	Controle(n=23)	Grupo 1(n=8)	Grupo2(n=13)	Grupo3(n=10)		C X 1	C X 2	C X 3
	Média± DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP				
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana				
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	p ^a	p	p	p
TIB min	553,7±53,72 541,50 (468-677)	463,37±46,83 482,5 (366-496)	537,38±94,28 510,00 (434-776)	469,50±38,81 467,25 (420-550)	0,001	0,002	NS	0,008
SPT min	525,5±56,72 532,00 (435,5-666)	374,62±78,62 412,00 (205,5-438,5)	487,11±90,23 467,00 (372,5-692)	446,15±46,09 446,25 (392-549,5)	<0,001	<0,001	NS	0,031
TST min	512,8±60,36 516,00 (428-665)	339,81±85,51 377,00 (206-412)	352,81±84,44 353,5 (202-479)	367,90±86,28 388,5 (197-452)	<0,001	<0,001	0,001	0,001
SOL min	21,7±15,21 19,50 (1-46,5)	67,25±56,67 62,00 (0,5-148)	27,61±39,54 8,00 (0,5-102)	13,30±23,98 0,50 (0,5-74)	0,020	0,002	NS	NS
FRL min	107,8±38,19 100,50 (53-78)	200,08±90,25 203,25 (64-335)	237,66±126,88 284,50 (44-414,5)	125,07±83,80 84,50 (45,5-281)	0,017	NS	<0,001	NS
SS h	5,3±1,59 4,80 (3-10)	2,71±0,90 2,65 (1-4)	2,71±1,42 2,90 (1-5)	2,67±1,41 2,15 (1-6)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AWN h	0,6±0,64 0,30 (0,0-2,3)	0,56±0,56 0,55 (0-1,5)	1,09±0,95 0,6 (0,3-3,3)	0,74±0,30 0,80 (0,3-1,2)	NS	NS	NS	NS
SE%	92,6±5,39 93,20 (79,4-99,3)	74,58±21,90 82,30 (41,6-98,9)	67,14±18,00 70,30 (33,2-90,9)	79,05±20,27 88,35 (42,2-97,2)	0,001	0,012	<0,001	NS
WASOspt	2,5±2,91 0,90 (0,0-9,9)	8,40±15,97 3,50 (0-47,3)	25,53±20,86 21,00 (0,3-60,4)	17,03±20,38 8,35 (0,3-49,9)	<0,001	NS	<0,001	NS
N1spt	3,8±3,85 2,70 (1-18)	16,06±13,99 14,05 (0-42)	19,01±29,10 8,30 (0-91)	16,43±18,38 7,10 (0-50)	NS	NS	NS	NS
N2spt	47,2±5,29 44,90 (38,8-58,3)	60,11±23,81 64,70 (24,8-91,2)	44,44±25,67 49,80 (0-80,2)	50,53±27,98 54,45 (0-86,9)	NS	NS	NS	NS
N3spt	23,7±5,31 24,20 (6,2-33,1)	9,01±7,71 12,05 (0-17,7)	6,02±7,38 0,9 (0-22,3)	6,87±9,57 0,00 (0-25,5)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
REMspt	22,9±5,04 23,40 (13,3-30,9)	6,40±5,91 7,5 (0-15,8)	4,98±5,20 1,90 (0-13,8)	9,14±9,94 6,30 (0-30)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

C= controle; 1 subgrupo lesional por malformações do desenvolvimento cortical; 2 subgrupo lesional por outras causas estruturais e 3 subgrupo não lesional

^aKruskal-Wallis

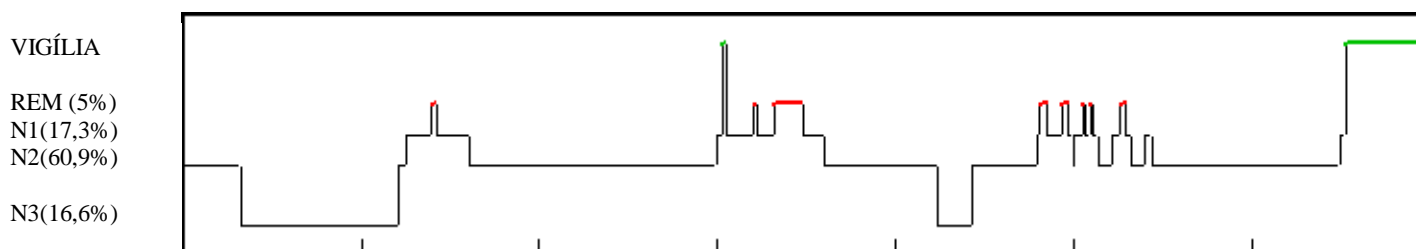
Ajuste para múltiplas comparações: Teste de Tukey

Quando analisados separadamente e comparados ao controle, o subgrupo de pacientes com malformação do desenvolvimento cortical apresentou início da latência de sono

significativamente maior que os outros subgrupos. O tempo total na cama e período total de sono foram significativamente menores no subgrupo das malformações do desenvolvimento enquanto o tempo gasto em estágio N1 de sono NREM foi menor neste subgrupo.

A Figura 4 mostra um exemplo de hipnograma de um dos pacientes estudados, onde é possível observar a fragmentação do sono REM e redução do sono de ondas lentas.

Figura 4 - Exemplo de hipnograma de um dos pacientes com epilepsia refratária



6.1.2 Padrão Alternante Cíclico

A análise estatística dos parâmetros do CAP evidenciou uma redução na taxa CAP que não foi estatisticamente significativa e uma redução na taxa CAP em estágio N1 de sono NREM, significativa, no grupo de crianças com epilepsia refratária quando comparadas ao controle ($p=0,025$, Tabela 5). Houve um aumento na quantidade de fase A1, tanto no grupo geral de epilepsia (83,88 versus 72,93 $p<0,001$) como no subgrupo específico de epilepsia por causas lesionais (72,93 no grupo controle vs 84,62 no grupo lesional e 82,34 no grupo não lesional, $p<0,001$ e $p=0,043$, respectivamente) e uma redução significativa na quantidade de fase A2 em ambos os grupos com epilepsia refratária (controle $15,81 \pm 8,83$ vs $3,98 \pm 5,76$ do grupo lesional e $4,36 \pm 3,77$ do grupo não lesional).

Figura 5 - Fases do CAP (A1, A2, A3) de um dos pacientes com epilepsia refratária

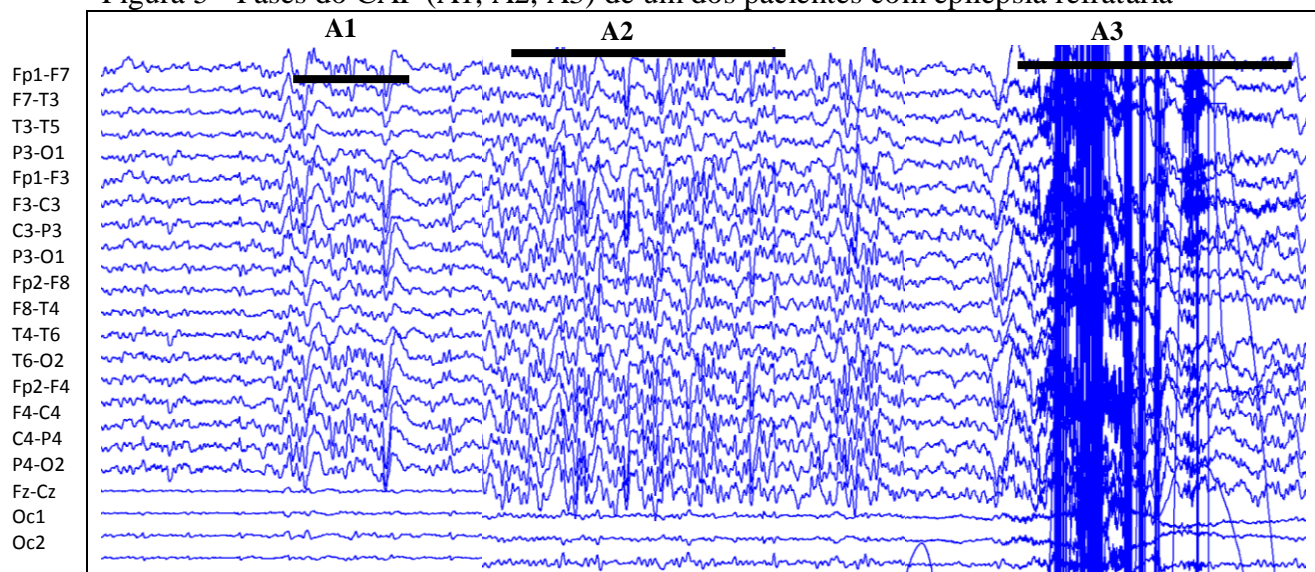


Tabela 5 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os grupos controle e epilepsia refratária

	Controle(n=23)		Epilepsia(n=31)		p ^a
	Média±DP	Mediana(min-max)	Média±DP	Mediana(min-max)	
Taxa CAP %	32,17±10,92	35,60(10,1-55,4)	28,45±21,26	24,30(0,1-73,8)	NS
Em N1	27,85±21,22	27,70(0-83)	16,07±19,27	7,10(0-66)	0,025
Em N2	27,17±12,50	28,00(5,9-49,4)	30,58±22,42	28,10(0,1-73,5)	NS
Em N3	43,56±12,38	45,00(13-73)	31,80±27,66	26,90(0-86)	NS
A1%	72,93±12,39	76,5(47,3-89,6)	83,88±14,80	88,50(21,6-99)	<0,001
A2%	15,81±8,83	13,90(4-34)	4,10±5,14	2,20(0-24)	<0,001
A3%	11,26±5,13	9,90(4,3-23,2)	12,00±14,21	9,20(0-75,7)	NS
A1 index	38,26±16,86	43,30(7-72)	36,97±32,98	28,70(0-139)	NS
Em N1	24,55±21,04	22,20(0-80)	24,85±29,89	16,60(0-120)	NS
Em N2	34,32±17,24	38,20(4-61)	42,56±35,36	37,40(0-145,8)	NS
Em N3	70,35±22,82	71,50(28-129)	26,48±35,58	4,40(0-107)	<0,001
A2 index	7,60±5,35	6,50(2-19)	1,11±1,42	0,60(0-4)	<0,001
Em N1	7,04±7,37	5,50(0-27)	1,90±3,70	0,00(0-14)	0,010
Em N2	10,52±6,49	9,10(2-23)	1,68±2,10	0,80(0-7)	<0,001
Em N3	6,76±4,41	5,40(1-17)	1,31±4,36	0,00(0-24)	<0,001
A3 index	4,64±2,97	3,50(1-11)	2,20±2,49	1,40(0-10)	<0,001
Em N1	17,70±12,46	20,00(0-40)	4,50±5,08	2,90(0-16)	<0,001
Em N2	7,57±3,05	7,30(2,6-13,1)	3,65±3,66	2,80(0-13)	<0,001
Em N3	2,62±1,82	2,50(0-6)	1,46±2,64	0,00(0-10)	<0,001
Duração média A1	5,23±1,19	4,80(4,4-9,4)	6,91±2,90	6,10(3,2-14,2)	0,031
Duração média A2	7,92±1,78	7,60(5-11)	10,76±7,64	10,60(0-28)	NS
Duração média A3	15,37±4,57	13,80(10,4-28,1)	19,13±8,46	21,00(0-32,4)	0,015
Duração média B	22,02±4,33	23,60(15,4-28,5)	23,24±5,03	24,00(12,6-34,3)	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06	29,90(21-38)	31,22±5,28	31,20(20-41)	NS
Duração média da seq	179,66±44,87	172,70(125-288)	233,30±20,4,95	161,00(0-948)	NS
Nº de seqüências	41,91±11,03	40,00(21-59)	24,20±12,05	25,00(2-50)	<0,001

^a Mann-Whitney

A análise evidenciou também uma redução significativa na quantidade de A1 no estágio de sono de ondas lentas nos grupos de pacientes com epilepsia refratária quando comparados ao grupo controle (controle $70,35 \pm 22,82$ vs $26,48 \pm 35,58$ com $p < 0,001$). Observamos, também, reduções significativas do índice de A2 em todos os estágios do sono nos pacientes com epilepsia, assim como redução do índice A3. A duração da fase B não apresentou diferença significativa. O grupo lesional apresentou maior percentagem de A1 quando comparado ao grupo controle (controle $72,93 \pm 12,39$ vs $84,62 \pm 17,09$ do grupo lesional) e menor número de seqüências. Os dados estão apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles

	Controle(n=23)	Lesional(n=21)	Non L(n=10)	p	p ^a	p ^b
	Média±DP Mediana min-max	Média±DP Mediana min-max	Média±DP Mediana min-max			
Taxa CAP%	32,17±10,92 35,60 (10,1-55,4)	29,08±23,09 24,30 (0,1-73,8)	27,13±17,86 20,85 (2,5-57,8)	NS	NS	NS
Em N1	27,85±21,22 27,70 (0-83)	13,05±19,67 6,75 (0-66)	22,11±17,98 22,60 (0-51)	0,026	0,018	NS
Em N2	27,17±12,50 28,00 (5,9-49,4)	30,21±24,64 26,80 (0,1-73,5)	31,38±18,17 29,40 (2,1-58,4)	NS	NS	NS
Em N3	43,56±12,38 45,00 (13-73)	32,07±27,91 26,90 (0-86)	30,88±30,97 25,75 (4-68)	NS	NS	NS
A1%	72,93±12,39 76,5 (47,3-89,6)	84,62±17,09 90,00 (21,6-99)	82,34±8,78 83,35 (70-93,8)	0,002	0,001	0,043
A2%	15,81±8,83 13,90 (4-34)	3,98±5,76 1,80 (0-24)	4,36±3,77 4,25 (0-11)	<0,001	<0,001	0,001
A3%	11,26±5,13 9,90 (4,3-23,2)	11,38±16,75 4,90 (0-75,7)	13,33±6,81 13,45 (3,9-24,4)	NS	NS	NS

Kruskal-Wallis

^a Controle vs lesional(valor do p)

^b Controle vs não lesional(valor do p)

Tabela 7 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles (continuação)

	Controle (n=23)	Lesional (n=21)	Non L (n=10)			
	Média±DP	Média±DP	Média±DP			
	Mediana	Mediana	Mediana			
	min-max	min-max	min-max	p ^a	p ^a	p ^b
A1 index	38,26±16,86 43,30 (7-72)	40,38±37,76 28,70 (0-139)	29,80±19,28 24,90 (3-61)	NS	NS	NS
Em N1	24,55±21,04 22,20 (0-80)	20,44±26,32 15,50 (0-91)	34,12±36,02 23,15 (0-120)	NS	NS	NS
Em N2	34,32±17,24 38,20 (4-61)	44,46±40,51 37,40 (0-145,8)	38,59±22,29 37,75 (0-67,5)	NS	NS	NS
Em N3	70,35±22,82 71,50 (28-129)	29,81±36,32 17,10 (0-107)	19,49±34,75 0,00 (0-107)	<0,001	<0,001	<0,001
A2 index	7,60±5,35 6,50 (2-19)	0,99±1,28 0,70 (0-4)	1,40±1,71 0,55 (3-61)	<0,001	<0,001	0,004
Em N1	7,04±7,37 5,50 (0-27)	2,53±4,32 0,00 (0-14)	0,58±1,13 0,00 (0-3)	0,016	NS	0,021
Em N2	10,52±6,49 9,10 (2-23)	1,42±1,83 0,80 (0-7)	2,22±2,62 0,90 (0-7)	<0,001	<0,001	0,002
Em N3	6,76±4,41 5,40 (1-17)	1,67±5,23 0,00 (0-24)	0,57±1,30 0,00 (0-4)	<0,001	<0,001	<0,001
A3 index	4,64±2,97 3,50 (1-11)	1,64±1,88 1,40 (0-7)	3,40±3,24 2,75 (0-10)	0,001	<0,001	NS
Em N1	17,70±12,46 20,00 (0-40)	3,48±4,78 0,80 (0-16)	6,67±5,26 5,65 (0-16)	<0,001	0,003	0,022
Em N2	7,57±3,05 7,30 (2,6-13,1)	2,96±2,99 2,70 (0-10,2)	5,12±4,62 2,90 (0-13)	<0,001	<0,001	NS
Em N3	2,62±1,82 2,50 (0-6)	1,59±2,78 0,00 (0-10)	1,18±2,45 0,00 (0-8)	0,003	0,004	0,006

^a Controle vs lesional(valor do p)

^b Controle vs não lesional(valor do p)

Tabela 8 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (lesional e não lesional) e controles (continuação)

	Controle(n=23)	Lesional(n=21)	Non L(n=10)	p	p ^a	p ^b
	Média±DP Mediana min-max	Média±DP Mediana min-max	Média±DP Mediana min-max			
Duração média A1	5,23±1,19 4,80 (4,4-9,4)	6,72±2,59 5,90 (3,2-11,4)	7,31±3,58 6,15 (3,7-14,2)	NS	NS	NS
Duração média A2	7,92±1,78 7,60 (5-11)	10,03±7,14 10,60 (0-28)	12,29±8,80 10,75 (0-25)	NS	NS	NS
Duração média A3	15,37±4,57 13,80 (10,4-28,1)	17,95±9,64 19,80 (0-32,4)	21,62±4,68 22,15 (10,1-26,9)	0,023	NS	0,004
Duração média B	22,02±4,33 23,60 (15,4-28,5)	22,30±5,03 23,70 (12,6-30,6)	25,22±4,66 24,60 (17,8-34,3)	NS	NS	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06 29,90 (21-38)	30,04±5,64 30,80 (20-41)	33,70±3,52 33,70 (27-40)	0,021	NS	0,005
Duração das sequências	179,66±44,87 172,70 (125-288)	259,45±240,67 164,00 (0-948)	178,38±79,74 158,00 (90-351)	NS	NS	NS
Nº de sequências	41,91±11,03 40,00 (21-59)	22,40±11,03 24,50 (2-48)	27,80±13,76 26,00 (6-50)	0,003	<0,001	0,032

Kruskal-Wallis

^a Controle vs lesional(valor do p)^b Controle vs não lesional(valor do p)

Após a divisão, em subgrupos conforme a etiologia, foi possível observar:

O grupo das malformações do desenvolvimento apresentou uma menor percentagem de A1 em relação aos outros grupos com epilepsia refratária (79,01±24,93 do grupo 1 vs 72,93±12,39 do grupo controle). Houve redução significativa do índice de A2 em estágio N1 de sono no grupo das malformações. Dados sumarizados nas Tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles

	<u>Controle(n=23)</u>	<u>Grupo 1(n=8)</u>	<u>Grupo 2(n=13)</u>	<u>Grupo 3(n=10)</u>	
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	p
Taxa CAP%	32,17±10,92 35,60 (10,1-55,4)	28,86±25,36 23,25 (0,7-71)	29,22±22,66 24,30 (0,1-73,8)	27,13±17,86 20,85 (2,5-57,8)	NS
Em N1	27,85±21,22 27,70 (0-83)	11,18±21,85 2,50 (0-60)	14,23±19,17 8,30 (0-66)	22,11±17,98 22,60 (0-51)	NS
Em N2	27,17±12,50 28,00 (5,9-49,4)	30,61±27,89 24,40 (0,8-71,1)	29,92±23,41 26,80 (0,1-73,5)	31,38±18,17 29,40 (2,1-58,4)	NS
Em N3	43,56±12,38 45,00 (13-73)	30,48±21,19 35,20 (0-53)	32,96±32,33 17,80 (0-86)	30,88±30,97 25,75 (4-68)	NS
A1%	72,93±12,39 76,5 (47,3-89,6)	79,01±24,93 86,35 (21,6-98)	88,07±9,50 91,80 (70,7-99)	82,34±8,78 83,35 (70-93,8)	0,025^a
A2%	15,81±8,83 13,90 (4-34)	2,80±3,50 1,65 (0-11)	4,71±6,84 1,80 (0-24)	4,36±3,77 4,25 (0-11)	<0,001
A3%	11,26±5,13 9,90 (4,3-23,2)	18,18±24,17 13,20 (1,2-75,7)	7,19±8,78 4,40 (0-24,1)	13,33±6,81 13,45 (3,9-24,4)	NS

Kruskal-Wallis e Tukey

^a diferença entre controle e grupo 2^b diferença entre controle e grupo 3^c diferença entre controle e grupos 1 e 2^d diferença entre controle e grupos 2 e 3^e diferença entre controle e grupos 1 e 3

Tabela 10 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1,2 e 3) e controles (continuação)

	Controle(n=23)	Grupo 1(n=8)	Grupo 2(n=13)	Grupo 3(n=10)	
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	p
A1 index	38,26±16,86 43,30 (7-72)	39,22±39,60 24,65 (0-110)	41,10±38,22 34,50 (0-139)	29,80±19,28 24,90 (3-61)	NS
Em N1	24,55±21,04 22,20 (0-80)	20,91±29,82 13,50 (0-91)	20,16±25,21 15,50 (0-88)	34,12±36,02 23,15 (0-120)	NS
Em N2	34,32±17,24 38,20 (4-61)	48,17±42,90 36,15 (1,4-113,5)	42,18±40,57 39,50 (0-145,8)	38,59±22,29 37,75 (0-67,5)	NS
Em N3	70,35±22,82 71,50 (28-129)	26,45±31,31 12,95 (0-80)	31,89±40,19 17,10 (0-107)	19,49±34,75 0,00 (0-107)	<0,001
A2 index	7,60±5,35 6,50 (2-19)	0,97±1,34 0,75 (0-4)	1,41±1,26 0,50 (0-4)	1,40±1,71 0,55 (3-61)	<0,001
Em N1	7,04±7,37 5,50 (0-27)	0,55±0,81 0,00 (0-2)	3,76±5,14 0,00 (0-14)	0,58±1,13 0,00 (0-3)	0,023^b
Em N2	10,52±6,49 9,10 (2-23)	1,56±2,43 0,75 (0-7)	1,34±1,45 0,80 (0-4)	2,22±2,62 0,90 (0-7)	<0,000
Em N3	6,76±4,41 5,40 (1-17)	0,86±1,45 0,00 (0-4)	2,18±6,61 0,00 (0-24)	0,57±1,30 0,00 (0-4)	0,001
A3 index	4,64±2,97 3,50 (1-11)	2,40±2,10 1,95 (0-7)	2,17±1,59 0,20 (0-5)	3,40±3,24 2,75 (0-10)	0,008
Em N1	17,70±12,46 20,00 (0-40)	4,81±4,75 3,35 (0-13)	2,66±4,80 0,00 (0-16)	6,67±5,26 5,65 (0-16)	<0,001^c
Em N2	7,57±3,05 7,30 (2,6-13,1)	4,47±3,54 4,10 (0,3-10,2)	2,03±2,27 0,50 (0-6,2)	5,12±4,62 2,90 (0-13)	0,007^a
Em N3	2,62±1,82 2,50 (0-6)	1,95±2,74 0,95 (0-8)	1,38±2,89 0,00 (0-10)	1,18±2,45 0,00 (0-8)	0,006^d

Kruskal-Wallis e Tukey

^a diferença entre controle e grupo 2^b diferença entre controle e grupo 3^c diferença entre controle e grupos 1 e 2^d diferença entre controle e grupos 2 e 3^e diferença entre controle e grupos 1 e 3

Tabela 11 - Comparação dos parâmetros de CAP entre os subgrupos com epilepsia refratária (1, 2 e 3) e controles (continuação)

	Controle(n=23)	Grupo 1(n=8)	Grupo 2(n=13)	Grupo 3(n=10)	p
	Média±DP Mediana (min-max)	Média±DP Mediana (min-max)	Média±DP Mediana (min-max)	Média±DP Mediana (min-max)	
Duração média A1	5,23±1,19 4,80 (4,4-9,4)	7,02±3,14 5,60 (3,7-11,4)	6,54±2,31 6,80 (3,2-11,2)	7,31±3,58 6,15 (3,7-14,2)	NS
Duração média A2	7,92±1,78 7,60 (5-11)	11,15±8,35 8,40 (0-28)	9,35±6,55 11,20 (0-19)	12,29±8,80 10,75 (0-25)	NS
Duração média A3	15,37±4,57 13,80 (10,4-28,1)	22,33±6,22 21,85 (10,5-29,3)	15,26±10,56 15,90 (0-32,4)	21,62±4,68 22,15 (10,1-26,9)	0,011^e
Duração média B	22,02±4,33 23,60 (15,4-28,5)	21,26±5,89 23,85 (13-28,2)	22,95±4,56 23,50 (12,6-30,6)	25,22±4,66 24,60 (17,8-34,3)	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06 29,90 (21-38)	29,85±6,88 30,95 (20-41)	30,16±5,03 30,80 (20-40)	33,70±3,52 33,70 (27-40)	NS
Duração média das sequências	179,66±44,87 172,70 (125-288)	270,05±302,23 151,35 (50-948)	252,93±207,68 211,90 (0-730)	178,38±79,74 158,00 (90-351)	NS
Nº de sequências	41,91±11,03 40,00 (21-59)	22,50±15,81 27,00 (2-48)	22,33±7,15 24,00 (11-34)	27,80±13,76 26,00 (6-50)	<0,001

Kruskal-Wallis e Tukey

^a diferença entre controle e grupo 2^b diferença entre controle e grupo 3^c diferença entre controle e grupos 1 e 2^d diferença entre controle e grupos 2 e 3^e diferença entre controle e grupos 1 e 3

A Tabela seguinte representa a comparação entre o grupo controle e o grupo epilepsia causada somente por displasia cortical focal, conforme parâmetros de CAP.

Tabela 12 - Comparação entre os parâmetros de CAP entre controles e pacientes com displasia cortical

	Controle(n=23)		Displasia cortical(n=6)		p ^a
	média±DP	mediana(min-max)	média±DP	mediana(min-max)	
Taxa CAP%	32,17±10,92	35,60(10,1-55,4)	30,75±29,47	26,05(0,7-71)	NS
Em N1	27,85±21,22	27,70(0-83)	13,80±26,15	1,90(0-60,4)	NS
Em N2	27,17±12,50	28,00(5,9-49,4)	33,75±31,85	28,80(0,8-71,1)	NS
Em N3	43,56±12,38	45,00(13-73)	18,16±17,62	19,30(0-35,2)	0,017
A1%	72,93±12,39	76,5(47,3-89,6)	80,30±29,18	91,30(21,6-98)	0,031
A2%	15,81±8,83	13,90(4-34)	1,28±1,04	0,90(0-2,7)	<0,001
A3%	11,26±5,13	9,90(4,3-23,2)	18,41±28,58	7,15(1,2-75,7)	NS
A1 index	38,26±16,86	43,30(7-72)	44,18±45,49	33,60(0,3-110,4)	NS
Em N1	24,55±21,04	22,20(0-80)	24,95±33,80	13,75(0-91,2)	NS
Em N2	34,32±17,24	38,20(4-61)	54,45±48,60	48,5(1,4-113,5)	NS
Em N3	70,35±22,82	71,50(28-129)	13,61±22,28	2,20(0-55,8)	<0,001
A2 index	7,60±5,35	6,50(2-19)	0,41±0,46	0,35(0-1)	<0,001
Em N1	7,04±7,37	5,50(0-27)	0,73±0,88	0,50(0-2,1)	NS
Em N2	10,52±6,49	9,10(2-23)	0,63±0,66	0,40(0-1,8)	<0,001
Em N3	6,76±4,41	5,40(1-17)	0,13±0,32	0,00(0-0,8)	<0,001
A3 index	4,64±2,97	3,50(1-11)	2,20±1,11	1,55(0-3,3)	0,008
Em N1	17,70±12,46	20,00(0-40)	2,53±2,45	2,40(0-6,4)	0,013
Em N2	7,57±3,05	7,30(2,6-13,1)	3,45±3,12	2,90(0,3-9)	0,012
Em N3	2,62±1,82	2,50(0-6)	1,13±1,72	0,40(0-4,4)	NS
Duração média A1	5,23±1,19	4,80(4,4-9,4)	7,83±3,27	7,80(3,7-11,4)	0,049
Duração média A2	7,92±1,78	7,60(5-11)	12,06±9,68	10,65(0-27,7)	NS
Duração média A3	15,37±4,57	13,80(10,4-28,1)	24,71±4,27	24,55(19,2-29,3)	0,001
Duração média B	22,02±4,33	23,60(15,4-28,5)	19,91±6,26	19,70(13-28,2)	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06	29,90(21-38)	29,30±8,05	28,2(19,9-41,4)	NS
Duração média da seq	179,66±44,87	172,70(125-288)	309,61±346,88	142,05(49,7-948,4)	NS
Nº de sequências	41,91±11,03	40,00(21-59)	21,00±18,41	21,5(2-48)	0,027

^aMann-Whitney

6.2 EFEITO DO USO DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS

Em relação ao tratamento farmacológico, todos os pacientes estavam utilizando pelo menos uma droga antiepiléptica associada ao uso de benzodiazepínico. As combinações mais frequentemente encontradas neste grupo de pacientes foram: carbamazepina e clobazam em 6

pacientes (18,7%), valproato de sódio, lamotrigina e clobazam em 6 pacientes (18,7%); valproato de sódio, carbamazepina e clobazam em 4 pacientes (12,5%) e valproato, topiramato e clobazam em 2 pacientes. Outras associações menos frequentes incluíram valproato e oxcarbazepina, carbamazepina e topiramato, fenitoína e oxcarbazepina, oxcarbazepina e topiramato.

Com o objetivo de identificar o efeito das medicações, comparamos alguns dos parâmetros do sono obtidos nesta amostra com parâmetros do sono obtidos em uma amostra de crianças com epilepsia rolândica benigna sem uso de drogas antiepilépticas.

Tabela 13 - Comparação dos parâmetros da macroestrutura do sono em crianças com epilepsia benigna e em crianças com epilepsia refratária

	Epi refratária		Epi benigna		p ^a
	Média±DP	Mediana(min-max)	Média±DP	Mediana(min-max)	
TIBmin	496,38±76,02	488,50(366-776)	508,8±87,46	537,5(335-598)	NS
SPTmin	444,87±86,17	438,50(205,5-692)	460,4±84,96	470,5(312-574)	NS
TSTmin	354,32±83,12	375,00(197-479)	444,4±74,34	442,3(312-523)	0,003
SOLmin	33,22±44,74	8,00(0,5-148)	32,2±18,39	35,2(7-59,5)	NS
FRLmin	191,59±111,73	188(44-414,5)	170,2±52,01	174,7(71-250)	0,002
SS-h	2,69±1,26	2,60(1-6)	8,31±2,27	8,15(5,4-13)	<0,001
AWN h	0,84±0,72	0,80(0,0-3,3)	0,53±0,62	0,4(0-2)	NS
SE%	72,90±19,81	80,20(33,2-98,9)	87,6±5,83	87,9(77,5-94,7)	0,025
WASOspt	18,37±20,19	8,30(0,0-60,4)	3,09±4,24	1,05(0-11,2)	0,031
N1spt	17,41±22,08	8,30(0-91)	9,4±3,55	9,5(4,3-13,6)	NS
N2spt	50,45±25,91	57,00(0,0-91,2)	44,7±10,46	45,00(30,8-67,6)	NS
N3spt	7,06±8,04	0,90(0,0-25,5)	27,5±6,06	28,3(17,1-37,8)	<0,001
REMspt	6,69±7,20	6,70(0,0-30)	15,5±4,59	15,15(9,5-24,5)	<0,001

^ateste de ANCOVA

Epi refratária= epilepsia refratária, Epi benigna= epilepsia benigna

Foi possível observar que os pacientes com epilepsia refratária apresentaram redução no número de trocas de estágio, menor tempo total de sono, redução da eficiência de sono e maior WASO, significando que os pacientes permanecem mais tempo despertos após o início do sono. Os pacientes com epilepsia apresentam ainda redução do tempo de sono REM quando comparados a um grupo de pacientes com epilepsia benigna sem uso de drogas antiepilépticas. Não houve diferença na latência de sono (SOL) apesar do uso de benzodiazepínico. Ao comparar os dois tipos de epilepsia, utilizando os parâmetros do CAP, observamos, nos pacientes com epilepsia refratária:

- aumento significativo da taxa CAP em estágio 2 de sono NREM (30,6±22,43 vs 8,3±7,74; p= 0,006);

- aumentos do índice A1 em estágios N1 e N2;

-redução significativa do índice A1 no estágio N3.

Tabela 14 - Comparação dos parâmetros de CAP em crianças com epilepsia benigna e em crianças com epilepsia refratária

	Epi refratária (n=31)		Epi benigna(n=10)		p ^a
	Média±DP	Mediana(min-max)	Média±DP	Mediana(min-max)	
Taxa CAP%	28,45±21,26	24,30(0,1-73,8)	18,7±13,37	19,95(3-44,8)	NS
Em N1	16,07±19,27	7,10(0-66)	9,5±6,65	8,00(2,6-21)	NS
Em N2	30,58±22,42	28,10(0,1-73,5)	8,3±7,74	5,65(0,5-24,1)	0,006
Em N3	31,80±27,66	26,90(0-86)	38,2±28,27	36,8(4,5-97,4)	NS
A1%	83,88±14,80	88,50(21,6-99)	74,9±14,95	80,70(52,2-91,9)	NS
A2%	4,10±5,14	2,20(0-24)	8,1±6,93	6,05(1,2-23,2)	NS
A3%	12,00±14,21	9,20(0-75,7)	16,9±10,77	16,35(5,1-37,8)	NS
A1 index	36,97±32,98	28,70(0-139)	23,26±17,32	25,65(2,6-58,3)	NS
Em N1	24,85±29,89	16,60(0-120)	1,9±1,42	1,95(0-5,2)	0,021
Em N2	42,56±35,36	37,40(0-145,8)	15,0±12,69	11,95(1,9-37,80)	0,032
Em N3	26,48±35,58	4,40(0-107)	60,9±37,74	56,85(15,8-145,1)	0,009
A2 index	1,11±1,42	0,60(0-4)	1,39±1,10	0,95(0-3)	NS
Em N1	1,90±3,70	0,00(0-14)	1,1±1,31	0,95(0-3,9)	NS
Em N2	1,68±2,10	0,80(0-7)	2,2±1,98	1,65(0,3-6,7)	NS
Em N3	1,31±4,36	0,00(0-24)	3,0±2,17	2,35(0,4-6,7)	NS
A3 index	2,20±2,49	1,40(0-10)	2,05±1,58	1,7(0,3-4,4)	NS
Em N1	4,50±5,08	2,90(0-16)	25,9±5,11	27,1(15,7-32,6)	<0,001
Em N2	3,65±3,66	2,80(0-13)	2,2±1,41	2(0,8-5,6)	NS
Em N3	1,46±2,64	0,00(0-10)	1,4±0,93	1,45(0-3)	NS
Duração média A1	6,91±2,90	6,10(3,2-14,2)	4,8±1,36	4,5(3-7,8)	0,029
Duração média A2	10,76±7,64	10,60(0-28)	9,2±2,81	8,05(6,3-15,87)	NS
Duração média A3	19,13±8,46	21,00(0-32,4)	10,3±3,3	10(5,7-15,9)	0,004
Duração média B	23,24±5,03	24,00(12,6-34,3)	25,2±3,54	24,7(19,2-32,2)	NS
Duração média do ciclo	31,22±5,28	31,20(20-41)	180,7±110,62	176,8(84,4-461,3)	NS
Duração média das sequências	233,30±20,4,95	161,00(0-948)	20,5±7,15	21,5(9-30)	NS
Nº de sequências	24,20±12,05	25,00(2-50)	30,9±3,30	31(26,2-38)	NS

^aANCOVA; Epi refratária= epilepsia refratária; Epi benigna= epilepsia benigna

Dividimos, então, os pacientes com epilepsia, conforme terapia medicamentosa: duoterapia, se 1 anticonvulsivante de primeira linha associado ao benzodiazepínico (n=9 pacientes) e politerapia se mais de um anticonvulsivante estivesse associado ao benzodiazepínico (n=22) a fim de melhor analisar o padrão CAP nestes pacientes.

O grupo politerapia era composto por 22 pacientes com epilepsia refratária, sendo 16 por epilepsia sintomática (secundária a lesão) e 6 pacientes com neuroimagem normal. A análise revelou alterações mais significativas, em relação ao CAP, neste grupo quando comparado ao controle e em relação ao grupo duoterapia, mesmo em resultados significativos para ambos os grupos. Realizamos o tamanho de efeito para medir a força de associação entre os diferentes grupos, com resultados maiores no grupo da politerapia. Nove pacientes estavam em uso de uma droga antiepiléptica de primeira linha associada ao benzodiazepínico.

Tabela 15 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP

	Controle(n=23)	Duo (n=9)	Poli(n=22)	p	p ^a	p ^b
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)			
Taxa CAP%	32,17±10,92 35,60(10,1-55,4)	25,44±15,30 21,00(0,7-51,1)	29,68±23,49 24,5(0,1-73,8)	NS	NS	NS
Em N1	27,85±21,22 27,70(0-83)	14,34±15,56 9,40(0-43,3)	16,93±21,25 7,05(0-65,7)	NS	NS	NS
Em N2	27,17±12,50 28,00(5,9-49,4)	26,52±14,42 26,80(0,8-51,1)	32,51±25,49 29,4(0,1-73,5)	NS	NS	NS
Em N3	43,56±12,38 45,00(13-73)	36,62±27,16 44,60(3,9-68,1)	29,95±28,71 9,3(0-85,8)	NS	NS	NS
A1%	72,93±12,39 76,5(47,3-89,6)	82,33±9,05 84,20(70-92,6)	84,52±16,74 89,5(21,6-99)	0,002	NS	0,001
A2%	15,81±8,83 13,90(4-34)	4,34±3,66 3,80(0-10,9)	4,00±5,71 1,65(0-24,2)	<0,001	0,001	0,001
A3%	11,26±5,13 9,90(4,3-23,2)	13,33±7,54 15,80(0-24,4)	11,46±16,30 5,05(0-75,7)	NS	NS	NS

Kruskal-Wallis e Tukey

^a grupo controle vs grupo em duoterapia

^b grupo controle vs grupo em politerapia

Tabela 16 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP (continuação)

	Controle(n=23)	Duo (n=9)	Poli(n=22)	p	p ^a	p ^b
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)			
A1 index	38,26±16,86 43,30(7-72)	28,87±18,01 22,30(1,9-59,5)	40,28±37,29 29,05(0-139,1)	NS	NS	NS
Em N1	24,55±21,04 22,20(0-80)	31,68±36,32 22,10(1-120)	22,06±27,30 16,05(0-91,2)	NS	NS	NS
Em N2	34,32±17,24 38,20(4-61)	37,61±17,33 38,10(7,1-61,6)	44,59±40,71 36,35(0-145,8)	NS	NS	NS
Em N3	70,35±22,82 71,50(28-129)	31,53±39,50 19,20(0-106,9)	24,42±34,62 2,20(0-107,3)	0,001	0,004	<0,001
A2 index	7,60±5,35 6,50(2-19)	1,66±1,74 0,90(0-4,3)	0,89±1,24 0,45(0-4,3)	<0,001	<0,001	<0,001
Em N1	7,04±7,37 5,50(0-27)	1,75±3,48 0,00(0-10,5)	1,96±3,86 0,00(0-13,8)	0,023	NS	0,022
Em N2	10,52±6,49 9,10(2-23)	2,41±2,52 1,30(0-7,4)	1,38±1,89 0,65(0-7,4)	<0,001	<0,001	<0,001
Em N3	6,76±4,41 5,40(1-17)	0,67±1,41 0,00(0-3,9)	1,58±5,11 0,00(0-24)	<0,001	<0,001	<0,001
A3 index	4,64±2,97 3,50(1-11)	3,44±3,39 2,40(0-10,1)	1,70±1,89 1,20(0-7,2)	0,001	NS	<0,001
Em N1	17,70±12,46 20,00(0-40)	6,91±5,82 6,30(0-15,8)	3,52±4,53 1,75(0-16,1)	0,005	NS	<0,001
Em N2	7,57±3,05 7,30(2,6-13,1)	5,82±4,57 4,90(0-13)	2,77±2,89 2,35(0-10,2)	<0,001	NS	<0,001
Em N3	2,62±1,82 2,50(0-6)	1,57±2,46 1,10(0-7,7)	1,41±2,77 0,00(0-10)	0,002	NS	0,001

Kruskal-Wallis e Tukey

^a grupo controle vs grupo em duoterapia^b grupo controle vs grupo em politerapia

Tabela 17 - Comparação entre os grupos com epilepsia refratária (conforme tratamento) e controles, conforme CAP(continuação)

	Controle(n=23)	Duo(n=9)	Poli(n=22)	p	p ^a	p ^b
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)			
Duração média A1	5,23±1,19 4,80(4,4-9,4)	6,58±2,87 6,10(3,7-13,1)	7,05±2,96 6,05(3,2-14,2)	NS	NS	NS
Duração média A2	7,92±1,78 7,60(5-11)	11,15±7,88 8,40(0-22,6)	10,60±7,72 10,9(0-27,7)	NS	NS	NS
Duração média A3	15,37±4,57 13,80(10,4-28,1)	18,98±8,51 21,90(0-27,2)	19,20±8,63 20,45(0-32,4)	NS	NS	NS
Duração média B	22,02±4,33 23,60(15,4-28,5)	23,37±4,81 24,00(15,7-30,6)	23,19±5,22 24,05(12,6-34,3)	NS	NS	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06 29,90(21-38)	31,45±6,04 31,90(19,9-39,8)	31,13±5,09 31,15(19,6-41,4)	NS	NS	NS
Duração média das sequências	179,66±44,87 172,70(125-288)	165,02±62,19 155,00(49,7-280,7)	261,23±236,05 165,7(0-948,4)	NS	NS	NS
Nº de sequências	41,91±11,03 40,00(21-59)	28,55±13,56 27,00(2-50)	22,33±11,17 25,00(2-48)	<0,001	0,016	<0,001

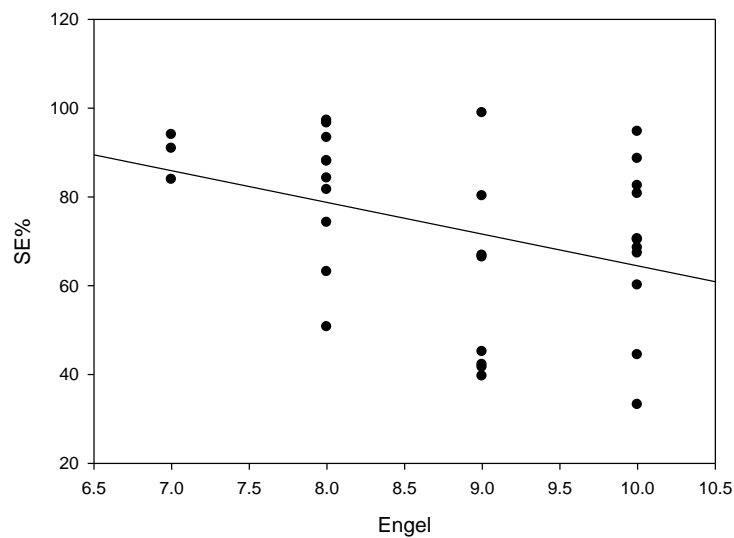
Kruskal-Wallis e Tukey

^a grupo controle vs grupo em duoterapia^b grupo controle vs grupo em politerapia

6.3 EFICIÊNCIA DO SONO E QUALIDADE DE SONO

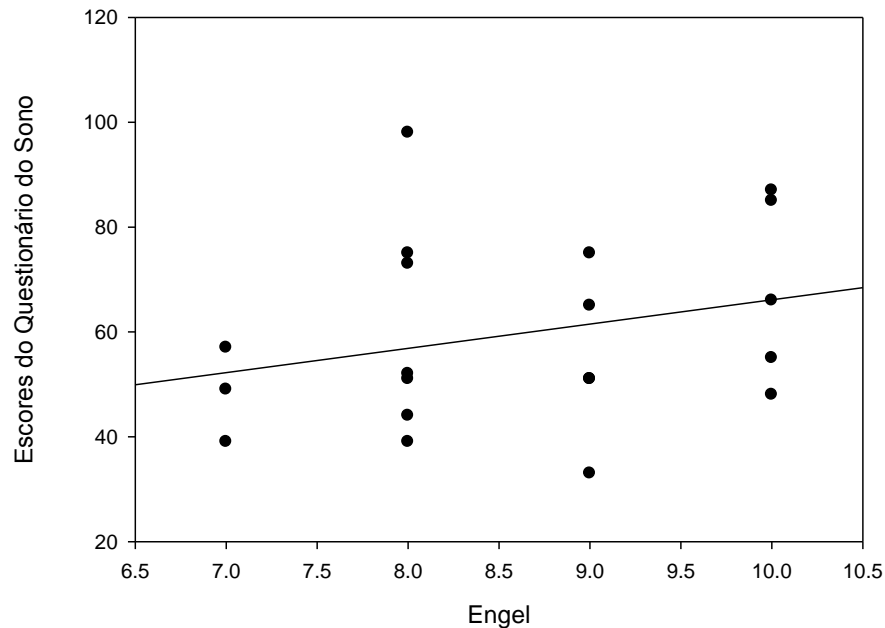
O teste de regressão múltipla, levando em consideração os diversos parâmetros da macroarquitetura do sono, evidenciou a eficiência do sono como melhor preditor com $r = -0,38$ e $p=0,032$, indicando que, quanto maior a frequência de crises, menor a eficiência do sono (Figura 6).

Figura 6 - Gráfico da correlação entre Frequência Global de crises (Engel) e Eficiência do Sono. $p=0,032$



Entre os pacientes com epilepsia, 20 apresentavam idade superior a 7 anos e portanto o Questionário sobre Comportamento do Sono foi aplicado.⁹⁷ O escore médio obtido foi $58,76 \pm 17,72$. Observamos uma tendência positiva (correlação positiva baixa) entre escores elevados no questionário e escores elevados na Escala de Engel ($r=0,27$), embora não significativa. Os pacientes, portanto, com maior frequência de crises tendem a apresentar uma pior qualidade de sono. A pior qualidade de sono não parece estar relacionada diretamente a etiologia da epilepsia pois não foram encontrados resultados relevantes com esta associação.

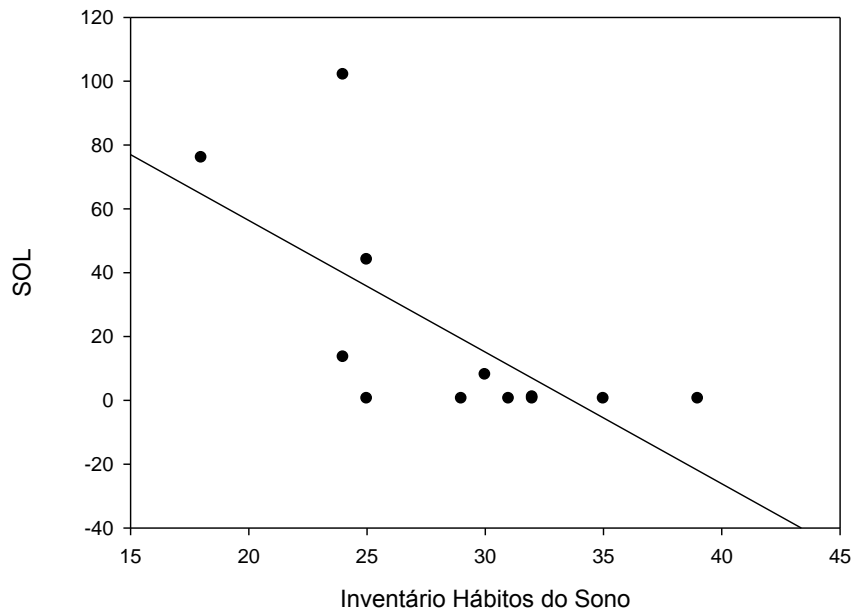
Figura 7 - Correlação entre escores do Questionário sobre comportamento do sono e Escala de Engel.



Existe uma correlação positiva, ainda que não significativa, entre escores mais elevados no questionário e maior frequência de crises. $r = 0,27$

O inventário dos hábitos de sono foi aplicado em 11 crianças. Ele foi analisado, separadamente, quanto aos critérios de rotina, ritmicidade e problemas de separação. Existe correlação negativa entre os fatores rotina e ritmicidade (segue uma rotina na hora de ir para a cama, adormece sozinho, adormece na sua própria cama, acorda pela manhã em horário regular e dorme na própria cama toda a noite) e a latência de sono, isto é, quanto mais regularidade os pais mantêm, com estas crianças, menor o tempo que elas levam para adormecer ($r = -0,68$; $p = 0,015$). Não foram observadas outras correlações significativas com os demais itens do inventário.

Figura 8 - Correlação entre escores do Inventário dos Hábitos de Sono (itens rotina e ritmicidade) e latência de sono (SOL).



Existe uma correlação negativa, significativa, entre escores mais elevados no inventário e menor latência do sono. $r = -0,68$; $p=0,015$

6.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi realizada em 26 das crianças estudadas. Destas, somente 8 apresentavam inteligência e desenvolvimento neuropsicomotor normal (5 com QI estimado superior a 90-médio; 1 com QI estimado de 80-médio inferior e 2 com QI estimado inferior). Doze pacientes apresentavam retardo mental, com gravidade inespecificada, pois a inteligência não pôde ser testada por métodos convencionais em função do demasiado prejuízo. Seis pacientes apresentavam retardo mental de leve a moderado (QI estimado). Anexo E.

Dez pacientes foram avaliados através da aplicação do Kiddie-SADS e do SNAP-IV. Destes, 7 pacientes apresentavam critérios diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e 1 paciente apresentava quadro significativo de ansiedade.

Os parâmetros do CAP foram analisados, separadamente, de acordo com a avaliação do quociente de inteligência estimado. Os dados estão sumarizados nas Tabelas 18, 19 e 20.

A análise dos dados também revelou uma correlação entre escores mais elevados na Escala de Engel e prejuízo cognitivo com $r=-0,61$ e $p=0,001$, isto é, crianças com maior frequência de crises tendem a ter maior prejuízo cognitivo (menor QI estimado). Outra correlação importante foi entre avaliação cognitiva e comportamento do sono (escores do

questionário para crianças com idade superior a 7 anos) com resultado, através da Correlação de Spearman, de $r=-0,46$ ($p=0,049$); i.e, crianças com maior comprometimento cognitivo tendem a apresentar pior qualidade de sono.

Tabela 18 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária

	Controle (n=23)	Normal (n=8)	Leve-Mod (n=6)	Inespecificado (n=12)	
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	p
Taxa CAP%	32,17±10,92 35,60 (10,1-55,4)	31,45±20,93 19,10 (14,9-71)	17,28±13,04 16,2 (0,7-34,9)	28,35±25,97 23,80 (0,12-73,8)	NS
Em N1	27,85±21,22 27,70 (0-83)	16,51±17,01 7,00 (0-43,3)	5,46±3,42 6,75 (0,7-9,6)	19,25±24,65 8,30 (0-65,7)	NS
Em N2	27,17±12,50 28,00 (5,9-49,4)	31,98±20,06 24,9 (13-71,1)	23,68±17,68 26,00 (0,8-45,4)	29,79±28,12 21,80 (0,1-73,5)	NS
Em N3	43,56±12,38 45,00 (13-73)	34,60±26,79 34,5 (3,9-68,1)	30,10±17,61 35,2 (10,5-44,6)	22,34±32,20 6,90 (0-85,8)	NS
A1%	72,93±12,39 76,5 (47,3-89,6)	82,71±10,10 84,4 (70,7-95,4)	82,88±8,50 84,90 (70-94,1)	82,02±21,30 89,55 (21,6-99)	0,035^a
A2%	15,81±8,83 13,90 (4-34)	2,87±2,45 2,35 (0,6-7,2)	3,10±4,08 1,95 (0-10,9)	5,95±7,16 4,50 (0-24,2)	0,001
A3%	11,26±5,13 9,90 (4,3-23,2)	14,41±8,02 13,25 (3,7-25,1)	14,01±6,75 15,10 (3,5-22,1)	12,02±21,12 4,40 (0-75,7)	NS

Kruskal-Wallis e Tukey

^a somente controle vs grupo inespecificado

^b controle vs leve-moderado e controle vs inespecificado

Tabela 19 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária (continuação)

	Controle (n=23)	Normal (n=8)	Leve-Mod (n=6)	Inespecificado (n=12)	p
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	
A1 index	38,26±16,86 43,30 (7-72)	38,41±33,14 21,45 (14,6-110,4)	21,00±15,74 20,15 (1,9-46,6)	38,05±41,32 24,90 (0-139,1)	NS
Em N1	24,55±21,04 22,20 (0-80)	28,51±41,01 14,1 (0-120)	12,78±6,85 11,10 (4,3-24,2)	23,85±28,78 17,1 (0-87,7)	NS
Em N2	34,32±17,24 38,20 (4-61)	46,28±29,66 37,2 (21,3-113,5)	37,73±23,27 37,75 (7,1-64,8)	39,53±44,75 30,35 (0-145,8)	NS
Em N3	70,35±22,82 71,50 (28-129)	35,42±40,27 23,50 (0-106,9)	20,53±26,10 8,55 (0-55,8)	15,42±26,03 0,00 (0-80)	0,001
A2 index	7,60±5,35 6,50 (2-19)	0,96±1,01 0,85 (0-3,3)	0,95±1,67 0,30 (0-4,3)	1,48±1,81 0,35 (0-4,3)	<0,001
Em N1	7,04±7,37 5,50 (0-27)	0,60±1,11 0,00 (0-3,2)	0,70±1,08 0,00 (0-2,1)	2,50±4,84 0,00 (0-13,8)	0,027
Em N2	10,52±6,49 9,10 (2-23)	1,52±1,50 1,15 (0,2-4,8)	1,73±2,85 0,60 (0-7,4)	1,85±2,51 0,55 (0-7,4)	<0,001
Em N3	6,76±4,41 5,40 (1-17)	0,47±0,89 0,00 (0-2,2)	0,65±1,59 0,00 (0-3,9)	2,70±6,83 0,00 (0-24)	<0,001
A3 index	4,64±2,97 3,50 (1-11)	4,15±2,64 3,55 (1,9-10,1)	2,00±2,59 1,25 (0-7,2)	1,28±2,10 0,30 (0-7,2)	0,003^b
Em N1	17,70±12,46 20,00 (0-40)	7,93±6,40 8,35 (0-16,1)	6,21±3,83 5,35 (2,1-12,9)	2,14±4,03 0,00 (0-12,9)	0,001^a
Em N2	7,57±3,05 7,30 (2,6-13,1)	6,55±3,53 5,15 (3,6-13)	3,78±3,24 2,90 (1,2-10,2)	2,54±3,58 0,75 (0-10,2)	<0,001
Em N3	2,62±1,82 2,50 (0-6)	0,81±0,94 0,55 (0-2,4)	2,13±3,19 0,40 (0-7,7)	1,84±3,54 0,00 (0-10)	0,018

Kruskal-Wallis e Tukey

^a somente controle vs grupo inespecificado^b controle vs leve-moderado e controle vs inespecificado

Tabela 20 - Comparação dos parâmetros do CAP, conforme desempenho cognitivo, nos pacientes com epilepsia refratária (continuação)

	Controle (n=23)	Normal (n=8)	Leve-Mod (n=6)	Inespecificado (n=12)	
	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	média±DP mediana (min-max)	p
Duração média A1	5,23±1,19 4,80 (4,4-9,4)	7,33±2,95 6,55 (4,6-13,1)	4,66±1,08 4,30 (3,7-6,1)	7,50±3,08 6,85 (3,2-14,2)	0,009
Duração média A2	7,92±1,78 7,60 (5-11)	11,00±5,79 10,50 (3,8-22,6)	9,10±9,09 7,50 (0-22,3)	9,96±8,07 9,80 (0-24,7)	NS
Duração média A3	15,37±4,57 13,80 (10,4-28,1)	19,21±5,60 21,30 (10,5-25,4)	23,78±3,56 22,80 (19,9-28,9)	17,61±10,52 18,90 (0-32,4)	0,027^b
Duração média B	22,02±4,33 23,60 (15,4-28,5)	24,21±6,08 27,10 (13-30,6)	23,78±4,40 24,35 (15,7-29,2)	23,11±5,15 23,85 (12,6-34,3)	NS
Duração média do ciclo	28,51±5,06 29,90 (21-38)	33,02±5,58 34,70 (23-39,8)	29,75±4,94 30,95 (19,9-33,5)	31,64±5,62 31,15 (19,6-41,4)	NS
Duração média das sequências	179,66±44,87 172,70 (125-288)	263,12±28,86 154,65 (113,9-948,4)	130,43±46,76 150,50 (49,7-167,4)	245,80±223,49 166,60 (0-730,1)	NS
Nº de sequências	41,91±11,03 40,00 (21-59)	30,12±11,76 29,00 (13-50)	21,83±16,16 21,00 (2-48)	20,90±12,04 25,00 (2-41)	0,027

Kruskal-Wallis e Tukey

^a somente controle vs grupo inespecificado^b controle vs leve-moderado e controle vs inespecificado

O resultado mais significativo encontrado com esta comparação foi a importante redução do índice A1 em sono de ondas lentas (N3) no grupo com retardo mental inespecificado.

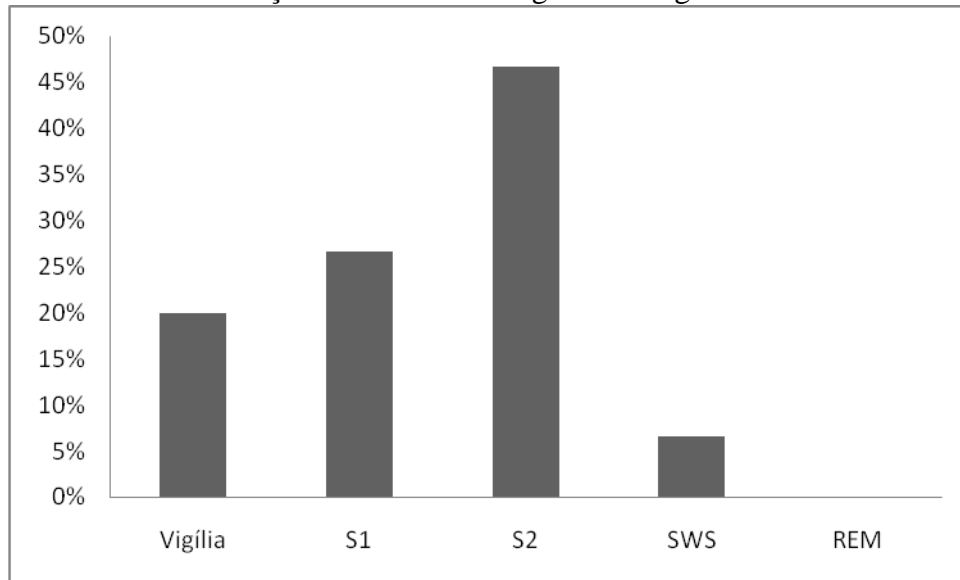
Após a realização da polissonografia, os pais ou responsáveis responderam a um rápido questionário de pós sono que nos permite avaliar o efeito da primeira noite em laboratório de sono e 74,2% (23 pacientes) responderam que, comparando a uma noite normal, em casa, o sono foi igual; 9,7% (3 pacientes) que o sono foi um pouco melhor, 12,9% (4 pacientes) responderam que o sono foi um pouco pior e 3,2% (1 paciente) que o sono foi muito pior.

6.5 RELAÇÃO ENTRE SONO E CRISES EPILÉPTICAS

Crisis noturnas foram registradas em 14 pacientes. Dois pacientes estavam em vigília, após um período inicial de sono, quando as crises ocorreram e os demais estavam em

sono NREM. A distribuição das crises conforme o estágio do sono pode ser observada no gráfico abaixo.

Figura 9 - Gráfico da distribuição das crises ao longo dos estágios do sono



Avaliando a macroestrutura, não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros analisados apesar de ser possível observar uma redução do sono REM e maior WASO, nos pacientes que apresentaram crise epiléptica.

Tabela 21 - Comparação da macroarquitetura do sono entre os pacientes com epilepsia refratária que apresentaram crise e aqueles que não apresentaram, durante o exame

	Com crise		Sem crise		p ^a
	média	mediana(min-max)	média	mediana(min-max)	
TIBmin	501,96±83,16	490,50(419,5-776)	491,80±71,88	483,50(366-699)	NS
SPTmin	455,07±73,07	446,25(319,5-649,5)	436,47±97,05	425,00(205,5-692)	NS
TSTmin	345,60±88,21	366,75(202-446,5)	361,50±80,70	375,00(196,5-479)	NS
SOLmin	24,82±43,41	2,00(0,5-146,5)	40,14±45,93	20,00(0,5-148)	NS
FRLmin	182,50±128,25	143,75(44-414,5)	196,78±105,97	217,25(45,5-364)	NS
SS h	2,48±1,45	2,45(0,6-5,5)	2,87±1,09	2,90(1,1-5,2)	NS
AWN h	0,83±0,83	0,45(0-3,3)	0,84±0,63	0,80(0-2,4)	NS
SE%	70,82±21,48	80,45(33,2-94,7)	74,62±18,82	74,20(41,6-98,9)	NS
WASOspt	21,87±23,38	13,95(0-60,4)	15,48±17,34	8,00(0-49,9)	NS
N1spt	15,39±20,81	6,30(0-73,7)	19,08±23,57	9,40(0-90,6)	NS
N2spt	52,98±27,02	56,6(0-91,2)	48,36±25,60	59,00(0-84,9)	NS
N3spt	5,87±8,45	0,10(0-22,3)	8,05±7,81	9,20(0-25,5)	NS
REMspt	3,87±4,60	0,95(0-11,1)	9,01±8,21	8,10(0-30)	NS

Em relação ao CAP, somente o índice de A3 em sono em estágio N1 do sono NREM apresentou resultado significativo, com redução naquelas crianças que apresentaram crise epiléptica durante o registro ($p=0,047$) e a duração da fase B do CAP que foi significativamente maior nas crianças que não apresentaram crise durante o registro ($p=0,029$).

Tabela 22 - Comparação dos parâmetros do CAP entre os pacientes com epilepsia refratária que apresentaram crise e aqueles que não apresentaram, durante o exame

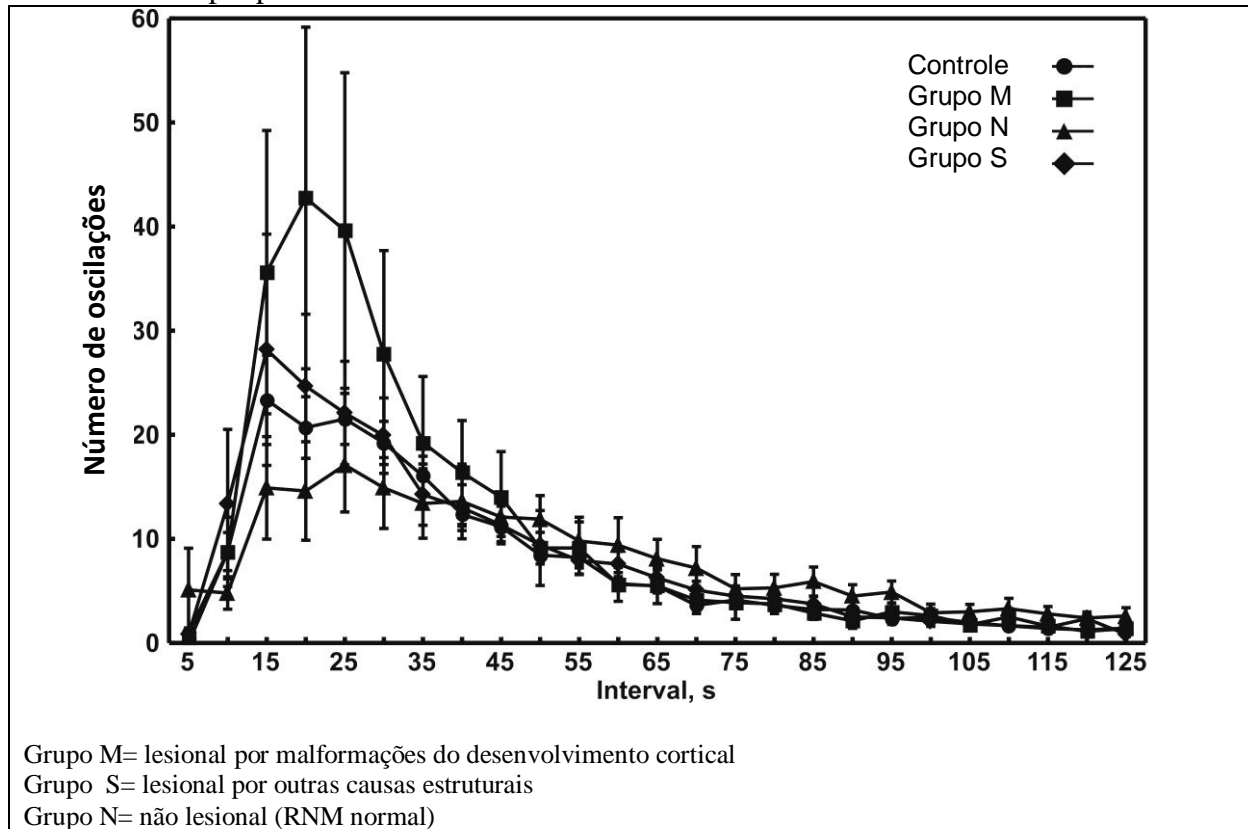
	<i>Com Crise</i>		<i>Sem Crise</i>		<i>p^a</i>
	<i>média±DP</i>	<i>mediana(min-max)</i>	<i>média±DP</i>	<i>mediana(min-max)</i>	
Taxa CAP%	36,84±27,55	41,00(0,1-73,8)	21,54±10,88	21,00(1,9-42,3)	NS
Em N1	24,89±26,19	9,60(0-65,7)	10,00±9,48	6,95(0-34,2)	NS
Em N2	37,37±29,35	37,90(0,1-73,5)	24,70±12,30	26,8(2,2-45,4)	NS
Em N3	33,45±32,50	19,30(0-85,8)	30,75±25,76	35,2(0-68,1)	NS
A1%	88,26±9,24	89,55(70,7-99)	80,28±17,62	85,60(21,6-94,1)	NS
A2%	3,20±3,61	1,55(0-10,7)	4,84±6,14	2,40(0-24,2)	NS
A3%	8,52±8,14	4,65(0-25,1)	14,88±17,47	10,60(0-75,7)	NS
A1 index	50,11±43,32	45,85(0-139,1)	26,14±15,45	22,30(0,3-59,5)	NS
Em N1	33,23±41,37	13,75(0-120)	17,95±13,12	16,60(0-54,5)	NS
Em N2	52,77±46,20	43,50(0-145,8)	34,16±21,08	37,40(0-64,8)	NS
Em N3	22,07±34,41	0,00(0-107)	30,11±37,15	17,10(0-106,9)	NS
A2 index	1,03±1,25	0,65(0-3,9)	1,18±1,58	0,50(0-4,3)	NS
Em N1	1,88±4,12	0,00(0-13,8)	1,92±3,44	0,00(0-10,5)	NS
Em N2	1,54±1,74	0,90(0-5,1)	1,79±2,41	0,60(0-7,4)	NS
Em N3	0,49±0,89	0,00(0-2,7)	2,00±5,82	0,00(0-24)	NS
A3 index	2,08±2,77	1,05(0-10,1)	2,31±2,32	1,70(0-7,2)	NS
Em N1	2,62±4,44	0,35(0-16,1)	6,06±5,17	6,30(0-15,8)	0,047
Em N2	3,00±3,54	1,85(0-13)	4,20±3,78	3,50(0-11,1)	NS
Em N3	0,99±2,68	0,00(0-10)	1,84±2,62	0,80(0-7,7)	NS
Duração média A1	7,93±3,28	6,95(3,2-14,2)	6,07±2,31	5,30(3,7-11,4)	NS
Duração média A2	12,65±9,69	13,00(0-27,7)	9,20±5,24	8,40(0-18,5)	NS
Duração média A3	21,20±8,71	22,15(0-32,4)	17,43±8,10	19,9(0-28,9)	NS
Duração média B	20,75±5,09	21,55(12,6-27,6)	25,30±4,05	24,30(17,8-34,3)	0,029
Duração média do ciclo	29,14±5,45	30,22(19,6-36,6)	32,94±4,61	31,90(24,3-41,4)	NS
Duração média das sequências	320,52±280,52	251,50(0-948,4)	161,48±51,82	155,00(100,5-310)	NS
Nº de sequências	22,92±12,69	27,00(2-43)	25,17±11,83	25,00(2-50)	NS

^aMann-Whitney

6.6 ANÁLISE TEMPORAL DO CAP

A análise, em detalhes, dos intervalos entre subseqüentes fases A do CAP está representada pelo gráfico abaixo.

Figura 10 - Gráfico da distribuição de intervalos entre fases A, considerando os três subgrupos de epilepsia



O gráfico mostra a distribuição estatística de intervalos entre fases A consecutivas do CAP, nos 4 grupos analisados (controle, malformações corticais, lesionais por outras causas e idiopáticos). O grupo das epilepsias lesionais por malformações do desenvolvimento tende a apresentar o pico mais elevado no intervalo entre 15 e 35 segundos, enquanto o grupo idiopático é o que mais se aproxima do controle. Isto significa que este grupo de pacientes (com malformações do desenvolvimento) não apresenta somente diferenças quantitativas, como também a sua estrutura, no tempo, tende a ser diferente.

7 DISCUSSÃO

O estudo das relações entre epilepsia e os eventos da macro ou microestrutura do sono tem contribuído para a melhor compreensão das interações envolvidas nestes dois processos. Entre os diversos fatores que influenciam a atividade epileptogênica parece existir uma ligação dinâmica entre as anormalidades interictais e os mecanismos neurofisiológicos que promovem a sincronização/dessincronização ao longo dos ciclos NREM e REM.

As anormalidades na arquitetura do sono observadas no nosso grupo de pacientes com epilepsia refratária incluíram aumento na latência do sono, redução no tempo total de sono, despertares frequentes após início do sono, eficiência de sono reduzida assim como redução no tempo total de sono REM e do sono de ondas lentas. Estes achados vão de encontro ao que existe na literatura.^{11, 44, 46} Nunes e colaboradores, em estudo prévio, observaram anormalidades leves na arquitetura do sono em pacientes com epilepsia parcial refratária, podendo este resultado estar relacionado aos efeitos da síndrome epiléptica *per se* ou ao uso prolongado de drogas antiepilépticas, achados concordantes com outros estudos realizados na área.^{8, 44, 73, 74} Touchon, por outro lado, acredita que a instabilidade do sono, o aumento dos despertares noturnos e a superficialidade dos estágios NREM caracterizam o sono dos pacientes com epilepsia, independente da presença de crises noturnas, da severidade da doença ou das drogas antiepilépticas, já que estas alterações foram observadas também em pacientes com diagnóstico recente de epilepsia ainda não tratada.^{59, 109}

Ao discriminar os pacientes que apresentaram crises, durante o registro polissonográfico, e compará-los àqueles que não apresentaram não observamos diferenças significativas nos parâmetros estudados e os eventos ictais ocorreram preferencialmente durante o estágio 2 do sono NREM (N2). Bruni, em 1995, ao estudar um grupo de crianças com esclerose tuberosa, já havia constatado que a organização do sono, nas crianças com epilepsia associada à esclerose tuberosa, apresenta alterações semelhantes às aquelas encontradas em outras epilepsias parciais sintomáticas e encontra-se permanentemente alterada pela redução do sono REM e pelos frequentes despertares e mudanças de estágio, mesmo na ausência de crises noturnas.¹¹⁰ Algumas anormalidades mais evidentes, naquelas crianças com crises noturnas, incluem discreta redução na quantidade de sono REM e aumento no tempo de despertares após início do sono (WASO). Apesar de não significativos, observamos estes achados no nosso grupo de crianças que apresentaram crises durante o registro. Durante o sono NREM, as descargas ictais e interictais, focais e generalizadas são comuns, mesmo que as crises clínicas ocorram durante a vigília. Durante o sono REM,

descargas epileptiformes são raras e as descargas focais podem persistir em localizações definidas. Efeitos diferentes dos sonos NREM e REM nas descargas epileptiformes, tanto interictais quanto ictais, dependem do tipo de crise, do curso clínico e da etiologia.^{39, 46} Em uma análise comparativa de duas populações de pacientes com epilepsia e crises noturnas (pacientes com epilepsia refratária e pacientes monitorizados de rotina), Minecan e colaboradores registraram predominantemente crises na fase 2 do sono NREM, levando a interrupção do sono ou troca de estágio.¹¹¹ Considera-se, em geral, que as crises epilépticas ocorrem com mais frequência durante o sono NREM nos estágios N1 e N2 e embora as crises possam ocorrer durante o sono REM, isso é menos frequente, a duração é menor e a alteração motora, quando presente, é mínima.^{44, 111} A presença de crises, durante o registro, não parece ser responsável pelas alterações encontradas no nosso grupo de pacientes.

Mais recentemente a etiologia da epilepsia, principalmente as malformações do desenvolvimento cortical, tem sido relacionada a alterações mais significativas na arquitetura do sono em função dos mecanismos intrínsecos presentes.^{64, 65} Seguindo neste raciocínio, observamos, em nosso estudo, uma maior redução do tempo total de sono, da eficiência de sono e do tempo de sono REM, bem como aumento na latência de sono nos pacientes com epilepsia lesional quando comparados ao grupo de crianças com epilepsia sem causa definida. Essas diferenças foram mais evidentes ao se subdividir o grupo lesional em secundário a malformações do desenvolvimento cortical e secundário a outras lesões estruturais.

A epileptogênese nas malformações do desenvolvimento cortical não é bem compreendida e pode depender do tipo de malformação encontrada. Os mecanismos celulares envolvidos nos eventos interictais e ictais são variados e podem ser influenciados pelo tipo de patologia.¹¹² As crises, nos pacientes com malformações do desenvolvimento, especialmente displasia cortical focal, são caracterizadas por aumento na sincronização tanto temporal quanto espacial e existem diferenças claras em termos de conectividade nas áreas envolvidas.¹¹³

As epilepsias secundárias a causas específicas, estruturais ou metabólicas¹⁸ resultam de uma disfunção cerebral focal e presumivelmente refletem uma patofisiologia mais grave daquela observada nas epilepsias primariamente generalizadas já que neurônios individuais do foco exibem súbitas mudanças de despolarizações que se caracterizam por elevada amplitude e despolarizações prolongadas, com potenciais de ação de alta frequência, correspondendo a pontas e ondas.^{46, 47} Os mecanismos gabaérgicos inibitórios estão presentes porém comprometidos e a intensa hiperexcitabilidade dos neurônios epilépticos focais, sem a

inibição compensatória, faz com que o córtex afetado seja mais susceptível à atividade epiléptica e aumenta a probabilidade da propagação das descargas durante o sono NREM.^{46, 47}

Terzano observou que, nas epilepsias parciais, o comportamento das descargas interictais durante o sono apresenta um elevado grau de variabilidade havendo uma conexão entre as anormalidades eletroencefalográficas e os mecanismos neurofisiológicos que promovem sincronização e dessincronização corticais ao longo dos ciclos NREM/REM.⁹⁰

O importante papel da sincronização do EEG na modulação de anormalidades epileptiformes interictais, em pacientes com epilepsia parcial, foi documentado, através da análise espectral de frequências eletroencefalográficas, por Ferrillo e colaboradores.¹¹⁴ Esses autores correlacionaram os diferentes ritmos do sono (fusos, frequências delta e teta) com a ocorrência de descargas epiléticas interictais durante o sono em pacientes com epilepsia parcial. Os resultados do estudo sugerem que, na maioria dos pacientes, as descargas epiléticas interictais têm uma alta correlação com a atividade delta, relacionada com os mecanismos de sincronização que caracterizam o sono de ondas delta. Entretanto, num pequeno grupo, as descargas epiléticas interictais foram sensíveis à ação promotora de mecanismos responsáveis pela geração de fusos do sono ativados durante o estágio 2 (N2) do sono NREM. Em outro, também pequeno grupo de pacientes, o efeito promotor sobre as descargas epiléticas interictais teve alta correlação com as frequências teta, que são os ritmos característicos do estágio N1 do sono NREM. Os fenômenos epileptogênicos são ativados pelos processos de sincronização e os componentes do sono podem sofrer uma transformação em oscilações epileptogênicas com aumento da sincronização em condições de excitabilidade difusa cortical.^{57, 115} Este fenômeno é mais evidente na infância, pois os paciente adultos apresentam menor excitabilidade cortical, necessitando de níveis mais elevados de sincronização a fim de produzir a ativação da descarga.¹¹⁶

A progressão dos diferentes estágios do sono NREM resulta no funcionamento equilibrado dos sistemas de despertar e de manutenção do sono, através de oscilações lentas e ultra-lentas.⁶⁹ O CAP é a expressão destas oscilações que são geradas internamente pela confluência de diferentes ritmos, como consequência de interação entre os diferentes subsistemas fisiológicos favorecidos por conexões intrínsecas recíprocas.^{84, 85, 117}

A presença de oscilações do sono NREM, expressos por eventos fásicos de CAP, ocorrem em todos os estágios do sono NREM em condições normais e patológicas, refletindo nesse caso a instabilidade do sono.⁸⁴ A estimulação sensorial durante o sono NREM pode ser seguida por sincronização eletroencefalográfica (complexos K e surtos delta), por mudança para EEG dessincronizado (despertar) ou a combinação dos dois (complexo K-alfa). Essas

respostas no EEG são independentes da modalidade sensorial e estão intimamente relacionadas com a intensidade, significância e duração do estímulo, além de condições nas quais o estímulo é aplicado.¹¹⁸ As oscilações tálamo-corticais são fundamentais para a manutenção do sono NREM e as oscilações corticais lentas, geradas por sistemas cortico-talâmicos e expressas por paroxismos no EEG, são responsáveis pelo aumento da atividade sincronizada.^{68, 115} A instabilidade do sono pode gerar repercussões na expressão da ciclicidade entre NREM e REM, além de mudanças nos padrões eletroencefalográficos, em cada estágio do sono NREM.¹¹⁹ A atividade epileptogênica lesional, provavelmente, sofre dupla regulação através do controle dos mecanismos responsáveis pelo despertar e pela sincronização do EEG durante o sono.^{70, 120}

Modificações na expressão epileptogênica são verificadas durante o sono. O fenômeno epiléptico, em geral, é sensível à duração do nível da reação do despertar.³⁹ A modalidade CAP/NCAP afeta a atividade paroxística e a distribuição das descargas nas epilepsias lesionais.⁹⁰ O CAP é um ritmo espontâneo detectado em sono NREM, que corresponde aos períodos de ativação cíclica e da instabilidade do sono. Assim, o período de sono NREM expresso por sequências repetitivas de CAP é instável, enquanto o período de NCAP, representa a fase estável do sono NREM. Esses períodos de instabilidade do sono são favoráveis para a ocorrência das crises motoras noturnas que, na maioria dos casos, surgem concomitantes à fase A.³⁹ O aumento da taxa CAP, demonstrada em trabalhos prévios, está relacionado ao aumento de descargas que comumente são interpretadas como fase A1 do CAP.^{76, 90} Variabilidade etiológica e de idade não permitem uma boa comparação com os nossos dados. Gigli e colaboradores tentaram minimizar esta heterogeneidade e optaram por estudar pacientes selecionados de uma população homogênea com somente um tipo de epilepsia generalizada idiopática (epilepsia mioclônica juvenil) e com uma faixa etária restrita.¹²¹ Observaram resultados similares aos de Terzano e posteriormente concluíram que a influência do CAP é menor em epilepsias com lesões focais, pois a atividade epileptogênica no foco lesional está mais provavelmente submetida a uma dupla regulação (controle do despertar e sincronização eletroencefalográfica durante o sono).¹²⁰ Além disso, a taxa CAP pode sofrer redução em função do uso de hipnóticos e todos os pacientes do grupo com epilepsias refratárias estavam em uso de benzodiazepínico. A influência do CAP, especialmente da fase A, nos surtos de bissincronia secundária, sugere a integração crucial entre os circuitos tálamo-corticais, modulação de despertar e mecanismos geradores da generalização epiléptica.⁷⁰ É importante lembrar que o CAP envolve extensas áreas corticais e a presença de uma lesão pode afetar a integridade dos circuitos envolvidos, como, por

exemplo, no grupo de crianças com displasia cortical que apresentaram diferenças mais evidentes quando comparado ao grupo controle.

Alguns estudos sugerem que o CAP pode ser o oscilador neurofisiológico que modula a expressão da atividade epileptogênica nas epilepsias focais.¹²⁰ O papel modulatório do CAP nas epilepsias parciais criptogênicas e sintomáticas deve ser ainda esclarecido com a possível contribuição específica da fase A1 para ativação de descargas interictais.¹²⁰

A sincronização, caracterizada por atividades lentas do EEG, pode corresponder à presença de elementos promotores e/ou protetores do sono, enquanto a dessincronização é caracterizada pela predominância de ritmos rápidos e corresponde às situações de superficialização do sono.¹²² A função protetora do sono tem sido atribuída aos subtipos A1, enquanto os subtipos A2 e A3 estão relacionados à insuficiência de mecanismos protetores e à superficialização do sono.^{85, 122}

A análise do CAP, no nosso grupo de pacientes com epilepsia refratária, mostrou uma clara redução da quantidade dos subtipos A2 e A3. Na tentativa de melhor compreender nossos achados, devemos ter em conta os resultados eletroencefalográficos da análise espectral desenvolvido por Nobili em diferentes tipos de epilepsia.¹¹⁶ Os dados derivados desta análise evidenciam a alta correlação entre a distribuição das descargas e a atividade sigma, a banda de frequência na qual os fusos do sono mais contribuem. A influência facilitatória da atividade sigma na ativação das descargas durante o sono foi encontrada em muitas epilepsias na infância as quais parecem ser caracterizadas por uma forte ativação das descargas no sono NREM. A ativação das descargas relacionadas aos fusos está presente nas epilepsias parciais funcionais, como a Epilepsia Benigna da Infância e nas epilepsias parciais lesionais.¹¹⁶ Os fusos constituem o primeiro nível de sincronização elétrica cerebral, originada da interação sináptica do núcleo talâmico reticular com as células talamocorticais e neurônios corticais piramidais.¹¹⁴ Pesquisadores têm observado que, quando existe um aumento da excitabilidade cortical, as oscilações talamocorticais, que normalmente levam a formação de fusos, podem evocar respostas talamocorticais ou corticotalâmicas que mimetizam fusos e induzem a formação de descargas.¹¹⁵ Nossos resultados evidenciam semelhanças entre o grupo com epilepsia benigna e os subgrupos de epilepsia lesional, pois tanto a epilepsia benigna quanto as epilepsias parciais sintomáticas apresentam a mesma distribuição de descargas interictais durante os estágios do sono e a mesma relação elevada com a atividade sigma ao longo do tempo.¹¹⁶ Isto pode indicar que a produção de descargas interictais durante o sono NREM, em crianças, pode ser modulada pelo mesmo mecanismo nas epilepsias parciais lesionais, a partir de uma hiperexcitabilidade regional do córtex epileptogênico.

Encontramos alterações mais significativas nos subgrupos lesionais e, em especial, no grupo constituído por malformações do desenvolvimento cortical e no subgrupo específico com displasia cortical que apresenta um aumento importante de excitabilidade cortical.

Além das reduções de A2 e A3, houve também redução significativa do índice de A1 em sono de ondas lentas e redução da taxa CAP em estágio N1 no nosso grupo com epilepsia refratária. Estes achados parecem estar relacionados a déficit cognitivo, como descrito por outros autores.¹²³⁻¹²⁵ A atividade de ondas lentas parece refletir a força das sinapses nos circuitos corticais levando a diversos benefícios como função celular e performances.¹²⁶ O subtipo A1 do CAP é composto, principalmente, por ondas lentas e predomina nas regiões frontal e pré-frontal.¹²⁷ Este dado torna o CAP de ondas lentas um possível candidato envolvido no processo cognitivo relacionado ao sono.^{124, 126} Esta redução não foi significativa em relação a etiologia, sugerindo que a epilepsia é o fator comum responsável.

Uma pobre organização do sono pode estar relacionada a déficits neurológicos e cognitivos e tanto crises epiléticas quanto distúrbios do sono são comuns em crianças com retardo mental.^{44, 124} Neste estudo, a avaliação neuropsicológica foi realizada em 26 crianças. Destas, 69,2% apresentavam déficit cognitivo. A relação entre sono NREM e funções cognitivas tem sido foco de pesquisas. A atividade neuronal oscilatória durante o sono NREM parece estar envolvida nos processos de consolidação de memória.¹²⁸ Ao se dividir os pacientes, conforme a avaliação neuropsicológica, foi possível observar que naqueles com maior comprometimento cognitivo (retardo mental inespecificado) houve uma maior redução no índice A1 em sono de ondas lentas. Recentemente, alguns estudos têm ressaltado a relação entre CAP e performances cognitivas, estando os componentes lentos do CAP (A1) positivamente relacionados ao quociente de inteligência e memória.^{123, 126, 129} Nossos resultados vão de encontro ao observado por Miano e colaboradores.¹²⁴ Os autores avaliaram um grupo de onze crianças com atraso mental e epilepsia que apresentavam um índice A1 mais elevado, sequências CAP mais longas e menor número de sequências que o grupo controle.

A associação de distúrbio do sono e epilepsia, apesar de frequentemente observada em crianças, é pouco relatada pelos pais, durante consulta especializada.¹¹⁰ Há, portanto, atraso no diagnóstico e conseqüente efeito deletério na qualidade de vida destas crianças, bem como no seu aprendizado e comportamento.^{13, 14, 97} A fragmentação do sono é, provavelmente, a principal responsável pelas queixas subjetivas de má qualidade do sono e sonolência excessiva diurna.¹³ Tanto o estágio REM quanto o estágio de ondas lentas são considerados como sono essencial e embora suas funções permaneçam especulativas, acredita-se que

ambos estejam relacionados a processos de aprendizagem e memória.^{94, 130} Durante a infância, portanto, a fim de se atingir desenvolvimentos cognitivo e neuropsicológico adequados, é necessário um sono de boa qualidade e eficiente.¹³¹ Estudos prévios também demonstraram a associação entre elevada frequência de crises e pior qualidade de sono sugerindo que a refratariedade das crises pode influenciar a organização do sono de forma negativa.¹³² No nosso grupo de pacientes com mais de 7 anos, observamos uma tendência a um pior comportamento do sono (através do questionário) naquelas crianças com escores mais elevados na Escala de Engel. Este fato também foi observado no item "problemas de separação", no Inventário de Hábitos do sono, para crianças menores, em que obtivemos uma correlação positiva, ainda que não significativa ($r=0,37$) com a elevada frequência de crises. Crianças e adolescentes com epilepsia apresentam maior incidência de alterações nos hábitos e comportamento do sono e alguns fatores como refratariedade, politerapia medicamentosa, presença de crises noturnas e atraso no desenvolvimento estão associados a piores hábitos e, conseqüentemente, à pior qualidade de sono. Os fatores neuropsicológicos, portanto, são duplamente influenciados pelos transtornos do sono e pela epilepsia e sua patologia de base.¹⁴

As drogas antiepilépticas apresentam efeitos variados sobre o sono tanto benéficos como prejudiciais, independente do efeito antiepiléptico. Estudos prévios demonstraram que os fármacos mais comumente utilizados, como valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina não alteraram eficiência do sono.^{11, 83} Os benzodiazepínicos apresentam maior evidência de prejuízo ao sono, reduzindo, principalmente, latência do sono. Além disso a maior parte dos estudos na literatura está de acordo considerando os seguintes efeitos sobre o sono: redução do sono de ondas lentas, aumento do estágio N2 do sono NREM, aumento da latência de início do sono REM algumas vezes associado a redução do sono REM e redução no número e duração dos despertares.^{82, 133} Neste estudo, apesar do uso de benzodiazepínico, houve aumento na latência do sono no grupo de pacientes com epilepsia e essa diferença não foi significativa quando comparada ao grupo controle ($33,6 \pm 44,06$ versus $21,7 \pm 15,21$; $p=0,222$) e nem quando comparado ao grupo de crianças com epilepsia benigna. Apesar dos benzodiazepínicos, principalmente o clobazam, apresentarem importante efeito antiepiléptico a um menor custo, eles não são considerados drogas de primeira linha no tratamento das epilepsias. Montenegro demonstrou que muitos pacientes que já haviam apresentado falha no controle das crises com, pelo menos, duas drogas antiepilépticas, beneficiaram-se após a introdução do clobazam e seu papel no tratamento das epilepsias refratárias deveria ser revisto.¹³⁴ Entre os pacientes avaliados, 21 estavam em uso de politerapia com pelo menos duas drogas antiepilépticas, além do benzodiazepínico. O valproato de sódio foi a droga mais

utilizada nestes pacientes, seguido pela carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina e fenitoína, em diferentes combinações. Nove pacientes estavam em uso de uma droga antiepiléptica de primeira linha associada ao benzodiazepínico. São pacientes que não toleraram esquemas prévios e que apresentaram, com este esquema, uma redução na frequência das crises, apesar de ainda serem considerados refratários. Epilepsia refratária ao tratamento clínico pode ser definida como a falha no controle total das crises com o uso de drogas antiepilépticas bem toleradas e adequadamente escolhidas, sejam em esquemas de monoterapia ou combinadas.¹³⁵ Muitos critérios têm sido utilizados para definir refratariedade e nenhuma definição se adequa a todos os propósitos. Refratariedade, da perspectiva do paciente, depende da gravidade e frequência das crises, mas acima de tudo, do efeito sobre sua qualidade de vida, o que pode variar conforme seu nível de funcionamento global, fatores coexistentes ou efeitos colaterais das medicações.¹³⁶

A maioria dos estudos demonstra poucas alterações na arquitetura do sono pelo valproato de sódio com discreto aumento do estágio N3, sem alterações na duração do sono REM e do tempo total de sono.¹³⁷ Embora o valproato não altere a quantidade do sono REM, parece promover a distribuição normal do sono REM durante a noite e, também, a estabilização dos ciclos de sono.^{82, 137}

Os efeitos da carbamazepina, a curto prazo, em indivíduos saudáveis e pacientes com epilepsia, foram estudados por vários autores. Yang observou aumento da latência de início de sono e redução do sono REM em 7 indivíduos saudáveis em uso de carbamazepina (700 mg) por 10 dias.¹³⁸ Gann e colaboradores relataram aumento da latência de início de sono e da eficiência do sono, redução da latência do sono e de despertares na primeira semana de uso de carbamazepina (baixas doses) em 12 indivíduos saudáveis.⁷⁹ O aumento da latência de início do sono pode ser explicado pelo efeito da carbamazepina sobre os níveis de 5-HT ou sobre receptores de adenosina que modulam a liberação de 5-HT ou catecolaminas.¹¹

Outros pesquisadores não acharam diferenças na arquitetura do sono nos 30 pacientes tratados somente com CBZ e voluntários sadios.¹³⁹

A maioria dos estudos sugere que a carbamazepina promove redução dos despertares e da latência do sono,^{59, 79, 109} além de redução significativa do sono REM com aumento na fragmentação do sono REM em pacientes com epilepsia e aumento na troca de estágios dos controles.⁸⁰ Estes efeitos negativos parecem ocorrer somente nos primeiros meses de tratamento e tendem a desaparecer com a cronicidade.⁷⁹⁻⁸¹

Ao comparar o grupo de crianças com epilepsia refratária, em uso de drogas antiepilépticas, a um grupo de crianças com epilepsia benigna, sem medicação, foi possível

observar redução no número de trocas de estágio, redução do sono REM e de ondas lentas, que pode ser secundário ao uso de medicações com ação no sistema nervoso central. A redução de sono REM, portanto, no grupo estudado pode ser resultado do uso de drogas antiepilépticas como também da atividade epiléptica, pois Bastlund e colaboradores demonstraram através de estudos experimentais que a atividade epiléptica repetida leva à redução do sono REM e a aumento ou redução do sono de ondas lentas. Isso pode ser explicado pela perda celular em importantes regiões reguladoras do sono.⁴⁰ Na nossa amostra alguns pacientes apresentavam uma atividade monomórfica durante o sono sem oscilações e isso pode ser explicado pelo efeito crônico dos benzodiazepínicos assim como pelo grau de déficit cognitivo que pode estar relacionado com a redução do CAP, como demonstrado pela redução de índice A1 no estágio de sono de ondas lentas, mais significativo no grupo de epilepsia refratária quando comparado ao grupo de crianças com epilepsia benigna com descargas centro-temporais. O reduzido número de trocas de estágios também pode ser explicado pelo efeito estabilizador que as drogas antiepilépticas apresentam sobre o sono.

O efeito da primeira noite em laboratório de sono é um fenômeno comum e se caracteriza pelas alterações na arquitetura de sono, como aumento da latência ao sono e sono REM, aumento do estágio II (N2) do sono NREM e redução do percentual de sono REM e da eficiência do sono.¹⁴⁰ Pacientes com epilepsia possuem experiência prévia com a realização de eletroencefalogramas seriados e videoeletroencefalograma, constituindo uma população única, adaptando-se mais rapidamente ao ambiente do laboratório.¹⁴¹ Selwa e colaboradores realizaram estudo com o objetivo de avaliar o efeito da primeira noite em pacientes com epilepsia refratária e observaram diferenças muito pequenas ao comparar a primeira noite com a segunda concluindo que uma segunda noite não é necessária para esta população específica de pacientes com epilepsia.^{141, 142} Em nosso estudo, isto foi demonstrado pela elevada percentagem de pacientes e/ou responsáveis (84,4%) que consideraram o sono igual ou melhor ao de casa. No nosso grupo de pacientes com epilepsia refratária 21 (67,74%) já haviam sido submetidos a monitorização eletroencefalográfica contínua no Programa de Cirurgia da Epilepsia e os demais haviam realizado eletroencefalogramas seriados.

A estrutura temporal do CAP foi definida, desde sua primeira descrição, de uma forma simples: as sequências CAP são compostas por 3 ou mais fases A separadas umas das outras por, pelo menos, 2 a 60 segundos e com uma fase A necessária para encerrar a sequência mas não incluída nela.⁸⁵ Estas regras não fornecem informações de como os intervalos subsequentes interagem entre si. A análise da estrutura temporal fornece informações a respeito das diferenças do CAP entre os grupos, não somente

quantitativamente. O grupo com o pico mais elevado (malformações do desenvolvimento cortical) apresenta alternâncias mais rápidas em relação aos outros grupos.

Algumas limitações devem ser observadas:

- a) a real influência das drogas antiepiléticas, principalmente quando combinadas, é difícil de ser avaliada;
- b) as anormalidades interictais podem ser, em parte, responsáveis pelas anormalidades na microestrutura do sono;
- c) foram incluídas epilepsias com diferentes etiologias e as lesões podem influenciar a estrutura do sono;
- d) foram incluídas crianças e adolescentes com diferentes idades e o sono sofre modificações ao longo do desenvolvimento.

Apesar das limitações, este estudo representa a tentativa de avaliar, do ponto de vista polissonográfico, o sono em crianças com epilepsia refratária causada ou não, por lesão estrutural, seja decorrente de uma malformação do desenvolvimento seja adquirida. Apesar da inclusão de um número limitado de pacientes e da sua heterogeneidade, foi possível observar resultados bastante significativos e as epilepsias, conforme etiologia, podem ser caracterizadas por diferenças na arquitetura do sono que provavelmente refletem mecanismos neurofisiopatológicos mais profundos.

8 CONCLUSÕES

Pacientes com epilepsia refratária lesional ou não lesional, quando comparados ao grupo controle e aos pacientes com epilepsia benigna, apresentaram redução no tempo na cama, tempo total de sono, percentagem de sono REM e eficiência de sono com aumento do tempo acordados após início do sono.

A avaliação do CAP nos pacientes com epilepsia refratária mostrou uma discreta redução da taxa total de CAP com aumento da percentagem de A1.

O grupo com epilepsia refratária apresentou redução na quantidade de A1 no estágio N3 e esta redução foi mais significativa no grupo específico de epilepsias refratárias causadas por displasia cortical indicando um possível mecanismo ligado à patologia.

Observamos reduções dos subtipos A2 e A3 nos pacientes com epilepsia refratária, semelhantes às encontradas no grupo com epilepsia benigna.

Os pacientes com epilepsia refratária apresentaram diferenças nos parâmetros relacionados com a fragmentação do sono (redução da troca de estágios, aumento na duração e índice de despertares em sono) em relação ao grupo de controle. Além disso apresentaram aumento na latência de início do sono, aumento da latência para início do sono REM e aumento do estágio N1 com redução da quantidade de sono em estágio N3. Estes achados foram mais evidentes no grupo lesional independente da causa da lesão.

Pacientes com epilepsia refratária apresentaram pior qualidade de sono e piores hábitos de sono relacionados à frequência de crises.

A redução da eficiência de sono foi o melhor preditor de alteração da macroarquitetura relacionada à elevada frequência de crises.

Nos pacientes com epilepsia refratária, a elevada frequência de crises esteve diretamente relacionada a um maior prejuízo cognitivo.

Em relação ao CAP, crianças com epilepsia refratária e retardo mental inespecificado apresentaram redução significativa do índice A1 em sono de ondas lentas quando comparadas às crianças com epilepsia refratária e inteligência normal e também a crianças com epilepsia refratária e retardo mental leve a moderado.

As drogas antiepilépticas influenciam a arquitetura do sono e alterações do CAP, apesar de não ser possível estabelecer, corretamente, a extensão de tal influência. Os pacientes com epilepsia refratária apresentaram, em relação aos pacientes com epilepsia benigna (sem uso de medicações), redução na troca de estágios e aumento da latência de início para sono

REM. Pacientes com epilepsia refratária em uso de politerapia apresentaram reduções mais significativas nos subtipos A2 e A3 do CAP.

9 PERSPECTIVAS

O CAP fornece mais informações que a simples análise do despertar e nos permite determinar o grau de instabilidade do sono durante a fase NREM.

Mais estudos são necessários a fim de identificar os mecanismos envolvidos no processo de ativação/desativação das estruturas e surgimento das oscilações lentas e sua relação com descargas epiléticas e crises.

REFERÊNCIAS

1. Duchowny M. Recent advances in candidate selection for pediatric epilepsy surgery. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:178-86.
2. Duchowny M, Harvey AS. Pediatric epilepsy syndromes: an update and critical review. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 1:S26-40.
3. Gupta A, Chirla A, Wyllie E, Lachhwani DK, Kotagal P, Bingaman WE. Pediatric epilepsy surgery in focal lesions and generalized electroencephalogram abnormalities. *Pediatr Neurol* 2007;37:8-15.
4. Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002;33:21-6.
5. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol* 2008;21:161-6.
6. Krsek P, Maton B, Korman B, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2008;63:758-69.
7. Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30:741-9.
8. Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Semin Pediatr Neurol* 1996;3:29-35.
9. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:504-13.
10. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol* 2009;29:419-28.
11. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:514-21.
12. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:651-8.
13. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:708-15.
14. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav* 2008;13:607-13.
15. Casella EB, Mangia CM. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75 Suppl 2:S197-206.
16. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. A descriptive study of childhood epilepsy. *Rev Neurol* 2007;44:720-4.

17. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999;40:439-44.
18. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
19. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27:59-63.
20. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001;23:2-11.
21. Barkovich AJ, Raybaud CA. Malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14:401-23.
22. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009;50:125-37.
23. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-87.
24. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125:1719-32.
25. Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62:S2-8.
26. Spreafico R, Tassi L, Colombo N, et al. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 6:S168-73.
27. Barkovich AJ, Hevner R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1814-21.
28. Burneo JG, Kuzniecky RI, Bebin M, Knowlton RC. Cortical reorganization in malformations of cortical development: a magnetoencephalographic study. *Neurology* 2004;63:1818-24.
29. Kuzniecky RI. Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme. *Rev Neurol Dis* 2006;3:151-62.
30. Andrade DM. Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain. *Hum Genet* 2009;126:173-93.
31. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology* 2000;55:1603-8.
32. Dubeau F, Tyvaert L. Understanding the epileptogenicity of lesions: a correlation between intracranial EEG and EEG/fMRI. *Epilepsia*;51 Suppl 1:54-8.

33. Tassi L, Colombo N, Cossu M, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain* 2005;128:321-37.
34. Jay V, Becker LE. Surgical pathology of epilepsy resections in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1995;2:227-36.
35. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: Cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:738-45.
36. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
37. Kandel ER SJ, Jessell TM In: *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000:910-59.
38. Amzica F. Physiology of sleep and wakefulness as it relates to the physiology of epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:488-503.
39. Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S39-46.
40. Bastlund JF, Jennum P, Mohapel P, Penschuck S, Watson WP. Spontaneous epileptic rats show changes in sleep architecture and hypothalamic pathology. *Epilepsia* 2005;46:934-8.
41. Martins da Silva A, Canijo M., Cunha I., Lopes da Silva F.H. Biorhythmic modulation of spike and wave paroxysms by sleep naps. In: Wolf P DM, Janz D, Dreifuss FE, ed. *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press; 1987:687-91.
42. Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology* 2000;55:230-5.
43. Nobili L, Cardinale F, Magliola U, et al. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia* 2009.
44. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18:763-6.
45. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:42-9.
46. Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:32-50.
47. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S9-S18.

48. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, eds. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester,IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
49. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995;118 (Pt 1):61-73.
50. Nobili L, Francione S, Mai R, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 2007;130:561-73.
51. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006;47:755-65.
52. Quigg M, Straume M. Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic versus nonlimbic brain location. *Ann Neurol* 2000;48:117-20.
53. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56:1453-9.
54. Unnwongse K, Wehner T, Foldvary-Schaefer N. Selecting Patients for Epilepsy Surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010.
55. Mendez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:106-27.
56. Nunes ML. Avaliação da Relação entre Sono e Epilepsia com Enfoque Especial na Infância:Aspectos Clínicos e Neurobiológicos. *Journal of Epilepsy and clinical neurophysiology* 2004;10:7.
57. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:317-24.
58. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010;121:665-71.
59. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73-81.
60. Dalla Bernardina B, Pajno-Ferrara F, Beghini G. Proceedings: Rolandic spike activation during sleep in children with and without epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:537.
61. Bruni O, Novelli L, Miano S, Parrino L, Terzano MG, Ferri R. Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. *Sleep Med* 2010;11:628-36.
62. Mai R, Sartori I, Francione S, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset? *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 3:s220-4.
63. Nobili L, Cossu M, Mai R, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology* 2004;62:482-5.

64. Chassoux F, Devaux B, Landre E, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000;123 (Pt 8):1733-51.
65. Widdess-Walsh P, Jeha L, Nair D, Kotagal P, Bingaman W, Najm I. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. *Neurology* 2007;69:660-7.
66. Francione S, Nobili L, Cardinale F, Citterio A, Galli C, Tassi L. Intra-lesional stereo-EEG activity in Taylor 's focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2003;5 Suppl 2:S105-14.
67. Terzaghi M, Sartori I, Mai R, et al. Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE. *Epilepsia* 2008;49:670-6.
68. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004;123:299-336.
69. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5053-7.
70. Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, Filati-Roso C. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res* 1991;10:166-73.
71. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.
72. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev* 2000;4:101-23.
73. Bazil CW. Sleep-related epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:167-72.
74. Placidi F, Diomedi M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000;54:S25-32.
75. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998;39:150-7.
76. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1992;33:317-26.
77. De Haas S, de Weerd A, Otte A. Epidemiology of sleep disturbance in patients with partial seizures. Paper presented at:5th European Congress on Epileptology (ECE) 2002:6-10.
78. de Weerd A, de Haas S, Otte A, et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia* 2004;45:1397-404.

79. Gann H, Riemann D, Hohagen F, Muller WE, Berger M. The influence of carbamazepine on sleep-EEG and the clonidine test in healthy subjects: results of a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1994;35:893-6.
80. Gigli GL, Placidi F, Diomedi M, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997;38:696-701.
81. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003;4:51-5.
82. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000;54:S16-24.
83. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 2:S39-45.
84. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-45.
85. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001;2:537-53.
86. Ferri R, Rundo F, Bruni O, Terzano MG, Stam CJ. Regional scalp EEG slow-wave synchronization during sleep cyclic alternating pattern A1 subtypes. *Neurosci Lett* 2006;404:352-7.
87. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:439-50.
88. Ferri R, Bruni O, Miano S, et al. The time structure of the cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep* 2006;29:693-9.
89. Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiol Clin* 1998;28:461-75.
90. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S. Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 1991;32:616-28.
91. Arico D, Drago V, Foster PS, Heilman KM, Williamson J, Ferri R. Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Med* 2010;11:791-8.
92. Geiger A, Achermann P, Jenni OG. Sleep, intelligence and cognition in a developmental context: differentiation between traits and state-dependent aspects. *Prog Brain Res* 2010;185:167-79.
93. Geiger A, Huber R, Kurth S, Ringli M, Jenni OG, Achermann P. The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep* 2011; 34:181-9.
94. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001;294:1052-7.

95. Tucker MA, Tang SX, Uzoh A, Morgan A, Stickgold R. To sleep, to strive, or both: how best to optimize memory. *PLoS One* 2011;6:e21737.
96. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006;8:504-15.
97. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1557-65.
98. Berger-Sweeney J, Hohmann CF. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities. *Behav Brain Res* 1997;86:121-42.
99. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:34-9.
100. O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:813-23.
101. Billard-Daudu C. Language and learning disorders in epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep. *Epileptic Disord* 2001;3 Spec No 2:SI77-85.
102. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:40-3.
103. Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:805-10.
104. Miano S, PiaVilla M, Blanco D, et al. Development of NREM sleep instability-continuity (cyclic alternating pattern) in healthy term infants aged 1 to 4 months. *Sleep* 2009;32:83-90.
105. Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: J EJ, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993:609-21.
106. Batista BH, Nunes ML. Validação para língua portuguesa de duas escalas para avaliação de hábitos e qualidade de sono em crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12:5.
107. Hayes MJ, Parker KG, Sallinen B, Davare AA. Bedsharing, temperament, and sleep disturbance in early childhood. *Sleep* 2001;24:657-62.
108. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
109. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Valmier J, Cadilhac J. Organization of sleep in recent temporal lobe epilepsy before and after treatment with carbamazepine. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:462-7.
110. Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, Curatolo P. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain Dev* 1995;17:52-6.

111. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002;25:899-904.
112. Tyvaert L, Hawco C, Kobayashi E, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study. *Brain* 2008;131:2042-60.
113. Varotto G, Franceschetti S, Spreafico R, Tassi L, Panzica F. Partial Directed Coherence estimated on Stereo-EEG signals in patients with Taylor's type focal cortical dysplasia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010:4646-9.
114. Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:916-23.
115. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15:623-42.
116. Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. Modulation of sleep interictal epileptiform discharges in partial epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol* 1999;110:839-45.
117. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev* 2006;10:267-85.
118. Halasz P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004;13:1-23.
119. Lopes MC, Rosa A, Roizenblatt S, et al. Cyclic alternating pattern in peripubertal children. *Sleep* 2005;28:215-9.
120. Gigli GL, Valente M. Sleep and EEG interictal epileptiform abnormalities in partial epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S60-4.
121. Gigli GL, Calia E, Marciani MG, et al. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:799-804.
122. Parrino L, Smerieri A, Rossi M, Terzano MG. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep* 2001;24:881-5.
123. Ferini-Strambi L, Ortelli P, Castronovo V, Cappa S. Increased periodic arousal fluctuations during non-REM sleep are associated to superior memory. *Brain Res Bull* 2004;63:439-42.
124. Miano S, Bruni O, Arico D, Elia M, Ferri R. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. *Neurol Sci* 2010;31:575-83.
125. Miano S, Bruni O, Elia M, et al. Sleep phenotypes of intellectual disability: a polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1242-7.

126. Ferri R, Huber R, Arico D, et al. The slow-wave components of the cyclic alternating pattern (CAP) have a role in sleep-related learning processes. *Neurosci Lett* 2008;432:228-31.
127. Ferri R, Bruni O, Miano S, Terzano MG. Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med* 2005;6:29-36.
128. Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 2006;444:610-3.
129. Bruni O, Ferri R, Vittori E, et al. Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep* 2007;30:1577-85.
130. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-52.
131. Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics* 2001;107:E60.
132. Batista BH, Nunes ML. Evaluation of sleep habits in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11:60-4.
133. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedi M, Gigli GL. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S115-9.
134. Montenegro MA, Cendes F, Noronha AL, et al. Efficacy of clobazam as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:539-42.
135. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009.
136. Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008;7:514-24.
137. Schmitt B, Martin F, Critelli H, Molinari L, Jenni OG. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1860-7.
138. Yang JD, Elphick M, Sharpley AL, Cowen PJ. Effects of carbamazepine on sleep in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1989;26:324-8.
139. Declerck AC, Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:153-63.
140. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, et al. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep* 1995;18:463-9.
141. Marzec ML, Selwa LM, Malow BA. Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. *Sleep Med* 2005;6:277-80.
142. Selwa LM, Marzec ML, Chervin RD, et al. Sleep staging and respiratory events in refractory epilepsy patients: Is there a first night effect? *Epilepsia* 2008;49:2063-8.

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

Título do Projeto: "Avaliação da arquitetura e qualidade do sono em crianças com epilepsia refratária"

Pesquisadora responsável: Dra Magda Lahorgue Nunes

Aluna: Dra, Alessandra Marques Pereira

**Endereço: Hospital São Lucas da PUCRS
Av, Ipiranga, 6690
Porto Alegre**

**Telefone: (51) 3320 3318
9823-8030**

Você e seu filho(a) estão sendo convidados a participar de um estudo envolvendo 31 pacientes (entre 6 meses e 17 anos de idade) que apresentam epilepsia de difícil controle secundária à alguma lesão ou não. Crises epilépticas podem ser frequentes durante o sono e tanto as crises quanto as descargas epileptogênicas podem alterar o sono normal, levando a um ciclo de privação de sono e aumento global na frequência das crises. Além disso, é bem conhecido que a frequência de crises e de descargas em crianças com epilepsia lesional afeta negativamente o desenvolvimento neurológico e cognitivo e uma melhor compreensão das relações entre alterações de sono, frequência de crises, tipo de lesão responsável pela epilepsia e impacto na cognição e no comportamento pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento destes pacientes.

Antes de assinar este termo é importante que você saiba que:

1. A participação é voluntária e não envolve qualquer tipo de gratificação
2. Se você não quiser participar, isto não afetará o acompanhamento e tratamento do seu (sua) filho(a),

3. Você deve ler cuidadosamente as informações e somente deverá assinar este documento após o esclarecimento de todas as suas dúvidas pelo seu médico
4. Você deve manter uma via assinada deste formulário com você
5. Você pode desistir do estudo a qualquer momento, sem que isto afete os cuidados médicos que seu(sua) filho(a) vinham recebendo até então,
6. É garantido o sigilo das informações aqui obtidas,

Proposta e finalidade do estudo

Estudar as relações entre alterações do sono, fenômenos epiléticos relacionados ao sono e alterações cognitivas e comportamentais em crianças e adolescentes com epilepsia lesional identificada na RNM.

Procedimentos

A participação do seu (sua) filho(a) no estudo consiste em:

1. video-EEG de 24 horas, incluindo o registro polissonográfico de uma noite inteira
2. aplicação de escalas de qualidade de sono e sonolência diurna
3. avaliação cognitiva através de escalas conforme a faixa etária, aplicadas por neuropsicóloga com experiência na área

Declaro que li as informações acima descritas e tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas questões foram respondidas, Fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de forma clara e detalhada, Recebi informações a respeito do exame a ser realizado e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. A dra. Alessandra certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como seu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação face a estas informações.

Fui informado(a) que, caso existam, danos a saúde do meu (minha) filho(a) causados diretamente pela pesquisa, ele (a) terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei, Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso eu tenha novas perguntas sobre este estudo, posso entrar em contato com a Dra, Magda (pesquisadora responsável) ou com a dra. Alessandra pelos telefones acima descritos ou através do Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS pelo telefone 3320 3345.

Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data

Nome do representante legal e grau de parentesco

Assinatura do representante legal

Data

Nome do investigador

Assinatura do investigador

Data

Anexo B – Inventário dos Hábitos de Sono para Crianças Pré-Escolares

INVENTÁRIO DOS HÁBITOS DE SONO PARA CRIANÇAS PRÉ-ESCOLARES

Rotina da hora de ir para cama

- Segue uma rotina da hora de ir para cama
- É colocado na cama por um ou ambos os pais
- Adormece sozinho
- Adormece na sua própria cama
- Adormece antes de ser colocado na cama

Ritmicidade

- Conserva uma rotina da hora de ir para cama
- Acorda pela manhã em horário regular
- Faz cochilo após o almoço
- Acorda durante a noite
- Leva mais de 30 minutos para dormir novamente
- Dorme na própria cama toda a noite

Problemas de Separação

- Traz um objeto de segurança/transicional para a cama
 - Expressa medo do escuro após ser colocado na cama pela noite
 - Acorda angustiado por sonho ou temor
 - Necessita de luz acesa enquanto dorme
 - Chama pelos pais durante a noite
 - Vai para a cama dos pais durante a noite
-

Anexo C – Questionário sobre Comportamento do Sono para crianças com idade superior a 7 anos

QUESTIONÁRIO SOBRE O COMPORTAMENTO DO SONO

Responda com uma das alternativas abaixo o que ocorre rotineiramente com o seu filho.

1 – Nunca	3 – Algumas vezes	5 – Sempre
2 – Poucas vezes	4 – Frequentemente	

	Seu filho:	1	2	3	4	5
1	Vai para cama disposto					
2	Adormece sozinho					
3	Adormece na sua própria cama					
4	Adormece na cama dos pais					
5	Acorda 1 a 2 vezes por noite					
6	Acorda 3 a 4 vezes por noite					
7	Permanece acordado por menos de 30 minutos					
8	Permanece acordado por mais de 30 minutos					
9	Adormece novamente na presença dos pais					
10	Após acordar durante a noite vai para a cama dos pais					
11	Acorda para comer					
12	Movimenta-se muito enquanto dorme					
13	Sua muito enquanto dorme					
14	Divide o quarto com os pais (mesmo tendo outro lugar para dormir)					
15	Dorme na cama dos pais					
16	Contraí-se muito durante o sono ou enquanto tenta dormir					
17	Acorda confuso ou desorientado					
18	Fala dormindo					
19	Caminha dormindo					
20	Range os dentes dormindo					
21	Urina na cama					
22	Acorda gritando e aterrorizado					
23	Tem pesadelos					
24	Ronca enquanto dorme					
25	Pela manhã acorda repousado e com bom humor					
26	Fica sonolento enquanto sentado e/ou estudando					
27	Fica sonolento enquanto assiste televisão					
28	Fica sonolento enquanto está sentado e conversando com alguém					
29	Adormece na escola					

Anexo D – Escala de Engel para frequência de crises

-
0. Sem crises, sem medicação antiepiléptica
 1. Sem crises, ainda não foi retirada a medicação antiepiléptica
 2. Sem crises, necessitando de medicação antiepiléptica
 3. Com crises parciais simples (*não incapacitantes*)
 4. Com crises noturnas, exclusivamente
 5. 1 a 3 crises por ano
 6. 4 a 11 crises por ano
 7. 1 a 3 crises por mês
 8. 1 a 6 crises por semana
 9. 1 a 3 crises por dia
 10. 4 a 10 crises por dia
 11. Mais de 10 crises por dia, mas não sendo *status epilepticus*
 12. *Status epilepticus*, se não for mantido em coma barbitúrico
-

Fonte: Engel Jr J. ¹⁰⁵,1993.

Anexo E – Escala do Quociente de Inteligência

Classificação	QI
Muito Superior	≥ 130
Superior	120-129
Médio Superior	110-119
Médio	90-109
Médio Inferior	80-89
Inferior	70-79
Deficiente	<69
Retardo Mental Leve	<i>50-55 a aproximadamente 70</i>
Retardo Mental Moderado	<i>35-40 a 50-55</i>
Retardo Mental Severo	<i>20-25 a 35-40</i>
Retardo Mental Profundo	<i><20-25</i>
Retardo Mental, gravidade inespecificada	pode ser usado quando existe uma forte suposição de Retardo Mental, mas a inteligência não pode ser testada por métodos convencionais (por ex., em indivíduos com demasiado prejuízo ou não-cooperativos, ou em bebês)

Fonte: DSM-IV

Anexo F – Artigo de Revisão publicado no Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology

Review Article

Journal of
Epilepsy and
Clinical
Neurophysiology

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(1):10-16

Avaliação da arquitetura do sono em crianças com epilepsia refratária

Alessandra M. Pereira^a, Carolina Kaemmerer^b, Andre Palmini^c, Magda L. Nunes^c

Faculdade de Medicina – HSL-PUCRS

RESUMO

Introdução: Há um interesse crescente nas relações entre sono e epilepsia incentivado pela compreensão de que existem interações potencialmente relevantes nas duas direções. Embora o papel do sono na hipersincronização e a crescente preocupação na geração de crises sejam bem conhecidos, o grau no qual o sono pode facilitar ou induzir a um fenômeno epileptogênico, nas epilepsias lesionais, permanece indefinido. As epilepsias lesionais parecem apresentar um mecanismo particular de epileptogenicidade e o esclarecimento do papel da macro e microarquitetura do sono pode auxiliar na antecipação e monitorização de fenômenos epiléticos relacionados ao sono, conforme a etiologia da epilepsia. **Objetivo:** revisar e discutir as relações entre sono e epilepsia na infância e adolescência relacionando as alterações estruturais do sono à etiologia da epilepsia. **Métodos:** revisão bibliográfica utilizando o banco de dados Medline, abrangendo os estudos publicados nos últimos quinze anos, com as palavras-chave (unitermos) sono e epilepsia. **Conclusões:** epilepsia refratária durante a infância parece influenciar a organização do sono principalmente naqueles pacientes com etiologia lesional. A definição do tipo de epilepsia pode ser importante na antecipação dos distúrbios de sono nesta população.

Unitermos: sono, epilepsia, displasia cortical, padrão cíclico alternante.

ABSTRACT

Evaluation of sleep architecture in children with refractory epilepsy

Introduction: There has been a growing interest in the relations between sleep and epilepsy, kindled by the realization that there are many potentially relevant two-way interactions. Even though the hyper-synchronizing role of sleep and its attending increase in the probability of seizure generation are well known, the degree to which sleep may facilitate or induce epileptogenic phenomena in lesional epilepsies remains unclear. The lesional epilepsies seems to have intrinsic epileptogenic properties and the knowledge about sleep macro and microarchitecture could help clinician to anticipate and monitor sleep-related epileptic phenomena according to the etiology of the epilepsy **Objective:** Discuss the relationship between sleep and epilepsy in childhood and adolescence. **Methods:** Literature review in journals indexed through Medline, from the last 15 years. **Conclusion:** Refractory epilepsy during childhood influences sleep organization mainly in patients with lesional etiology. The definition of the type of epilepsy is important to anticipate sleep disorders in this population.

Keywords: sleep, epilepsy, cortical dysplasia, cyclic alternating pattern.

^a Aluna do doutorado em Neurociências da Faculdade de Medicina da PUCRS.

^b Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da PUCRS.

^c Professor Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Received Mar. 01, 2011; accepted Mar. 25, 2011.

INTRODUÇÃO

EPILEPSIA NA INFÂNCIA

Crises epiléticas são eventos prevalentes na faixa etária pediátrica e 6% das crianças irão apresentar, pelo menos, uma crise epilética.¹ O espectro das epilepsias, na infância, deve ser considerado a partir de uma perspectiva multiaxial, na qual a etiologia, as manifestações clínicas associadas, o impacto no desenvolvimento e o grau de controle das crises com drogas antiepiléticas interagem de forma complexa.^{2,3} Ao longo do eixo etiológico, as epilepsias podem ser classificadas em três grupos, conforme o mais recente relatório da Liga Internacional Contra a Epilepsia:^{2,3}

- a) genético: quando as crises são resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido e são o sintoma principal do distúrbio, como por exemplo, Ausência Típica da Infância, Epilepsia Noturna Autossômica Dominante do Lobo Frontal e Síndrome de Dravet.
- b) Estrutural ou Metabólico: este grupo pode ser subdividido em lesões pré, peri ou pós-natais, incluindo lesões vasculares, inflamatórias, hipóxico-isquêmicas, traumáticas, neoplásicas ou do desenvolvimento (malformações do desenvolvimento cortical).
- c) Desconhecido: significa que a causa ainda não foi reconhecida. Exemplos incluem as Crises Parciais Migratórias da infância e Epilepsia Mioclônica da infância, bem como as síndromes eletro-clínicas tradicionalmente idiopáticas como Epilepsia Rolândica Benigna e as Epilepsias Occipitais Benignas da infância.

Ainda que se acredite que o grau de controle das crises com medicamentos seja variável dentro de uma mesma síndrome, muitos estudos estabeleceram que a presença de uma lesão estrutural, identificada na neuroimagem, tende a estar associada a epilepsias mais graves e refratariedade ao tratamento.^{2,4} Em particular, o grupo de malformações do desenvolvimento cortical tem gerado interesse como uma das formas mais comuns de epilepsia lesional na infância, frequentemente associada a crises refratárias e passível de tratamento cirúrgico em muitos pacientes,^{5,7} sendo que os avanços em neuroimagem e genética molecular têm permitido um diagnóstico mais precoce e uma melhor compreensão das patologias envolvidas. A lista destas patologias compreende as seguintes categorias: malformações causadas por proliferação anormal de neurônios e glia (hemimegalencefalia, displasia cortical focal), malformações causadas por migração neuronal anormal (heterotopias, lisencefalia) e malformações causadas a partir de uma organização cortical anormal (polimicrogiria, displasia cortical focal sem células em balão).⁸

As anormalidades displásicas exibem mecanismos de epileptogenicidade intrínseca e desde a descrição original de Palmini,⁹ uma série de relatos com diferentes métodos de registro intracranial confirmaram que as lesões corticais displásicas apresentam ritmo refinado com descargas epileptogênicas pseudoperiódicas contínuas ou quase contínuas com interferência variável, mas significativa, sobre o desenvolvimento.^{6,9-11} A displasia cortical focal (DCF) deve ser classificada, histopatologicamente, incluindo um espectro de anormalidades arquiteturais e celulares nas quais algumas formas apresentam perda da laminação cortical (tipo I DCF) e outras apresentam, além disso, neurônios displásicos e células em balão (tipo II DCF).¹² Estas duas formas foram melhor caracterizadas do ponto de vista clínico, neuropsicológico e especialmente de imagem, permitindo, frequentemente, uma antecipação diagnóstica *in vivo* das anormalidades histológicas.¹³

No outro extremo estão as epilepsias causadas por lesões não desenvolvimentais. A lista de lesões epileptogênicas não desenvolvimentais é extensa e as mais comuns são a ulegria atrófica ou cicatriz porencefálica, resultantes de insulto hipóxico-isquêmico prévio, esclerose temporal mesial, tumores não-desenvolvimentais e lesões vasculares, incluindo Síndrome de Sturge Weber, além de lesões resultantes de infecções congênicas ou adquiridas.¹⁴

Na faixa etária pediátrica, os distúrbios do sono são alterações tão comuns quanto a epilepsia e as comorbidades mais frequentes incluem sonambulismo, terror noturno, despertar confusional, pernas inquietas e sonolência diurna excessiva.^{15,16} Os efeitos do sono sobre o controle das crises e os efeitos das crises epiléticas na arquitetura do sono têm sido estudados por diversos autores e serão revisados neste artigo.

FISIOPATOLOGIA E DEFINIÇÕES: SONO E EPILEPSIA

As relações entre sono e epileptogênese podem ser explicadas por vários mecanismos, incluindo (a) sincronização neuronal no sono NREM, facilitando a propagação de descargas ictais e interictais, (b) hiper-excitabilidade neuronal durante o sono associada a uma diminuição dos mecanismos inibitórios, (c) dessincronização do sono REM reduzindo a transmissão interhemisférica através do corpo caloso e, conseqüentemente, a propagação de descargas e (d) redução do tônus muscular durante o sono REM inibindo as manifestações motoras das crises.¹⁷⁻¹⁹

A Academia Americana de Medicina do Sono criou o termo epilepsia relacionada ao sono (*sleep-related epilepsy-SRE*) para designar aquelas epilepsias, nas quais, mais de 70% das crises ocorrem durante o sono²⁰ tendo sido o resultado de uma série de descrições de síndromes epiléticas claramente relacionadas ao sono, iniciada pela

descrição da epilepsia de lobo frontal noturna autossômica dominante.²¹ Desde este relato, vários tipos de epilepsias têm sido descritos com origem cortical e etiologias variáveis, as quais se apresentam com crises, exclusiva ou predominantemente, durante o sono.^{22,23} Uma série de publicações voltou-se para este ponto sugerindo que alguns tipos de malformações do desenvolvimento cortical, mais especificamente displasia cortical focal tipo II, conforme classificação de Palmirini e colaboradores,¹² estão mais associadas a anormalidades epiléticas relacionadas ao sono, não somente em função da refratariedade das crises, como também pela presença dos surtos curtos recorrentes pseudoperiodicamente organizados ocorrendo durante o sono de ondas lentas.^{24,25}

Esta é uma área ainda incipiente e grupos diferentes relataram resultados diferentes, em consequência à inclusão de casos não homogêneos e provavelmente a questões metodológicas envolvidas. O fato é que a distribuição das descargas epiléticas e a atividade epileptiforme durante vigília e nos diferentes estágios do sono variam conforme as diferentes síndromes epiléticas e localização do foco epileptogênico. Quigg e Straume observaram que, em um paciente com dois focos distintos, por exemplo, quando as crises tinham origem temporal ocorriam mais durante a vigília, enquanto as crises originárias do lobo parietal surgiam no sono.²⁶ Em contraste, Herman et al analisaram mais de 600 crises em 133 pacientes e, embora, tenham confirmado que as crises de lobo frontal são mais prevalentes durante o sono, demonstraram, também, que as crises temporais tinham uma distribuição intermitente enquanto as crises parietais predominavam durante a vigília.²⁷

Há um interesse crescente nas relações entre sono e epilepsia, incentivado pela compreensão de que existem interações potencialmente relevantes nas duas direções.²⁸ Crises epiléticas são frequentes durante o sono e tanto as crises quanto as descargas epileptogênicas, podem alterar a arquitetura do sono e alimentar um ciclo deletério de privação de sono, levando a um aumento global na frequência das crises. Além disso, um número considerável de drogas anti-epiléticas pode contribuir para as alterações de sono de modo benéfico ou prejudicial, independente de seu efeito anticonvulsivante. Uma arquitetura alterada, portanto, diminui a qualidade de sono e pode interferir, negativamente, na frequência e no controle das crises.^{29,30}

Apesar do surgimento de diversas novas drogas na última década, aproximadamente, 20 a 30% dos pacientes apresentam epilepsia refratária ao tratamento clínico, estando a maioria dos pacientes no grupo de faixa etária pediátrica.³¹ A compreensão de fatores relacionados, principalmente o sono que modula a expressão das crises, pode auxiliar na compreensão e no tratamento das diferentes síndromes epiléticas na infância, incluindo as de difícil tratamento. O sono parece afetar principalmente as crises

generalizadas (primárias ou secundariamente generalizadas) aumentando a frequência, duração e taxa de generalização inclusive nas epilepsias de início parcial.^{27,32}

Uma das teorias que procura explicar os mecanismos das crises epilepticas generalizadas é a que leva em consideração o circuito tálamo-cortical, conhecida como teoria centroencefálica. Os neurônios talâmicos ao disparar de modo tônico promovem estado de alerta e dessincronização do EEG e ao disparar de modo oscilatório levam à redução da transmissão tronco encefálico-córtex alterando, dessa forma, o nível de vigília e originando atividade rítmica do tipo fusos do sono.^{33,34} No caso das epilepsias sintomáticas (secundárias a lesão) a relação sono-epilepsia permanece indefinida e o mecanismo fisiopatogênico é diverso. Nestes casos, a alteração na arquitetura do sono caracteriza-se por aumento na fragmentação e elevada percentagem de despertares com redução do sono de ondas lentas e do sono REM.^{35,36}

A ação do sono, em síndromes específicas, como ativador de descargas e crises, é bem conhecida. Na Epilepsia Rolândica Benigna com descargas centro-temporais, as crises ocorrem, predominantemente, durante o sono noturno em 75% das crianças afetadas e, com frequência, isso acontece logo após a criança adormecer ou próximo ao despertar.^{35,37} O curso desta síndrome é benigno com desaparecimento das crises próximo à puberdade e normalização do eletroencefalograma. Apesar das descargas estarem presentes durante o sono NREM elas não estão, aparentemente, associadas a interrupção do sono e a arquitetura do sono está preservada, do ponto de vista de macroarquitetura.^{32,37} A microarquitetura, por outro lado, evidencia anormalidades como redução na taxa do padrão cíclico alternante, principalmente durante o estágio 2, índice A1 reduzido durante estágios 1 e 2 e aumento da percentagem de A3 o que pode significar uma piora na qualidade de sono destas crianças.³⁵

MACROESTRUTURA DO SONO EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA

O sono é regulado por quatro fatores básicos: ritmos circadianos, processos homeostáticos, ritmos ultradianos e parâmetros de microestrutura.³⁸ Em 1968, um comitê liderado por Rechtschaffen e Kales estabeleceu as regras para avaliação do sono em adultos normais.³⁹ A magnitude e distribuição dos parâmetros do sono refletem sua macroestrutura a qual pode ser afetada por diversos fatores endógenos e exógenos.⁴⁰

Pacientes com epilepsia geralmente têm anormalidades na macroestrutura do sono, tais como aumento na latência de início de sono, aumento do número e da duração de despertares noturnos, redução da eficiência do sono, complexos k e fusos do sono reduzidos ou anormais, sono

REM reduzido ou fragmentado e aumento nas trocas de estágios do sono.^{28,41} Tanto a gravidade da síndrome como o uso crônico de drogas antiepilépticas podem causar desorganização do sono noturno.⁴² Além disso, alterações na arquitetura do sono podem ocorrer em consequência de crises recentes, em pacientes com epilepsia.¹⁸ Anormalidades do sono são mais comuns em pacientes com epilepsia generalizada do que naqueles com crises parciais simples ou complexas e crises refratárias estão mais relacionadas a anormalidades do sono que crises infrequentes.^{29,43} Em um estudo multicêntrico (Paris, Porto Alegre, Troina/Itália) a arquitetura do sono foi analisada em crianças com epilepsia parcial e, quando comparadas ao grupo controle, estes pacientes apresentavam redução do tempo total de sono, redução na percentagem de estágio II com aumento dos estágios III-IV, redução do sono REM e aumento da latência para REM.¹⁶

MICROESTRUTURA DO SONO E EPILEPSIAS

Uma vez que o sono NREM tenha iniciado, a partir da combinação de fatores homeostáticos e circadianos, ocorre a inibição progressiva do sistema despertar-vigília acompanhada pela fragmentação do ritmo alfa. A progressão para atividades mais lentas leva ao aumento dos ritmos oscilatórios, como as oscilações lentas (<1Hz) e que são a base para o surgimento das ondas lentas (1-4Hz) do sono NREM profundo. Os complexos K e as ondas delta hipersincronizadas são as manifestações eletroencefalográficas mais relevantes do ritmo lento.⁴⁰ O complexo K é considerado uma expressão elementar de despertar durante o sono, representando um marcador do sono NREM, principalmente do estágio 2. O sono NREM, porém, é também caracterizado por outras oscilações com menos de 1 Hz e estudos demonstraram que a medida que mais ondas deltas aparecem no EEG sinalizando o início do estágio 4, oscilações mais lentas (0.05 Hz) se sobrepõem às oscilações regulares.³⁸ Estas oscilações muito lentas são conhecidas como padrão cíclico alternante, cuja sigla em inglês é CAP (*cyclic alternating pattern*).^{40,44} O CAP é um fenômeno eletroencefalográfico organizado em sequências que ocupam uma grande porção do sono NREM e são constituídas por padrões transitórios e repetitivos com duração de 8-15 segundos (fase A), separados por intervalos de 15-20 segundos (fase B) acompanhados por um nível intermediário de repouso (NCAP). A fase A é considerada excitatória ou de promoção, enquanto a fase B é identificada como inibitória e durante o CAP os ritmos intercalam-se entre uma fase e outra³⁹ com cada condição exercendo uma influência moduladora específica sobre os eventos epiléticos ocorridos durante o sono NREM.^{45,46}

Uma demonstração interessante dos possíveis mecanismos da dupla interação entre anormalidades epi-

leptogênicas e alterações do sono foi relatada por Terzano e colaboradores analisando eventos motores em pacientes com epilepsia do lobo frontal noturna. Os autores demonstraram que descargas epileptogênicas agrupavam-se durante os períodos de despertar (padrão alternante cíclico tipo A) no sono NREM e facilitavam a ocorrência de atividade motora através de um mecanismo desinibitório. Além disso, demonstraram um aumento nos despertares intra sono, facilitando, portanto, a atividade anormal.⁴⁷ Uma relação similar foi estabelecida entre padrão cíclico alternante (CAP) e geração de crises.^{47,48}

EPILEPSIA DESENVOLVIMENTAL E SONO

O interesse pelas lesões do desenvolvimento, especialmente as malformações corticais, aumentou nas últimas décadas incentivado pelos avanços em neuroimagem e em biologia molecular, tornando o eixo etiológico mais evidente e sugerindo que ao invés da (ou em adição a) topografia, a etiologia pode estar relacionada à probabilidade de ocorrência de epilepsia relacionada ao sono.^{23,24,49}

Muitas anormalidades estruturais foram reconhecidas e classificadas e as malformações do desenvolvimento cortical são as que mais se relacionam a crises epiléticas. Elas diferem de outras anormalidades estruturais por possuírem diferentes graus de excitabilidade cortical e potencial para gerar crises clínicas associadas à disfunção motora e cognitiva.⁵⁰ Em alguns tipos de displasia cortical focal, por exemplo, crises relacionadas ao sono parecem refletir a modificação do padrão da atividade epilética observada durante o sono. Na displasia tipo II, a atividade interictal durante o sono de ondas lentas está organizada em pequenos surtos pseudoperiódicos e recorrentes de descargas rápidas que podem difundir-se ao longo de áreas não lesionais desencadeando crises.^{25,51,52} Isto está de acordo com dados experimentais, sugerindo que oscilações sincronizadas do sono apresentam propriedade epileptogênicas ativas^{34,53} e que as oscilações lentas, relacionadas ao sono, podem ser fortemente sincronizadas com descargas epiléticas periódicas e facilitar a ocorrência de crises epiléticas.^{52,54} Este fenômeno epilético, relacionado ou facilitado pelo sono, pode ser particularmente relevante na displasia cortical focal, na qual uma das características neuroquímicas é a anormalidade no circuito local inibitório dos interneurônios gabaérgicos que pode facilitar a transformação de oscilações fisiológicas, relacionadas ao sono, em descargas epiléticas.^{53,55}

A polimicrogiria constitui um grupo de doenças com uma característica comum: a presença de córtex irregular devido a giro pequeno e supranumerário com laminação anormal. Mais de 87% dos pacientes com polimicrogiria apresentam epilepsia^{26,57} e assim como na displasia cortical, a polimicrogiria parece possuir um mecanismo de epileptogenicidade intrínseca.⁵⁷

A heterotopia periventricular, por sua vez, caracteriza-se por massas nodulares de substância cinzenta contendo neurônios e glia com laminação rudimentar e desorganizada.^{50,58} Apesar de muitos pacientes apresentarem inteligência normal, ela está associada a epilepsia farmacoresistente em 80 a 90% dos casos.⁵⁹ As descargas parecem ser o resultado de interações complexas entre a heterotopia e o neocórtex e estudos utilizando EEG intracranial demonstraram que a substância cinzenta heterotópica é capaz de gerar atividade elétrica usualmente sincronizada mas também independente do córtex adjacente.^{13,59,60}

Embora os mecanismos exatos pelos quais as crises causem alterações na arquitetura do sono não sejam totalmente compreendidos é provável que desequilíbrios neuropatológicos, como os encontrados nas malformações corticais, como perda ou desorganização celular, sejam a base para os transtornos do sono associados à epilepsia.⁶¹

SONO, EPILEPSIA E ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Nos últimos anos descobertas científicas têm validado o papel do sono nos processos cognitivos, como a formação de *insights*, consolidação da memória e outras funções de aprendizagem.⁶² Quando o tema das relações entre epilepsia e distúrbios do sono é aventado, chama a atenção o fato de que, embora as duas condições estejam – isoladamente – associadas a alterações cognitivas e comportamentais em crianças e adolescentes, poucos estudos têm buscado integrar características de ambas na gênese e na caracterização clínica destas alterações.

Alterações cognitivas e comportamentais constituem um denominador comum interessante nas relações entre epilepsia e distúrbios do sono, que merecem um estudo mais detalhado.^{15,63,64} Como grupo, as crianças com epilepsia apresentam um rendimento menor na escola, quando comparadas a crianças sem epilepsia, e além disso, os problemas comportamentais estão presentes em maior número.⁶⁵ Não se sabe se alterações do sono associadas a etiologias específicas de epilepsia levam a um comprometimento cognitivo ou a alterações comportamentais distintas.⁶⁶ Sabe-se, por exemplo, que alterações neuropsicológicas são comuns em crianças e adolescentes com malformações do desenvolvimento cortical e que a doença de base, portanto, pode exercer um efeito negativo sobre a função cognitiva.⁶⁵ Não existem dados informando até que ponto alterações cognitivas e comportamentais encontradas podem ser mediadas ou modificadas por distúrbios na arquitetura do sono, associadas a determinadas etiologias.^{6,67} Dados clínicos e observacionais sugerem que um sono comprometido pode resultar em déficits neuropsicológicos mesmo nas crianças com crises epiléticas de início recente ou naquelas que

estão livres de crises^{64,65} e este fato deve ser priorizado durante o atendimento destas crianças. Além da dificuldade de aprendizado e déficit cognitivo, as crianças com epilepsia e alterações do sono costumam apresentar comportamento hiperativo e desatenção durante o dia.^{63,64,68}

As causas para o comprometimento cognitivo não são completamente conhecidas e uma possibilidade é a de que as anormalidades interictais do eletroencefalograma possam contribuir para este comprometimento. Isto foi melhor demonstrado nas síndromes com descargas contínuas durante o sono (sono NREM) nas quais nem todas as crianças apresentam crises epiléticas clinicamente detectadas mas apresentam algum grau de déficit cognitivo ou alteração comportamental.^{64,65,69} As descargas interictais parecem estar envolvidas nos processos de formação de memória, durante o sono REM, e sua consolidação, durante o sono de ondas lentas.⁶² As modificações, portanto, provocadas pelas descargas na arquitetura do sono são capazes de alterar o aprendizado, memória e comportamento e nas crianças com epilepsia parcial refratária ocorrem alterações exatamente nos sonos REM e de ondas lentas que se encontram reduzidos ou fragmentados.¹⁶

Mesmo nas condições consideradas benignas, como a epilepsia benigna com descargas centro-temporais, as descargas interictais também apresentam um efeito significativo na cognição^{33,37,69} e a partir disso, é razoável supor que se descargas isoladas são capazes de induzir a um prejuízo cognitivo, descargas generalizadas, persistentes ou crises de difícil controle possam ter um efeito ainda maior sobre o processo de aprendizado e cognição. Acredita-se que tanto a localização do evento inicial quanto às áreas de propagação possam determinar as alterações comportamentais que irão ocorrer.⁶⁵

CONCLUSÕES

Embora o papel do sono na hipersincronização e a crescente preocupação na geração de crises sejam conhecidos, o grau no qual o sono pode facilitar ou induzir a um fenômeno epileptogênico, nas epilepsias lesionais, permanece indefinido. Além disso, pelo fato da arquitetura do sono estar frequentemente alterada nos pacientes com epilepsia é possível que tais alterações possam ser, por um lado, mais graves em tipos particulares de epilepsias lesionais e, por outro lado, ser particularmente prejudiciais em termos de impacto cognitivo e comportamental para crianças e adolescentes com tipos específicos de lesões epileptogênicas.^{16,23,64,67}

A frequência de crises e de descargas em crianças com epilepsia lesional afeta negativamente o desenvolvimento neurológico e cognitivo.^{63,64,67} Uma compreensão formal, porém, das relações entre alterações de sono, frequência de crises, tipo de lesão responsável pela epilepsia e impacto na

cognição e no comportamento, pode auxiliar no diagnóstico e no tratamento destes pacientes. O esclarecimento destas relações possibilita a antecipação e monitorização de fenômenos epiléticos relacionados ao sono, conforme a etiologia da epilepsia, e também eleva o grau de suspeição para a presença de alterações cognitivas e comportamentais em subgrupos específicos de pacientes. Como um todo, estes dados poderão assistir às tentativas farmacológicas e não farmacológicas voltadas para a melhoria da arquitetura do sono, afetando favoravelmente a epilepsia e as alterações neuropsicológicas.

REFERÊNCIAS

1. Casella EB, Mangia CM. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. *J Pediatr (Rio J)* 1999 Nov;75 Suppl 2:S197-206.
2. Duchowny M, Harvey AS. Pediatric epilepsy syndromes: an update and critical review. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 1:S26-40.
3. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol* 2008 Apr;21(2):161-6.
4. Gupta A, Chirila A, Wyllie E, Lachhwani DK, Kotagal P, Bingaman WE. Pediatric epilepsy surgery in focal lesions and generalized electroencephalogram abnormalities. *Pediatr Neurol* 2007 Jul;37(1):8-15.
5. Kloss S, Pieper T, Pannik H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002 Feb;33(1):21-6.
6. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009 Jan;50(1):125-37.
7. Palmieri A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991 Dec;30(6):741-9.
8. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001 Mar;23(1):2-11.
9. Palmieri A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995 Apr;37(4):476-87.
10. Chassoux F, Devaux B, Landre E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000 Aug;123 (Pt 8):1733-51.
11. Widdess-Walsh P, Jeha L, Nair D, Kotagal P, Bingaman W, Najm I. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. *Neurology* 2007 Aug 14;69(7):660-7.
12. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004 Mar;62(6 Suppl 3):S2-8.
13. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.
14. Jay V, Becker LE. Surgical pathology of epilepsy resections in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1995 Sept;2(3):227-36.
15. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003 Dec;4(6):651-8.
16. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003 Nov;18(11):763-6.
17. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008 Jun;15(2):42-9.
18. Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996 Jan;13(1):32-50.
19. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sept;111 Suppl 2:S9-S18.
20. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
21. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995 Feb;118 (Pt 1): 61-73.
22. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 2007 Feb;130(Pt 2):561-73.
23. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006 Apr;47(4):755-65.
24. Mai R, Sartori I, Francione S, Tassi L, Castana L, Cardinale F, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset? *Neurol Sci* 2005 Dec;26 Suppl 3:s220-4.
25. Nobili L, Cardinale F, Magliola U, Cicolin A, Didato G, Brammerio M, et al. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia* 2009 Jun 10.
26. Quigg M, Straume M. Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic versus nonlimbic brain location. *Ann Neurol* 2000 Jul;48(1):117-20.
27. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001 Jun 12;56(11):1453-9.
28. Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Semin Pediatr Neurol* 1996 Mar;3(1):29-35.
29. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002 Dec;19(6):504-13.
30. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol*. 2009 Sep;29(4):419-28.
31. Unnwongse K, Wehner T, Foldvary-Schaefer N. Selecting Patients for Epilepsy Surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 May 2.
32. Mender M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001 Mar;18(2):106-27.
33. Nunes ML. Avaliação da Relação entre Sono e Epilepsia com Enfoque Especial na Infância: Aspectos Clínicos e Neurobiológicos. *J Epilepsy and Clin Neurophysiol* 2004;10:7.
34. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 2005 Jun;28(6):317-24.
35. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010 May;121(5): 665-71.
36. Touchon J, Beldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73-81.
37. Dalla Bernardina B, Pejino-Ferrara F, Beghini G. Proceedings: Rolandic spike activation during sleep in children with and without epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975 Nov;39(5):537.
38. Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clin Neurophysiol* 2000 Sept;111 Suppl 2:S39-46.
39. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.
40. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev* 2000 Feb;4(1):101-23.
41. Bazil CW. Sleep-related epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003 Mar;3(2):167-72.

42. Placidi F, Diomedes M, Scalise A, Marciari MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000;54(5 Suppl 1):S25-32.
43. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998 Feb;39(2):150-7.
44. Terzano MG, Mancini D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8(2):137-45.
45. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 Dec;107(6):439-50.
46. Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001 Nov;2(6):537-53.
47. Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, Filati-Roso C. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res* 1991 Nov-Dec;10(2-3):166-73.
48. Manni R, Zambrelli E, Bellazzi R, Terzaghi M. The relationship between focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern. *Epilepsy Res* 2005 Oct-Nov;67(1-2):73-80.
49. Barkovich AJ, Raybaud CA. Malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004 Aug;14(3):401-23.
50. Andrade DM. Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain. *Hum Genet* 2009 July;126(1):173-93.
51. Francione S, Nobili L, Cardinale F, Citterio A, Galli C, Tassi L. Intra-lesional stereo-EEG activity in Taylor's focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2003 Sept;5 Suppl 2:S105-14.
52. Terzaghi M, Sartori I, Mai R, Tassi L, Francione S, Cardinale F, et al. Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE. *Epilepsia* 2008 Apr;49(4):670-6.
53. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004;123(2):299-336.
54. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 Apr;101(14):5053-7.
55. Spreafico R, Tassi L, Colombo N, Brammerio M, Galli C, Garbelli R, et al. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 6:S168-73.
56. Barkovich AJ, Hevner R, Guertini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 Nov-Dec;20(10):1814-21.
57. Burneo JG, Bebin M, Kuzniecky RI, Knowlton RC. Electroclinical and magnetoencephalographic studies in epilepsy patients with polymicrogyria. *Epilepsy Res* 2004 Dec;62(2-3):125-33.
58. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology* 2000 Dec 12;55(11):1603-8.
59. Dubeau F, Tyaert L. Understanding the epileptogenicity of lesions: a correlation between intracranial EEG and EEG/fMRI. *Epilepsia* Feb;51 Suppl 1:54-8.
60. Tassi L, Colombo N, Cossu M, Mai R, Francione S, Lo Russo G, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain* 2005 Feb;128 (Pt 2):321-37.
61. Bastlund JF, Jennum P, Mohapel P, Penschuck S, Watson WP. Spontaneous epileptic rats show changes in sleep architecture and hypothalamic pathology. *Epilepsia* 2005 June;46(6):934-8.
62. Arico D, Drago V, Footer PS, Heilman KM, Williamson J, Ferri R. Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Med Sep;11(8):791-8.*
63. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004 Oct;5(5):708-15.
64. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, DeGrauw TJ, Fastenau PS, Perkins S, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav* 2008 Nov;13(4):607-13.
65. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006 May;8(3):504-15.
66. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999 Nov;40(11):1557-65.
67. Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Liabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology* 2000 July;55(2):230-5.
68. O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009 Oct;18(4):813-23.
69. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and peroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:40-3.

Endereço para correspondência:
 Alessandra Marques Pereira
 Serviço de Neurologia HSL-FUCRS
 Av. Ipiranga, 6690, sala 220
 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 Fone/Fax: (51) 3539-4936
 E-mail: ampereira@yaho.com.br

Anexo G – e-mail confirmando submissão do artigo original para Sleep Medicine

Dear Dr. Pereira,

Your submission entitled Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies has been received by **Sleep Medicine**. Manuscript number: SLEEP-D-11-00450

You will be able to check on the progress of your paper by logging on as an author to Elsevier Editorial Systems. The URL is <http://ees.elsevier.com/sleep/>. Soon you will be receiving another message indicating your manuscript number.

For guidelines on how to track your manuscript in EES please go the following address: http://support.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

AnnaBella Drennan
Editorial Assistant
Sleep Medicine

Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies

Alessandra Marques Pereira*¹, Oliviero Bruni², Raffaele Ferri³, Magda Lahorgue Nunes¹

¹ From the Division of Neurology Hospital São Lucas PUCRS (Drs. Pereira and Nunes), School of Medicine – PUCRS (Dr. Nunes), Porto Alegre RS, Brazil;

² Department of Developmental Neurology and Psychiatry - Sapienza University, Rome, Italy

³ Department of Neurology, Oasi Institute for Mental Retardation and Brain Aging, Troina, Italy.

Adress correspondence to:
Dra. Alessandra M. Pereira
Av. Ipiranga 6690/220
CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS
Phone/Fax:55 51 33394936
e-mail:ampereirabr@yahoo.com.br

ABSTRACT

Objective: The aims of this study were to evaluate sleep habits of children with drug resistant epilepsy and to correlate sleep abnormalities with epilepsy and level of intelligence.

Subjects and methods: 25 subjects with drug resistant epilepsy (14 males, age range 2-16.4 years) were recruited for this study. A control group was formed by 23 normal children. To the patients with epilepsy were administered two instruments to assess sleep habits: a questionnaire on sleep habits (to preschool children) and a questionnaire on sleep behavior (for children age more than 7 years old); and a cognitive test (Wechsler Intelligence Scale for Children-WISC) was also performed. Patients underwent a complete polysomnographic study and sleep parameters, including CAP, which were analyzed and correlated according cognitive-behavioral measures in children with epilepsy.

Results: Children with drug-resistant epilepsy and severe mental retardation showed sleep abnormalities such as low sleep efficiency, high percentage of wakefulness after sleep onset, reduced slow wave sleep and reduced REM sleep. Sleep microstructure evaluated by means of CAP analysis showed a decrease in A1 index during N3 in patients with more severe cognitive impairment. Children with epilepsy and cognitive impairment (n=10) had higher SQBC total scores (65.60 ± 18.56) compared to children with epilepsy and normal IQ (50.00 ± 10.40), $p < 0.05$.

Conclusions: Children with drug-resistant epilepsy have a greater incidence of sleep problems regarding qualitative aspects, macrostructure and CAP. The decrease of CAP rate and of A1 mainly during slow wave sleep (associated to REM sleep reduction) might represent a sleep microstructural pattern of intellectual disability.

Keywords: cyclic alternating pattern, mental retardation, sleep, epilepsy, sleep habits, behavior

INTRODUCTION

In recent years the crucial role of sleep in cognitive processes for the insight formation, memory consolidation and other learning skills has been highlighted [1-5]. The studies on non-sleep-deprived typically developing individuals have shown that sleep after learning enhances consolidation of declarative, procedural, and emotional memories. In particular, slow-wave sleep (SWS) enhances declarative memories, whereas REM sleep preferentially supports procedural and emotional memory aspects.

Enhanced sleep fragmentation and high proportions of wakefulness and light sleep, with a decrease in stages 3 and 4 NREM and REM are common polysomnogram (PSG) findings in individuals with epilepsy [6]. Moreover, subjects with epilepsy show a marked NREM sleep instability, evaluated by means of the Cyclic Alternating Pattern (CAP) analysis. Brief bursts of spikes, polyspikes, and spike-wave discharges are frequently associated with A1 subtypes of CAP, which have been reported to have an activating effect on epileptiform discharges (whereas phase B seems to exert a powerful and prolonged inhibitory action) [7, 8].

From a behavioral point of view, children with epilepsy show an increased sleep latency, reduced total sleep, an increase of awakenings, daytime sleepiness, a greater need of parental presence at bedtime and greater tendency to fall asleep in places other than the bed [9, 10].

Cognitive impairment is frequently reported in children with epilepsy, but its timing and pathogenesis is still a matter of debate [11-13]; children with epilepsy show lower performance at school and increased behavioral problems, compared to children without epilepsy [14]. The neurocognitive and neurobehavioral problems most often encountered in children with epilepsy include mental retardation, depression, anxiety, conduct problems, aggression and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [12, 13, 15, 16]. These changes seem to be more intense in children with refractory epilepsy and frequent seizures and are suspected to be, at least in part, related to abnormalities in sleep architecture [12, 13,

15, 17, 18]. It is reasonable to believe that epileptic discharges are able to induce cognitive impairment and that persistent or generalized discharges may have an even greater effect on the processes of learning and cognition [19].

Despite the increasing literature on the relationships between sleep microstructure, CAP and cognitive-behavioral functioning [1, 20, 21], very few studies have been conducted on the analysis of sleep microarchitecture by means of CAP in children with drug-resistant epilepsies and cognitive and/or behavioral abnormalities [22, 23]. The aims of this study were to evaluate the sleep habits in children with drug-resistant epilepsy and to analyze the correlation between sleep structure, CAP parameters and the behavioral-cognitive functioning in these patients.

METHODS

Subjects

Twenty five subjects were selected among children and adolescents with drug-resistant epilepsies under evaluation at the Epilepsy Unit of São Lucas Hospital, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil. Patients who met clinical and electroencephalographic criteria for the diagnosis of partial refractory epilepsy were included (14 males and 11 females; age range 2-16.4 years, mean 9.4 years). Patients were classified according to their seizure frequency following the Engel scale. This scale is useful to evaluate frequency of seizures and the score ranges between 0 (without seizures) to 12 (*status epilepticus*) and refractoriness can be defined with scores above 7. [24]

Patients with epilepsy were analyzed and grouped according to the intelligence level: normal intelligence, mild/moderate mental retardation and severe/unspecified mental retardation.

The control group consisted of 23 normal healthy, non-snoring children (9 males and 14 females; age range 3-15.4 years, mean 8.3 years). All children had no prior diagnosis of a sleep, learning or psychiatric disorder, and were free from other illness or upper respiratory infection.

All parents were asked to sign a consent form and the project was approved by the local ethical committee.

Recordings

Subjects underwent a whole night video-polysomnographic recording using a digital system that consisted of at least 16 EEG channels, electro-oculogram, electromyogram, electrocardiogram, nasal airflow and abdominal respiratory movements. None of the patients had seizures during the night of the recording.

Sleep was subdivided into 30-s epochs and sleep stages were scored according to the standard AASM criteria [25]. CAP was scored according to the criteria by Terzano et al [26]. CAP is a periodic electroencephalogram activity of NREM sleep characterized by repeated spontaneous sequences of transient events (phase A), recurring at intervals up to 2 min in duration. The return to background activity identifies the interval that separates the repetitive elements (phase B). In particular, phase A candidates are scored within a CAP sequence only if they precede and/or are followed by another phase A in the temporal range of 2–60s.

CAP A phases have been subdivided into a 3-stage hierarchy of arousal strength:

A1: A phases with synchronized EEG patterns (intermittent alpha rhythm in N1; sequences of K-complexes or delta bursts in the other NREM stages), associated with mild or trivial polygraphic variations;

A2: A phases with desynchronized EEG patterns preceded by or mixed with slow high-voltage waves (K-complexes with alpha and beta activities, K-alpha, arousals with slow-wave

synchronization), linked with a moderate increase of muscle tone and/or cardio-respiratory rate;

A3: A phases with desynchronized EEG patterns alone (transient activation phases or arousals) or exceeding 2/3 of the phase A length, and coupled with a remarkable enhancement of muscle tone and/or cardio-respiratory rate.

Sleep and CAP parameters were scored using the Hypnolab 1.2 sleep software analysis (SWS Soft, Italy).

Sleep habits and sleep behavior questionnaires

The instruments used to assess sleep habits in this study were two questionnaires selected from the literature that could be easily administered in a routine pediatric visit: the Sleep Habits Inventory for Preschool Children (SHIPC), and the Sleep Behavior Questionnaire for children (SBQC) between 7 and 14 years. Portuguese language validation of both questionnaires was performed in a previous study [27]. The SHIPC was designed to identify alterations in sleep habits among preschoolers. The answers are coded using the numbers 1 to 4, where 1 = lack of occurrence this week, 2 = one or two occurrences this week, 3 = three to five occurrences this week, and 4 six or more occurrences this week. The questionnaire elicits information such as night-time behaviors, parental guidelines for bedtime and wakeup time, awakening during the night, presence of sleep problems, ease of sleep onset, and use of sleep aids. For the purpose of this study we analyzed individually each item according to their frequency.

The SBQC was designed to study sleep behavior in children: although the questionnaire does not establish a formal diagnosis of sleep disturbance, it can be used to assess the degree of sleep difficulties. Each item is scored from 1 (never) to 5 (always), yielding the frequency of occurrence of each item during the previous 6 weeks. The final score may range from 26 to

130, with the greater score corresponding to an increased number of sleep problems and decreased quality of sleep. As for the SHIPC, we analyzed individually each item according to their frequency.

Cognitive assessment

Intelligence (IQ) estimates were obtained using the Wechsler Intelligence Scale for Children–Third Edition Revised (WISC–III-R)[28], which consists of standardized, individually administered tests that yield 3 intelligence measures: verbal IQ (VIQ), performance IQ (PIQ), and a full-scale (verbal+performance) IQ (FSIQ). The IQ testing was performed before the sleep study at the initial evaluation.

Statistical analysis

Comparisons between the control group and subgroups of patients with epilepsy (normal IQ, mild/moderate mental retardation and severe/unspecified mental retardation) were performed using Kruskal-Wallis test for continuous variables. Because of multiple comparisons, a LSD Post-Hoc test was applied. The correlations were analyzed by means of the Spearman's correlation coefficient.

All statistical analyses were performed with the Statistical Program for Social Sciences software package (SPSS for Windows, version 15, SPSS, Inc., Chicago,IL).

RESULTS

Table 1 shows the individual clinical features, type of epilepsy, frequency of seizures, antiepileptic drug therapy administered and IQ level evaluation of the children with epilepsy. All patients were taking benzodiazepines in association to antiepileptic drugs.

Sleep habits and behavior questionnaires

The SBQC was applied in 18 subjects with epilepsy older than 7 years while the SHIPC was administered to 7 preschool children.

Sleep Behaviour Questionnaire: 77.8% of the children with epilepsy slept in a room separate from their parents and the mean number of people in each room was 2 ± 1 . The mean total score obtained with SBQC was 58.76 ± 17.72 with higher scores corresponding to an increased number of sleep problems. We found that 44% had bedtime difficulties characterized by difficulties in falling asleep alone; 50% had parent/child interaction issues characterized by falling asleep again with parental presence; 39% had sleep fragmentation with awakenings up to 3-4 times per night; 61% had parasomnias (mainly nocturnal hyperactivity, sleep startle and bruxism) and 44% showed daytime sleepiness, characterized by sleepiness while sitting and/or studying and watching TV.

Children with epilepsy and cognitive impairment (n=10) had higher SBQC total scores (65.60 ± 18.56) compared to children with epilepsy and normal IQ (50.00 ± 10.40), $p < 0.05$.

The SBQC total score was positively, although not significantly, correlated with the Engel score ($r = 0.27$).

Sleep Inventory for preschool children (SHIPC): Among this group of children with epilepsy, 57.1% slept in a room separate from their parents. Most of the younger children with epilepsy needed to be put to bed by their parents (71.4%), had an afternoon nap (57%) and had awakenings during the night (57%). The factors of SHIPC named routine and rhythm showed a negative correlation with sleep latency ($r = -0.68$, $p = 0.015$); i.e. children with a regular routine and rhythmicity took less time to fall asleep.

There were no other significant correlation with other inventory items.

Neuropsychological evaluation

The neuropsychological evaluation was performed in 25 children: 8 had normal intelligence (IQ range 79-109); 6 patients had mild to moderate mental retardation (IQ range 50-55) while 11 patients had severe mental retardation and were not able to perform any test of the WISC-III R.

The correlation analysis revealed a negative correlation between the Engel score and the IQ level ($r = -0.61$, $p < 0.001$).

Sleep parameters

Table 2 reports the differences in the conventional sleep parameters between the control group and the patients with epilepsy identified on the basis of their IQ (three subgroups).

Children with epilepsy showed a decrease of total sleep time (TST), of N3 and of REM sleep and an increase in WASO. Table 2 shows that the decrease in N3 and REM sleep is more evident with increasing mental retardation (MR).

The correlation analysis between the Engel score and sleep parameters showed only a negative correlation with sleep efficiency ($r = -0.38$; $p < 0.05$).

The results involving CAP parameters are summarized in table 3. In the comparison between groups with epilepsy and controls, we found a decrease of CAP rate in N3 that reached statistical significance only in the most severe MR subgroup, together with an evident reduction of A1 index in N3, again with a gradual reduction from epileptics with normal IQ to mild/moderate, reaching the lowest level in the severe MR group.

The A2 and A3 indexes were reduced in the groups with epilepsy with mental retardation vs. controls in almost all sleep stages.

DISCUSSION

In the present study we tried to characterize sleep architectural abnormalities and sleep habits in children with drug-resistant epilepsy. We observed a relationship between level of mental retardation and abnormalities in sleep architecture, mainly represented by a higher percentage of WASO, a reduced N3 and reduced REM sleep stage. These data are in agreement with previous studies in both children and adults.

In a collaborative study, Nunes et al. evaluated sleep organization in pediatric patients (age range from 4 to 19 years) with partial refractory epilepsy showing that they have only mild sleep structure abnormalities and this can be either considered as an effect of the epileptic syndrome or as a result of the chronic antiepileptic drug treatment. The analysis of the sleep parameters showed a reduction of TIB and TST and the percentage of stage 2 was significantly reduced in patients with epilepsy that presented seizures during the recordings and percentage of stages 3-4 was increased [29]. Bruni et al. showed sleep stage abnormalities, represented by reduced sleep efficiency and REM sleep and increased sleep stage 1 and WASO in children with epilepsy and tuberous sclerosis [22]. Maganti et al.

studied a group of eleven children with primary generalized epilepsy and observed only mild abnormalities, such as increased stage 1 and REM sleep latency [30]. Different studies in adults with epilepsy have shown that sleep organization was more disrupted in temporal lobe epilepsy (TLE) than in frontal lobe epilepsy (FLE), with increased WASO, awakenings, and light NREM sleep and reduced sleep efficiency and SWS [31, 32].

Our study showed similar results on the sleep architecture and we may hypothesize that sleep abnormalities cannot be considered as specific for a single type of epilepsy and that they can be influenced by other factors such as the brain lesion or antiepileptic drugs.

Moreover, MR might be responsible for the sleep structure alterations. In fact, our results confirm previous reports of the presence of sleep fragmentation in children with mental retardation, characterized by a decrease in sleep efficiency and an increase in WASO. The same abnormalities have been found in children with epilepsy independently from the degree of MR [21, 29, 30].

We found reduced N3/SWS not reported in previous studies in children [21, 22]. Marzec et al. reported a mild reduction in SWS probably related to the first night effect [33]. The reduction of SWS found in our study might be related to the antiepileptic therapy (all patients were assuming benzodiazepines) or we can hypothesize that it might be related to the cognitive impairment and not directly to the epilepsy.

Differently from other studies, we analyzed the correlation between the level of mental retardation in children with drug-resistant epilepsies and sleep structure abnormalities (either conventional sleep parameters or sleep microstructure assessed with CAP). To our knowledge, there is only one study that specifically looked at sleep microstructure in children with mental retardation and seizures [21]. In this study Miano et al. observed that children with mental retardation had a higher CAP rate (total and during stage 1 NREM or SWS), associated with A1 index higher than that of the control group. These results were similar to

those by Terzano et al. who compared focal lesional epilepsy and benign epilepsy with rolandic spikes, showing a higher total CAP rate in focal lesional epilepsy, not taking into account the cognitive level of the patients [34]. Our study, on the contrary, showed a reduction in total CAP rate especially in SWS in patients with severe mental retardation.

Another study evaluated the sleep structure and microstructure in children with genetic mental retardation (Fragile X and Down Syndrome) [35]; it was found that sleep macrostructure was more disrupted in Down syndrome but Fragile X subjects showed a more disrupted sleep microstructure than controls and Down syndrome subjects. Since Fragile X subjects had a higher degree of mental retardation, the authors hypothesized that sleep microstructure abnormalities were related to the level of mental retardation, rather than to the phenotype of the syndrome.

In our subjects with epilepsy, we found sleep microstructure features similar to those of children with genetic mental retardation: the reduction of CAP rate and of A1 index in SWS, most evident in the group of severe/unspecified mental retardation, are similar to what was reported in Fragile X and Down syndrome subjects [35]; therefore, we can assume that it is the degree of mental retardation rather than epilepsy that characterizes sleep microstructure (global decrease in CAP rate and A1 index mainly in SWS) in these patients [35].

Since the most relevant result in this study is represented by a significant reduction of CAP rate in all sleep stages, mainly in SWS, that might be probably related to the degree of MR, we can hypothesize that the reduction of CAP A1 phases mainly in SWS could represent a feature of MR subjects.

These specific modifications of CAP represent a decrease of transient slow EEG oscillations during NREM that has been related to poor cognitive functioning [36]. Bruni et al. sleep microstructure in autistic children with mental retardation and found a similar reduction of the slow components of CAP (A1 subtypes) during SWS [37]. On the contrary,

in children with Asperger syndrome an increase of slow EEG oscillations in SWS has been found, again confirming that it is not the autistic syndrome to determine the phenotype of sleep microstructure but the degree of MR [38].

The reduction of NREM instability in our sample is supported by the decrease of A1 index in SWS but also of the A2 and A3 indexes that correspond to EEG arousals. This finding might be related to the underlying pathology and/or to the effects of antiepileptic drugs that affect sleep structure by reducing arousal number and the whole sleep EEG oscillatory patterns [21, 38]

Previous research demonstrated the association between high frequency of seizures and poor quality of sleep, suggesting that refractoriness may influence negatively sleep organization and sleep habits [9]. In our study, we observed a correlation between higher scores at the Engel scale and worse sleep behavior; this finding is in agreement with other reports showing that children and adolescents with drug-resistant epilepsy, polytherapy, presence of nocturnal seizures and developmental delay have a higher frequency of abnormalities in sleep habits and behavior and a poorer quality of sleep [9, 39].

Some limitations of the study should be noted: a) we cannot rule out the influence of antiepileptic drugs on sleep; b) the interictal EEG abnormalities could be in part responsible for the sleep microstructure changes; c) we included in our study epilepsies with different etiologies and the underlying brain lesions could influence sleep structure; d) we did not use a control group to compare questionnaire data.

Notwithstanding these limitations, our results confirm previous reports that epilepsy appears to have important sleep architecture correlates and some CAP parameters might represent a sleep microstructural pattern of intellectual disability.

Further studies are needed to better determine the link between epilepsy, sleep fragmentation, microstructure abnormalities and cognitive performances.

Acknowledgements

We acknowledge gratefully Ms Fernanda Bastos and Ms Rosana Rotert for the cognitive evaluation. MLN is supported by CNPq - Brazil (PQ 304938/2010-6). AMP was supported with a scholarship from CAPES-Brazil.

REFERENCES

1. Arico D, Drago V, Foster PS, Heilman KM, Williamson J, Ferri R. et al., Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Med* 2010; 11(8): 791-8.
2. Geiger A, Achermann P, Jenni OG. Sleep, intelligence and cognition in a developmental context: differentiation between traits and state-dependent aspects. *Prog Brain Res* 2010; 185: 167-79.
3. Geiger A, Huber R, Kurth S, Ringli M, Jenni OG, Achermann P. The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep* 2011; 34(2): 181-9.
4. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001; 294(5544): 1052-7.
5. Tucker MA, Tang SX, Uzoh A, Morgan A, stickgold R. To sleep, to strive, or both: how best to optimize memory. *PLoS One* 2011; 6(7): e21737.
6. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2:73-81.
7. 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.
8. Terzaghi M, Sartori I, Mai R, Tassi L, Francione S, Cardinale F, et al. Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE. *Epilepsia* 2008; 49(4): 670-6.
9. Batista BH, Nunes ML. Evaluation of sleep habits in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11(1): 60-4.10.
10. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19(6): 514-21.

11. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6): 651-8.
12. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5): 708-15.
13. Byars AW, Byars KC, Johnson CS, DeGrauw TJ, Fastenau PS, Perkins S, et al. The relationship between sleep problems and neuropsychological functioning in children with first recognized seizures. *Epilepsy Behav* 2008; 13(4): 607-13.
14. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3): 504-15.
15. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2: 34-9.
16. O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18(4): 813-23.
17. Billard-Daudu C. Language and learning disorders in epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep. *Epileptic Disord* 2001; 3 Spec No 2: SI77-85.
18. Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology* 2000; 55(2): 230-5.
19. Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Med* 2010; 11(7): 674-85.
20. Ferri R, Huber R, Arico D, Drago V, Rundo F, Ghilard MF, et al. The slow-wave components of the cyclic alternating pattern (CAP) have a role in sleep-related learning processes. *Neurosci Lett* 2008; 432(3): 228-31.
21. Miano S, Bruni O, Arico D, Elia M, Ferri R. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. *Neurol Sci* 2010; 31(5): 575-83.
22. Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, Curatolo P. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain Dev* 1995; 17(1): 52-6.
23. Miano S, PiaVilla M, Blanco D, Zamora E, Rodriguez R, Ferri R, et al. Development of NREM sleep instability-continuity (cyclic alternating pattern) in healthy term infants aged 1 to 4 months. *Sleep* 2009; 32(1): 83-90.
24. Engel Jr J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press 1993; p. 609-621.

25. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
26. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001; 2(6): 537-53.
27. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: adaptação brasileira da 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
28. Batista BH, Nunes ML. Validação para língua portuguesa de duas escalas para avaliação de hábitos e qualidade de sono em crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12: 143-148.
29. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003; 18(11): 763-6.
30. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(1): 104-9.
31. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003; Suppl 2: S39-45.
32. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998; 39(2): 150-7.
33. Marzec ML, Selwa LM, Malow BA. Analysis of the first night effect and sleep parameters in medically refractory epilepsy patients. *Sleep Med* 2005. 6(3): 277-80.
34. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S. Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 1991;32(5):616-28.
35. Miano S, Bruni O, Elia M, Scifo L, Smerieri A, Trovato A, et al. Sleep phenotypes of intellectual disability: a polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(6): 1242-7.
36. Ferini-Strambi L, Ortelli P, Castronovo V, Cappa S. Increased periodic arousal fluctuations during non-REM sleep are associated to superior memory. *Brain Res Bull* 2004; 63(6): 439-42.
37. Miano S, Bruni O, Elia M, Trovato A, Smerieri A, Verrillo E, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 2007; 9(1): 64-70.

38. Bruni O, Ferri R, Vittori, E, Novelli L, Vignati M, Porfirio MC, et al. Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep* 2007; 30(11): 1577-85.
39. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1557-65.

Table 1. Clinical characteristics of children with drug-resistant epilepsy

Subject	Age(y)/Gender	Etiology	EEG	MRI	IQ level	Engel	AED*
1	2,2/M	L2	LT	Porencephalic cyst	severe MR	10	CBZ,VPA,LTG
2	14/F	L2	LF	Corpus callosum agenesis	moderate MR	7	CBZ e VPA
3	4,8/M	L2	RFT	Cortical dysplasia	mild MR	9	CBZ, FNB
4	9,5/M	L1	LF	Normal	Normal	7	VPA
5	15/F	L2	LT	Low grade tumor	severe MR	7	VPA e LTG
6	13/F	L2	RT	Vascular insult	Normal	8	CBZ eVPA
7	13/M	L2	LF	Cortical dysplasia	severe MR	8	VPA,LTG,FNB
8	5,5/M	L2	RT	Focal atrophy	severe MR	8	VPA e LTG
9	6,4/M	L1	RT	Normal	Normal	8	CBZ
10	16,4/M	L1	LF	Normal	Normal	9	CBZ
11	6/F	L1	RT	Normal	severe MR	8	VPA e LTG
12	15/F	L1	LF	Normal	mild MR	8	CBZ e VPA
13	2/M	L1	RT	Normal	mild MR	8	OXC, VPA
14	13,8/M	L1	LCT	Normal	severe MR	10	VPA;TPM;OXC
15	10,3/F	L2	LT	Leukomalacia	severe MR	7	TPM
16	12,5/F	L2	RFT	Cortical dysplasia	Normal	7	FNT e OXC
17	4/M	L2	LTP	Pachygyria	severe MR	8	OXC
18	11/F	L2	LFT	Cortical dysplasia	mild MR	9	CBZ
19	2/F	L2	RT	Focal atrophy	severe MR	7	CBZ e FNB
20	16,3/F	L2	RF	Tuberous sclerosis	Normal	7	CBZ
21	14/M	L2	LT	Cortical dysplasia	Normal	8	CBZ,VPA,FNT
22	6,6/M	L1	RO	Normal	mild MR	10	VPA
23	9/M	L2	LF	Nodular heterotopy	Normal	8	CBZ
24	7,2/F	L1	LT	Normal	severe MR	10	VPA,LTG
25	4,6/M	L2	FLT	Tuberous sclerosis	severe MR	10	VPA, VGB

L1= idiopathic localization-related epilepsy; L2- symptomatic localization-related epilepsy; RT- right temporal; LT= left temporal; RF= right frontal; LF=left frontal; RO=right occipital; RFT=right frontotemporal; LFT=left frontotemporal; AED=antiepilepsy drug; CBZ=carbamazepine; VPA=valproate; LMT=lamotrigine; OXC=oxcarbazepine; PHT= phenitoin; VGB=vigabatrine; TPM=topiramate; PBT=Phenobarbital. *All patients were taking benzodiazepines as add-on therapy (clonazepam or clobazam)

Table 2. Comparison between sleep scoring parameters in children with drug-resistant epilepsy grouped according to the cognitive level and in control subjects

	Control (n=23)	Normal (n=8)	Mild/Mod (n=6)	Unspecified/Severe (n=11)	<i>p</i> ^a	vs normal <i>p</i>	Post-Hoc LSD	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD			Controls vs mild/mod <i>p</i>	vs severe <i>p</i>
TIB min	553.7±53.72	475.87±20.28	462.83±40.20	520.35±105.90	<0.001	0.001	<0.001	<0.05
SPT min	525.5±56.72	417.43±42.65	427.83±27.42	468.64±119.69	<0.001	<0.005	<0.05	<0.05
TST min	512.8±60.36	391.75±48.73	351.50±116.67	322.28±90.76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SOL min	21.7±15.21	50.31±50.40	29.33±34.67	26.89±46.93	NS	NS	NS	NS
FRL min	107.8±38.19	124.31±86.78	150.66±193.65	94.85±174.55	NS	NS	NS	NS
SS h	5.3±1.59	2.68±0.90	3.43±1.53	2.41±1.44	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AWN h	0.6±0.64	0.66±0.47	1.20±1.08	0.91±0.90	NS	NS	NS	NS
SE%	92.6±5.39	82.66±12.30	77.10±28.83	63.87±20.73	<0.005	NS	NS	<0.001
WASOspt	2.5±2.91	6.06±7.44	18.23±25.44	28.25±21.69	<0.05	NS	<0.05	<0.01
N1spt	3.8±3.85	8.67±8.29	17.16±10.55	20.65±29.68	<0.05	NS	<0.05	NS
N2spt	47.2±5.29	66.13±15.62	50.10±22.22	41.35±27.48	<0.05	<0.005	NS	NS
N3spt	23.7±5.31	9.37±9.12	8.76±8.60	6.40±7.98	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
REMspt	22.9±5.04	9.73±5.79	5.73±5.04	3.33±5.29	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a Kruskal-Wallis ANOVA

Table 3. Comparison between CAP parameters in children with drug-resistant epilepsy grouped according to the cognitive level and in control subjects

	Control (n = 23)	Normal (n=8)	Mild / Moderate (n=6)	Unspecified / severe (n=11)	Post-Hoc LSD Controls			
					vs normal	vs mild/mod	vs severe	
	mean±SD	mean±SD	mean±SD	mean±SD	<i>p</i> ^a	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
CAP Rate%	32.17±10.92	31.45±20.93	17.28±13.04	28.35±25.97	NS	NS	NS	NS
In N1	27.85±21.22	16.51±17.01	5.46±3.42	19.25±24.65	<0.05	NS	<0.05	<0.05
In N2	27.17±12.50	31.98±20.06	23.68±17.68	29.79±28.12	NS	NS	NS	NS
In N3	43.56±12.38	34.60±26.79	30.10±17.61	22.34±32.20	<0.05	NS	NS	<0.05
A1%	72.93±12.39	82.71±10.10	82.88±8.50	82.02±21.30	NS	NS	NS	NS
A2%	15.81±8.83	2.87±2.45	3.10±4.08	5.95±7.16	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
A3%	11.26±5.13	14.41±8.02	14.01±6.75	12.02±21.12	NS	NS	NS	NS
A1 index	38.26±16.86	38.41±33.14	21.00±15.74	38.05±41.32	NS	NS	NS	NS
In N1	24.55±21.04	28.51±41.01	12.78±6.85	23.85±28.78	NS	NS	NS	NS
In N2	34.32±17.24	46.28±29.66	37.79±23.27	39.53±44.75	NS	NS	NS	NS
In N3	70.35±22.82	35.42±40.27	20.53±26.10	15.42±26.03	<0.001	<0.05	0.002	<0.001
A2 index	7.60±5.35	0.96±1.01	0.95±1.67	1.48±1.81	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
In N1	7.04±7.37	0.60±1.11	0.70±1.08	2.50±4.84	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01
In N2	10.52±6.49	1.52±1.50	1.73±2.85	1.85±2.51	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
In N3	6.76±4.41	0.47±0.89	0.65±1.59	2.70±6.83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
A3 index	4.64±2.97	4.15±2.64	2.00±2.59	1.28±2.10	0.001	NS	0.004	<0.001
In N1	17.70±12.46	7.93±6.40	6.21±3.83	2.14±4.03	<0.01	NS	NS	<0.001
In N2	7.57±3.05	6.55±3.53	3.78±3.24	2.54±3.58	<0.001	NS	<0.01	<0.001
In N3	2.62±1.82	0.81±0.94	2.13±3.19	1.84±3.54	<0.05	<0.05	NS	<0.05

^a Kruskal-Waliss ANOVA