

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**PADRÃO ALTERNANTE CÍCLICO NAS EPILEPSIAS DO LOBO  
TEMPORAL**

**Marine Meliksetyan Trentin**

Porto Alegre  
2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**PADRÃO ALTERNANTE CÍCLICO NAS EPILEPSIAS DO LOBO TEMPORAL**

**Nome:** Marine Meliksetyan Trentin

**Orientador:** Prof. Jaderson Costa da Costa

**Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS.**

Porto Alegre  
2007

*“O mundo em si não tem sentido sem o nosso  
olhar que lhe atribui identidade, sem o nosso  
pensamento que lhe confere alguma ordem”.*

Lya Luft  
Perdas & Ganhos, 2004

*Em memória à minha mãe que não está entre nós, mas sempre está na minha mente e coração.*

*Ao meu pai que sempre foi um exemplo de vida para mim.*

*Ao meu esposo, Trentin, pelo amor, carinho, apoio e compreensão.*

*A minha filha Gabriela, que sempre me proporcionou uma grande alegria, amor e felicidade.*

*Ao meu irmão Armen, pela força e apoio.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, que me aceitou como pesquisadora, pela confiança e apoio em todas as etapas da dissertação.

À Dra. Maria Cecília Lopes da Conceição, um agradecimento especial pela valiosa e excelente orientação na área de Medicina e Biologia do sono, além do constante estímulo, objetividade e profissionalismo.

Aos professores do Programa de Pós - Graduação em Neurociências, do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS pela oportunidade de realizar essa pesquisa.

# SUMÁRIO

Dedicatória .....	iv
Agradecimentos .....	v
Abreviaturas .....	viii
Lista de Figuras .....	ix
Lista de Tabelas .....	x
Resumo .....	xi
Abstract .....	xiv
1. INTRODUÇÃO .....	01
1.1. Epilepsia do Lobo Temporal .....	01
1.1.1. Epidemiologia .....	02
1.1.2. Classificação e características clínicas .....	02
1.1.3. Diagnóstico .....	05
1.1.4. Neuropatologia .....	09
1.1.5. Fisiopatogenia das crises focais .....	10
1.1.6. Mecanismos de epileptogênese na ELTM .....	11
1.1.7. Fatores genéticos .....	14
1.2. Sono e epilepsia .....	15
1.2.1. Sono e epilepsia do lobo temporal .....	19
1.2.1.1. Modulação do sono sobre as crises parciais e descargas interictais .....	19
1.2.1.2. A organização do sono em pacientes com epilepsia do lobo temporal .....	23
1.2.1.3. Epilepsia do lobo temporal, drogas antiepilépticas e sono .....	24
1.3. Padrão Alternante Cíclico (CAP) .....	26
1.3.1. Aspectos neurofisiológicos do CAP .....	38
1.4. CAP e epilepsia .....	43
2. JUSTIFICATIVA .....	50

3. OBJETIVOS .....	51
3.1. Objetivo geral .....	51
3.2. Objetivos específicos .....	51
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	52
4.1. Delineamento .....	52
4.2. Casuística .....	53
4.2.1. Grupo de pacientes .....	53
4.2.2. Grupo de controle .....	54
4.3. Protocolos .....	54
4.3.1. Avaliação neurológica .....	54
4.3.2. Avaliação por Neuroimagem .....	54
4.3.3. Avaliação subjetiva do sono .....	54
4.3.4. Avaliação Polissonográfica .....	55
4.3.4.1. Análise da arquitetura do sono .....	56
4.3.4.2. Análise dos despertares breves .....	57
4.3.4.3. Análise visual do CAP .....	58
4.4. Análise estatística .....	60
5. RESULTADOS .....	61
6. DISCUSSÃO .....	68
7. CONCLUSÕES .....	88
8. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	89
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	91
10. ANEXOS .....	114
Gráficos de Box-plot .....	127

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ASDA:	<i>American Sleep Disorders Association</i>
BZD:	benzodiazepínicos
CAP :	<i>Cyclic Alternating Pattern</i>
CBZ:	carbamazepina
DAE:	drogas antiepilépticas
DEI :	descargas epileptogênicas interictais
DFH:	difenil-hidantoína
DMPM:	distúrbio de movimentos periódicos dos membros
DS:	distúrbios do sono
EEG:	eletroencefalograma
EGP:	epilepsias generalizadas primárias
EH:	esclerose hipocampal
ELF:	epilepsia do lobo frontal
ELT:	epilepsia do lobo temporal
EMJ:	epilepsia mioclônica juvenil
ELTM:	epilepsia lobo temporal mesial
EPBI:	epilepsia parcial benigna da infância
FB:	fenobarbital
Hz:	hertz
IFSECN:	<i>Internacional Federation of Societies for Eletroencephalography and Clinical Neurophysiology</i>
ILAE:	<i>Internacional League Against Epilepsy</i>
GABA:	ácido gama-aminobutírico
GBP:	gabapentina
LMT:	lamotrigina
NCAP:	<i>non-Cyclic Alternating Pattern</i>
NREM:	<i>non- rapid eye movement</i>
PET:	tomografia por emissão de pósitrons
PDS:	<i>paroxysmal depolarizing shift</i>
PSG:	polissonografia
PUCRS:	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
REM:	<i>Rapid Eye Movement</i>
RM	ressonância magnética
SAOS:	síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SOL:	sono de ondas lentas
SPECT:	tomografia por emissão de fóton único
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TC:	tomografia computadorizada
TTR:	tempo total de registro
TTS:	tempo total de sono
TTVS:	tempo total de vigília após o início do sono
VPA:	valproato



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Ritmo alfa intermitente, época 30 seg.....	27
<b>Figura 2:</b> Intrusão alfa, época 30 seg.. .....	27
<b>Figura 3:</b> Ondas agudas de vertex, época 30 seg.....	28
<b>Figura 4:</b> Ondas agudas de vertex, época 30 seg.....	28
<b>Figura 5:</b> Seqüência de complexos-K, época 30 seg.....	29
<b>Figura 6:</b> Seqüência de complexos-K, época 30 seg.....	29
<b>Figura 7:</b> Complexo K-alfa, época 30 seg. ....	30
<b>Figura 8:</b> Complexo K-alfa, época 30 seg.....	30
<b>Figura 9:</b> Surtos polifásicos, época 30 seg.....	31
<b>Figura 10:</b> Surtos polifásicos, época 30 seg. ....	31
<b>Figura 11:</b> Surtos de ondas delta, época 30 seg. ....	32
<b>Figura 12:</b> Surtos de ondas delta, época 30 seg.....	32
<b>Figura 13:</b> Despertar e despertar breve durante o sono, época 60 seg.....	33
<b>Figura 14:</b> Exemplo de seleção da fase A e fase B, época 30 seg. ....	33
<b>Figura 15:</b> Exemplo de seleção da fase A e fase B, época 60 seg. ....	34
<b>Figura 16:</b> Exemplo de período NCAP no estágio II do sono NREM, época 30 seg. ....	34
<b>Figura 17:</b> Exemplo de período NCAP no estágio II do sono NREM, época 60 seg.....	35
<b>Figura 18:</b> Hipnograma de individuo do grupo de controle N°1 com distribuição de despertares breves e fases A e B do CAP.....	67
<b>Figura 19:</b> Hipnograma de paciente N°4 com ELT, demonstrando a distribuição de despertares breves e fases A e B do CAP .....	67

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Parâmetros de CAP em sono NREM .....	61
<b>Tabela 2:</b> Parâmetros do sono.....	63
<b>Tabela 3:</b> Características dos pacientes com epilepsia do lobo temporal .....	64
<b>Tabela 4:</b> Grupo de controle .....	66

**RESUMO**

**Introdução:**

O Padrão Alternante Cíclico (“CAP”, do inglês - *Cyclic Alternating Pattern*) é um ritmo fisiológico do sono NREM, que corresponde aos períodos de ativação cíclica expressos por eventos fásicos do sono. O aumento na expressão de taxa do CAP tem sido considerado uma medida de instabilidade e fragmentação do sono. O CAP representa uma condição favorável para a ocorrência de descargas interictais e/ou ictais. A modulação do CAP em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) não está bem definida.

**Objetivos:**

Analisar a expressão do CAP em pacientes com ELT e comparar com o grupo de controle. Selecionar o grupo de pacientes sem distúrbios do sono que possam influenciar a organização do sono.

**Métodos:**

Foi realizado estudo transversal com grupo de controle de comparação. A seleção foi pareada em sexo e idade entre pacientes com ELT e o grupo de controle, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão. Os parâmetros do sono e CAP foram analisados em 13 pacientes com ELT (6 do sexo masculino e 7 do sexo feminino; idade média:  $33,8 \pm 8,5$  anos) e 13 indivíduos sadios (8 do sexo masculino e 5 do sexo feminino; idade média:  $26,1 \pm 9,2$  anos), os quais não apresentaram distúrbios do sono. A comparação dos dois grupos foi realizada através do “teste t” de Student e confirmada pelo “teste U” de Mann-Whitney.

**Resultados:**

Os pacientes com ELT apresentaram aumento na taxa de CAP ( $44,02 \pm 5,23$  % versus  $31,83 \pm 3$  %;  $p < 0,001$ ) e maior duração do tempo de CAP ( $133,77 \pm 15,56$  min. versus  $99,38 \pm 9,6$  min.;  $p < 0,001$ ) em relação aos indivíduos saudáveis. Não houve diferença na média da duração da fase A ( $9,27 \pm 1,15$  seg. versus  $8,7 \pm 0,61$  seg.;  $p < 0,131$ ), e a média da duração da fase B não atingiu diferença significativa ( $22,92 \pm 1,71$  seg. versus  $21,54 \pm 1,78$  seg.;  $p < 0,054$ ) entre os dois grupos. A comparação dos parâmetros de sono e de CAP dentro de cada grupo, mostrou não haver diferença entre os gêneros.

A análise estatística dos parâmetros do sono em pacientes com ELT evidenciou uma diferença significativa das seguintes variáveis: menor latência ao sono ( $5,8 \pm 2,4$  min. versus  $14,2 \pm 7,6$  min.;  $p = 0,002$ ); aumento do número da troca de estágios com média de  $91,1 \pm 25,7$  versus  $68,2 \pm 12,8$ ;  $p = 0,008$ ; menor duração de estágio IV ( $30,8 \pm 14,8$  min. versus  $51,4 \pm 12,5$  min.;  $p = 0,001$ ); maior percentual do estágio III ( $7,7 \pm 2,8\%$  versus  $5,7 \pm 1,7\%$ ;  $p = 0,035$ ); menor percentual do estágio IV ( $7,9 \pm 4\%$  versus  $12,9 \pm 3,3\%$ ;  $p = 0,002$ ) em pacientes com ELT, comparando com o grupo de controle. A análise dos despertares breves demonstrou em pacientes com ELT: maior número de despertares breves em sono ( $66,5 \pm 20$  versus  $41,8 \pm 9$ ;  $p = 0,001$ ); maior número de despertares breves em sono NREM ( $52,9 \pm 19,6$  versus  $31 \pm 9,5$ ;  $p = 0,002$ ); maior duração total de despertares breves em sono ( $549,1 \pm 170,3$  seg. versus  $357,2 \pm 88,5$  seg.;  $p = 0,002$ ); maior duração total de despertares breves em sono NREM ( $436,8 \pm 165,7$  seg. versus  $271,9 \pm 95,2$  seg.;  $p = 0,006$ ); aumento do índice de despertar breve em sono ( $10,2 \pm 2,9$  versus  $6,3 \pm 1,7$ ;  $p = 0,001$ ); aumento do índice de despertar breve em sono NREM ( $10,3 \pm 3,4$  versus  $6 \pm 2$ ;  $p = 0,001$ ). Não houve diferença significativa de número ( $13,6 \pm 5,6$  versus  $10,8 \pm 3,7$ ;  $p = 0,149$ ), duração total ( $112,3 \pm 48,3$  seg. versus  $85,3 \pm 25,2$  seg.;  $p = 0,091$ ) e índice de despertar breve ( $9,7 \pm 3,8$  versus  $7,4 \pm 2,4$ ;  $p = 0,075$ ) em sono REM entre os dois grupos. Todos os pacientes com

ELT tiveram uma eficiência do sono normal e similar ao grupo de controle ( $90,4 \pm 2,9$  % versus  $90,6 \pm 2,9$  %).

**Conclusões:**

Os pacientes com ELT apresentam aumento da taxa de CAP e da duração de tempo de CAP em relação ao grupo controle, demonstrando um aumento na instabilidade e fragmentação do sono. O aumento na expressão da taxa de CAP, alterações nos parâmetros de fragmentação e descontinuidade do sono, expressos pelo aumento de número, duração e índice de despertares breves em sono NREM e o número de mudanças de estágios, associados à eficiência normal do sono em nosso grupo de pacientes com ELT, podem sugerir que o CAP tem um papel na modulação do sono. A fragmentação e a instabilidade do sono em pacientes com ELT, provavelmente, ocorrem devido à própria epilepsia e podem refletir a interação do foco epilético com os sistemas responsáveis pela manutenção e estabilidade de sono.

**Palavras-chave:** Epilepsia, Epilepsia do Lobo Temporal, Sono, Padrão Alternante Cíclico.

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Cyclic Alternating Pattern (“CAP”) is a NREM sleep physiological rhythm corresponding to periods of cyclical activation expressed by phasic events of sleep. The increase in the CAP rate expression has been considered a measure for sleep instability and fragmentation. CAP offers a favorable condition for interictal and/or ictal discharges. The CAP modulation in patients with Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is not well defined.

### **Objectives:**

Analyze the CAP expression in patients with TLE comparing it with a control group. Select the group of patients without sleep disorders which may interfere with sleep organization.

### **Methods:**

A transversal study was conducted with a comparing control group. The selection was paired on gender and age between patients with TLE and the control group, in accordance with inclusion and exclusion criteria. The sleep parameters and CAP were analyzed in 13 patients (6 males and 7 females; mean age:  $33,8 \pm 8,5$  years) and 13 healthy individuals (8 males and 5 females; mean age:  $26,1 \pm 9,2$  years) who did not present sleep disorders. The comparison of the two groups was made through Student’s t-test and was confirmed by the Mann-Whitney U test.

### **Results:**

Patients with TLE showed an increase in the CAP rate ( $44,02 \pm 5,23\%$  versus  $31,83 \pm 3\%$ ;  $p < 0,001$ ) and CAP time was longer ( $133,77 \pm 15,56$  min. versus  $99,38 \pm 9,6$  min.;  $p < 0,001$ ) as compared to healthy individuals. There was no difference in the duration average of stage A ( $9,27 \pm 1,15$  sec. versus  $8,7 \pm 0,61$  sec.;  $p < 0,131$ ), and the duration average of stage B did not show a significant difference ( $22,92 \pm 1,71$  sec. versus  $21,54 \pm 1,78$  sec.;  $p < 0,054$ ) between both groups. The comparison of sleep parameters and CAP within the group showed that there is no difference between the genders. The statistical analysis of sleep parameters in patients with TLE showed a significant difference in the following variables: lower sleep latency ( $5,8 \pm 2,4$  min. versus  $14,2 \pm 7,6$  min.;  $p = 0,002$ ); increase in the number of stage shifts with an average of ( $91,1 \pm 25,7$  versus  $68,2 \pm 12,8$ ;  $p = 0,008$ ); lower duration of the stage IV ( $30,8 \pm 14,8$  min. versus  $51,4 \pm 12,5$  min.;  $p = 0,001$ ); higher percentage of the stage III ( $7,7 \pm 2,8\%$  versus  $5,7 \pm 1,7\%$ ;  $p = 0,035$ ); lower percentage of the stage IV ( $7,9 \pm 4\%$  versus  $12,9 \pm 3,3\%$ ;  $p = 0,002$ ) in patients with TLE as compared to the control group. The analysis of arousals in patients with TLE showed: a higher number of arousals during sleep ( $66,5 \pm 20$  versus  $41,8 \pm 9$ ;  $p = 0,001$ ); a higher number of arousals during NREM sleep ( $52,9 \pm 19,6$  versus  $31 \pm 9,5$ ;  $p = 0,002$ ); a longer total duration of arousals during sleep ( $549,1 \pm 170,3$  sec. versus  $357,2 \pm 88,5$  sec.;  $p = 0,002$ ); a longer total duration of arousals during NREM sleep ( $436,8 \pm 165,7$  sec. versus  $271,9 \pm 95,2$  sec.;  $p = 0,006$ ); an increase of arousal index during sleep ( $10,2 \pm 2,9$  versus  $6,3 \pm 1,7$ ;  $p = 0,001$ ); an increase of arousal index during NREM sleep ( $10,3 \pm 3,4$  versus  $6 \pm 2$ ;  $p = 0,001$ ). There was not a significant difference in number ( $13,6 \pm 5,6$  versus  $10,8 \pm 3,7$ ;  $p = 0,149$ ), total duration ( $112,3 \pm 48,3$  sec. versus  $85,3 \pm 25,2$  sec.;  $p = 0,091$ ) and arousal index ( $9,7 \pm 3,8$  versus  $7,4 \pm 2,4$ ;  $p = 0,075$ ) during REM sleep between the two groups. All patients with TLE showed a sleep efficiency that is normal and similar to the control group ( $90,4 \pm 2,9\%$  versus  $90,6 \pm 2,9\%$ ).

**Conclusions:**

Patients with TLE showed an increase in CAP rate and a longer CAP duration in relation to the control group, demonstrating an increase in the instability and fragmentation of sleep. The increase in the CAP rate expression, alterations in the parameters of sleep fragmentation and discontinuity that as expressed by increase in the number, duration, arousal index during NREM sleep and number of stage shifts, associated with normal sleep efficiency in our group of patients with TLE may suggest that CAP may have influence in the modulation of sleep. Sleep fragmentation and instability in patients with TLE may occur probably due to epilepsy itself, reflecting the interaction of the epileptic foci with the systems responsible for the maintenance and stability of sleep.

**Keywords:** Epilepsy, Temporal Lobe Epilepsy, Sleep, Cyclic Alternating Pattern.



# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1. Epilepsia do lobo temporal**

A epilepsia é um distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epilética (Fischer et al, (ILAE) 2005).

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) pode ser caracterizada por um conjunto de condições clínicas ou síndromes epiléticas, cujo ponto comum é a ocorrência de crises parciais complexas, presumivelmente, originárias do lobo temporal (Engel et al, 1997a). A maior parte dos casos envolve as estruturas temporais mesiais, mas pode haver crises com origem no neocórtex lateral (Hauser, 1991).

O lobo temporal contém áreas importantes relacionadas com a linguagem, memória e humor. Sua estrutura é variada devido à presença tanto de neocórtex, como de alocórtex, portanto, as crises originadas do lobo temporal têm uma fenomenologia distinta e altamente variada. Os principais tipos de crises que surgem dos lobos temporais são crises parciais simples, parciais complexas e parciais complexas com generalização secundária (Cockerell & Shorvon, 1997).

A ELT com esclerose mesial é a forma mais comum de epilepsia sintomática focal e o principal diagnóstico associado à indicação para cirurgia da epilepsia em adultos.

### **1.1.1. Epidemiologia**

A ELT ocorre em 50 a 60% dos pacientes epiléticos. Aproximadamente 40% até 60% desses, apresentam crises parciais complexas, sendo o tipo de manifestação mais comum de epilepsia em adolescentes e adultos (Hauser, 1991). Cerca de 60% das crises parciais têm origem nos lobos temporais (Manford et al, 1992) e, em torno de 30% a 40% desses pacientes têm crises refratárias às drogas antiepiléticas (DAE) disponíveis (Hauser, 1991). A epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EH) corresponde a aproximadamente 60% dos casos de ELT (Gastaut et al, 1975; Engel et al., 1997b; French et al, 1993; Engel, 2001), sendo esse tipo de epilepsia a causa mais freqüente (em torno de 50-70%) de epilepsia refratária na idade adulta (Babb & Brown, 1987; Gloor, 1991; Engel et al, 1993), que pode ter controle de crises em 80% a 90% com o tratamento cirúrgico (Engel et al, 1993; Engel & Shewmon, 1993; Engel et al, 1997b).

### **1.1.2. Classificação e características clínicas**

O termo epilepsia do lobo temporal foi utilizado inicialmente por Penfield (1954), para caracterizar crises epiléticas com automatismos complexos. Segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas (ILAE, 1989), a ELT é uma síndrome com quadro específico de manifestação nas Síndromes e Epilepsias Localizadas Sintomáticas. Embora a ELT se enquadre numa síndrome única, os avanços na investigação estrutural do encéfalo permitem classificá-la em síndromes ou subsíndromes diversas, denominadas em conjunto como “epilepsias do lobo temporal”. Recentemente, a ELT foi subdividida em epilepsia temporal mesial e neocortical, de acordo com a origem e a semiologia das crises. Conforme a etiologia, a ELT foi classificada em familiar, sintomática ou provavelmente sintomática (Engel, 2001).

A Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) é a forma mais freqüente da ELT e, tipicamente, está associada à esclerose mesial temporal, mas pode ser ocasionada por outras lesões (displasias corticais, tumores, malformações vasculares, etc.). As crises, em geral, surgem no final da infância ou no início da adolescência, enquanto nos casos secundários a outros tipos de lesões, as crises podem acontecer em qualquer faixa etária. A convulsão febril prolongada na infância, seguida de um período silente, é um antecedente comum para o surgimento das crises parciais complexas, depois de vários anos. As manifestações características da ELTM são crises parciais complexas, precedidas ou não de auras, crises parciais simples, auras isoladas ou crises parciais com generalização secundária. As auras que correspondem às manifestações sensitivo-sensoriais, vegetativas ou psíquicas subjetivas, ocorrem em 20% a 90% dos pacientes com ELT (Theodore et al, 1983). As mais comuns na ELTM são: aura epigástrica; sintomas autonômicos como midriase, palidez, sudorese e taquicardia; sintomas psíquicos tipo sensações dismnésticas como “*deja vu*” ou “*jamais vu*”, e também, as manifestações disfásicas ou afetivas, como medo súbito, irritabilidade e raiva. As menos freqüentes são alucinações olfativas, gustativas e auditivas (Gastaut & Broughton, 1974; French et al, 1993). Ainda podem ser observados automatismos oroalimentares, gestuais manuais ou automatismos mais complexos, como deambulação, sentar, levantar, andar, correr, etc. (Palmini & Gloor, 1992), ou postura distônica em 15% dos pacientes com ELT, sendo geralmente contralateral ao hemisfério cerebral de origem das crises (Kotagal, 1991). A vocalização caracterizada pela emissão de ruídos, palavras ou frases repetidas, pode ocorrer nas crises do lobo temporal. Sugere-se, que a emissão de palavras durante o automatismo crítico depende do envolvimento do hemisfério não dominante, enquanto disfasia pós-ictal implica envolvimento do hemisfério dominante (Yen et al, 1996).

Epilepsia temporal neocortical corresponde a menos de 10% das ELT e tem uma etiologia variada. Caracteriza-se, principalmente, pela presença de auras com alucinações auditivas, vertiginosas, visuais e, eventualmente, com alteração da linguagem (afasia ictal), quando o foco se localiza no hemisfério dominante (Bustamante & Sakamoto, 1999). As causas mais freqüentes da epilepsia temporal neocortical são displasias corticais, astrocitoma de baixo e alto grau, hemangiomas, ou ainda, glioses inespecíficas e cistos porencefálicos (O'Brien et al, 1996).

O primeiro relato de ocorrência da epilepsia temporal familiar foi em 1995, através da descrição de uma grande família, com epilepsia parcial associada aos sintomas auditivos e de evolução benigna (Ottman et al, 1995). Também foram descritos pacientes com história familiar de ELT em pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, em geral, com boa evolução e exames de neuroimagem normais (Berkovic et al, 1996; Jackson et al, 1998). Posteriormente, foi identificado um tipo de ELT familiar com esclerose mesial (Kobayashi et al, 2001). As características semiológicas das crises são muito semelhantes as da ELTM. As crises parciais simples com sintomas psíquicos, autonômicos ou sensoriais especiais, ocorrem em 60% a 90% dos pacientes e crises parciais complexas com automatismos gestuais e oroalimentares, em mais de 95% dos casos, com uma tendência a um período de confusão mental pós-ictal mais curto ou ausente. A epilepsia temporal familiar é uma síndrome com heterogeneidade clínica e genética, composta por pacientes com controle variável de crises epilépticas e presença de atrofia hipocampal em 57% dos casos, incluindo aqueles com curso benigno da doença ou com remissão das crises sem medicação, além de baixa incidência de crises febris na infância (Kobayashi et al, 2001).

### 1.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico de ELT baseia-se, principalmente, no quadro clínico e nos antecedentes pessoais e familiares. É comum, uma história familiar de epilepsia ou convulsão febril. O exame neurológico clássico é, freqüentemente, normal. Porém a investigação mais fina de pacientes com ELTM, pode demonstrar alterações cognitivas envolvendo a memória, e dependendo, se o lobo temporal comprometido é o dominante ou não-dominante, alterações nas funções verbais ou visuoespaciais. As alterações na esfera psíquica, tais como: emotividade, dependência, passividade, hipossexualidade, viscosidade, hipergrafia e religiosidade, podem ainda fazer parte do quadro clínico (Bustamante & Sakamoto, 1999).

O Eletroencefalograma (EEG) e a neuroimagem são fundamentais na investigação dos pacientes com ELT. O EEG é o exame mais freqüente utilizado em pacientes com epilepsia e, geralmente, é realizado no período intercrítico. O exame de rotina varia entre 20 à 30 min. em vigília, com uma sensibilidade em torno de 30% para determinar presença de sinais epileptogênicos em pacientes com ELT, enquanto o sono NREM, aumenta essa sensibilidade para 50% a 60% (Alving, 1994). Segundo alguns autores, o EEG intercrítico de pacientes com ELT define de maneira confiável a área de início crítico (Walczak et al, 1992). Para aumentar a sensibilidade do método, são aplicados registros prolongados de vídeo-EEG; uso de eletrodos adicionais, como os eletrodos intermediários da cadeia temporal, eletrodos zigomáticos e temporais anteriores (T1 e T2); eletrodos semi-invasivos como os esfenoideais, nasogaríngeos, etc.; provas de ativação, tais como, a supressão de DAE, hiperventilação, privação de sono, etc. Assim, aumenta em até 90% a possibilidade de detectar as descargas epileptogênicas interictais (DEI) em pacientes com ELT (Velasco & Sakamoto, 1999). O EEG do escalpo interictal pode demonstrar atividade epileptogênica tipo espícula e/ou onda aguda, seguida ou não de onda lenta com eletronegatividade e

amplitude máxima em eletrodos correspondentes às áreas temporais médio-basais. Em mais de 90% dos pacientes com ELT as DEI podem ser melhor detectadas pela adição de eletrodos temporais anteriores, zigomáticos e esfenoidais. As DEI podem ser unilaterais, ipsilaterais e/ou contralaterais à EH ou bilaterais. Descargas bitemporais independentes, com predomínio no lado de origem das crises, ocorrem em 25% a 50% dos pacientes (Ebner & Hoppe, 1995; Williamson et al, 1993).

As anormalidades não epileptiformes tipo lentificação intermitente nas faixas teta e/ou delta unilateral e/ou bilateral, ou ainda, a atividade delta rítmica intermitente (TIRDA, do inglês - *Temporal Intermitent Rhythmic Delta Activity*), são observados em um terço dos casos estudados por Reiher et al (1989). A atividade delta com localização sobre as regiões temporais pode ser observada em mais de 90% dos pacientes com ELTM unilateral, apresentando alta concordância com o lado da atrofia e atividade epileptogênica interictal. Nos pacientes com ELT bitemporal, a atividade delta predomina sobre o lado mais afetado em 60% dos pacientes, embora 14% apresentem predomínio dessa atividade sobre o lado menos comprometido. Em mais de 85% dos casos, a atividade delta focal é concomitante com a atividade epileptogênica, tendo um valor localizatório, além de ser um indicador confiável do foco epiléptico (Gambardella et al, 1995).

Em menos de 10% dos pacientes com ELT observa-se EEG interictal normal (Mikati & Holmes, 1996; Williamson et al, 1993), o que não exclui o diagnóstico de epilepsia.

A atividade EEG ictal pode manifestar-se com um padrão rítmico de uma atividade teta, delta, alfa ou beta, com crescimento gradual da amplitude e lentificação da frequência, podendo ser precedida por uma supressão lateralizada da atividade intercrítica (Resinger et al, 1989). Essas anormalidades podem permanecer focais ou generalizar-se secundariamente. A atenuação da voltagem lateralizada como manifestação ictal foi

descrita em 5% dos casos observados por Kanner & Jones (1997), porém, o padrão rítmico teta e delta são os tipos mais comuns de início ictal em pacientes com espículas interictais unilaterais (Pataraya, 1998). A lentificação lateralizada pós-ictal ou atenuação da atividade de base podem ter valor localizador das crises em 96% a 100% (Walczak et al, 1992; Williamson et al, 1993).

Vídeo-EEG (registro simultâneo do EEG e do comportamento clínico do paciente) é indicado para uma correta classificação clínica e eletroencefalográfica das crises, na determinação da lateralização ou localização da zona epileptogênica e no diagnóstico de crises não-epilépticas associadas (Argentoni, 2002).

A tomografia computadorizada (TC) de crânio é muito sensível na demonstração das hemorragias intraparenquimatosas e calcificações associadas a lesões epileptogênicas (Ho & Kuzniecky, 1998).

A ressonância magnética (RM) é um método confiável com alta acurácia para localização do foco em pacientes com ELT e na definição da sua etiologia (Andermann, 1997). A RM é essencial para o diagnóstico da esclerose hipocampal, displasias corticais, angiomas, tumores, malformações vasculares, etc. O diagnóstico da esclerose mesial pela RM se traduz por diminuição do volume ou aumento do sinal hipocampal nas seqüências ponderadas em T2, podendo ser acompanhados de modificação no formato e na estrutura interna do hipocampo. A atrofia hipocampal pode ser unilateral ou bilateral, mas comumente, é assimétrica. Anormalidades extra-hipocampais incluem, entre outras, a presença de atrofia ou aumento de sinal da amígdala e do lobo temporal como um todo, com dilatação do corno temporal do ventrículo lateral (Jackson et al, 1993; 1994; Andermann, 1997).

As técnicas quantitativas como a volumetria e o tempo de relaxamento nas seqüências ponderadas em T2, podem ser úteis nos casos de alterações sutis ou comprometimento bilateral dos hipocampos (Cendes et al, 1993).

Tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) são métodos funcionais de neuroimagem usados na investigação de ELT para avaliação dos estados funcionais críticos e intercríticos do parênquima cerebral, assumindo um papel relevante nos pacientes que apresentam RM e monitorização vídeo-EEG inconclusivos. Além disso, esses exames podem sugerir a localização da zona epileptogênica naqueles casos com lesões extensas ou múltiplas, evitando estudos neurofisiológicos invasivos (Wichert-Ana et al, 2005). A principal aplicação do PET é para a localização de esclerose hipocampal, evidenciando hipometabolismo unilateral na zona epileptogênica (Drzezga et al, 1999), demonstrando uma sensibilidade de 70-86% com marcador metabólico (FDG) em pacientes com esclerose mesial temporal (Gaillard et al, 1995). Tem sido demonstrado em humanos, que o metabolismo neuronal aumentado, está associado à atividade convulsiva e se traduz por aumentos significativos do fluxo sanguíneo cerebral (Meyer et al, 1966; Posner et al, 1969).

SPECT ictal tem maior positividade diagnóstica, evidenciando aumento significativo do fluxo sanguíneo, enquanto uma diminuição ou até ausência de alteração do fluxo é identificada na fase interictal (Plum et al, 1968; Ingvar, 1973). O déficit metabólico e perfusional descrito na fase interictal, tem correlação com o substrato histológico, usualmente encontrado nesses focos, como perda neuronal, proliferação de células gliais e comprometimento da circulação local (Harris, 1972). Em virtude da perda neuronal na área epileptogênica, o déficit metabólico pode ser esperado (Woodbury & Kemp, 1977). SPECT interictal tem uma sensibilidade média de 50% para localização do foco epiléptico



no período interictal, devido a diferenças metodológicas e amostragem populacional (Berkovic et al, 1991).

A avaliação neuropsicológica pode detectar distúrbios de memória verbal e não verbal, acometimento do hemisfério dominante e não dominante, respectivamente. Esta disfunção tende a ser progressiva, correlacionada ao controle inadequado de crises e proporcional ao grau de atrofia hipocampal (Jones-Gotman et al, 1993; 1997).

#### **1.1.4. Neuropatologia**

A lesão neuroanatômica mais comumente encontrada na ELT é a EH, reorganização axonal caracterizada por brotamentos de colaterais axônicas das células granulares (as fibras musgosas) na região da camada molecular interna do giro denteado (Babb 1991), porém, outras estruturas também estão envolvidas, como a amígdala, o giro parahipocampal e o córtex entorrinal (Gloor, 1991; Najm, 2001). A EH é caracterizada por perda neuronal e gliose, especialmente das células do setor de Sommer (CA1 e prosubiculum), da região CA3 e dos neurônios da região hilar, com relativa preservação de CA2, subiculum e giro denteado (Babb et al, 1984a; 1984b; 1987). Associado à perda neuronal, observa-se, ainda na esclerose hipocampal, a dispersão das células granulares, caracterizada pela perda da justaposição habitual das células granulares na camada granular do giro denteado, produzindo aumento da sua espessura e dos espaços intercelulares (Houser, 1990). Presença de neurônios ectópicos e infiltrados perivasculares semelhantes à oligodendrócitos são descritos na substância branca e neocórtex do lobo temporal em pacientes com ELTM. Entretanto, esses sinais de displasia não tiveram nenhuma relação com fatores precipitantes, história familiar positiva ou qualquer outro parâmetro clínico, deixando sem resposta confirmativa sobre o papel de fatores displásicos

no desenvolvimento de EH e ELTM. A relação entre ELTM, EH e crises febris continua a ser um enigma (Kasper, 2003).

### **1.1.5. Fisiopatogenia das crises focais**

A crise epiléptica é definida como sinais e sintomas transitórios devidos à atividade anormal excessiva ou síncrona de neurônios cerebrais (ILAE, 2005). A atividade elétrica anormal nas crises parciais origina-se de um foco. Esse foco de crise é um agrupamento de neurônios que desencadeiam a excitabilidade aumentada (epileptiforme). O aumento da excitabilidade pode resultar de muitos fatores diferentes, como a alteração de propriedades celulares ou de conexões sinápticas causadas por uma cicatriz local, coágulo sangüíneo ou tumor. 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 de uma despolarização repentina grande (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 (GABA-érgicos), respectivamente. O PDS não ocorre apenas em focos epilépticos, mas as células piramidais da região CA3 do hipocampo podem exibir comportamento tipo PDS em condições normais, porém, nunca de modo síncrono, igual a uma população de neurônios envolvidos nas descargas epileptiformes (Kandel, 2000).

O sistema glutamatérgico hipocampal tem papel fundamental nos processos de plasticidade neuronal, incluindo a neurogênese, remodelação dendrítica, potencialização de longa duração (McEwen, 2001), mas também, pode ser envolvido nos processos de dano

celular nos distúrbios neurológicos como epilepsia, por hiperexcitação de receptores glutamatérgicos (Glass & Dragunow, 1995; Rogawski & Donevan, 1999). Assim, as regiões de CA1 são ricas em receptores para NMDA e as regiões do hilo e CA3 são ricas em receptores para cainato, o que poderia explicar a vulnerabilidade seletiva do hipocampo (Gloor, 1991; Geddes & Cotman, 1986; Tremblay et al, 1985). Estudo neuropatológico realizado em pacientes com esclerose mesial temporal evidencia um brotamento axonal exuberante de circuitos excitatórios, além de uma alteração na expressão de receptores glutamatérgicos (Babb et al, 1991; Meberg & Routtenberg, 1991). O aumento da susceptibilidade do tecido nervoso às crises epiléticas 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 (Meldrum, 1984).

#### **1.1.6. Mecanismos da epileptogênese na ELTM**

Há duas hipóteses da epileptogênese na ELTM: das células em cesto dormentes e da reorganização sináptica das fibras musgosas. A primeira hipótese foi desenvolvida por Sloviter (1994). Ele demonstrou a perda das células musgosas no hilo do giro denteado, que ocorre algumas horas depois, devido a uma lesão, através da estimulação elétrica via perfurante e em modelo de ácido caínico. As células musgosas do hilo removem a aferência excitatória para as células em cesto, tornando-as não-funcionais, ou seja, “dormentes”. Rearranjos morfológicos das conexões sinápticas têm sido observados no giro denteado de pacientes com crises parciais complexas de longa duração. Os axônios das células granulares do giro denteado proliferam após a morte de suas células-alvo no hilo, reinervando os dendritos das células granulares que estão na camada molecular do

giro denteado. Esse brotamento provavelmente contribui para a hiperexcitabilidade do tecido neural epiléptico (Kandel, 2000). Uma vez iniciada a perda parcial da inibição, combinada a aferência excitatória à estímulos normais, descargas excessivas das células granulares seriam geradas, levando à morte celular progressiva no hilo e ao surgimento de uma condição epiléptica com o passar dos anos, após o insulto inicial (McNamara, 1994).

A hipótese de reorganização sináptica das fibras musgosas defende a idéia de que a hiperexcitabilidade das células granulares é uma consequência de um rearranjo patológico de uma circuitaria neuronal, na qual as células granulares emitiriam colaterais axônicas para o seu próprio campo dendrítico, resultando em um circuito sináptico recorrente (Tauck & Nadler, 1985). Este arranjo seria resultante da eliminação sináptica em decorrência da morte de neurônios, células musgosas, que normalmente projetam axônios para o terço proximal da camada molecular do giro denteado (McNamara, 1994). As sinapses eliminadas poderiam ser substituídas pelos axônios das células granulares, as fibras musgosas. Os neurônios GABA-érgicos encontram-se preservados no hipocampo esclerótico, enquanto as células musgosas no hilo do giro denteado são afetadas no processo patogênico e desaparecem. As células musgosas fornecem uma retroalimentação excitatória aos interneurônios GABA-érgicos. A perda dessas células musgosas remove funcionalmente a inibição adjacente no giro denteado, levando à hiperexcitabilidade. Além disso, haveria reorganização sináptica com formação de um circuito axonal aberrante, que se origina nas células granulares do giro denteado e que termina no campo dendrítico desses próprios neurônios. Esse brotamento supragranular das fibras musgosas seria a base de um circuito excitatório local responsável pela hiperexcitabilidade e pelos eventos epileptiformes (Babb et al, 1991). Entretanto, alguns estudos experimentais em modelos animais com crises espontâneas freqüentes não apresentam perda neuronal (Sloviter, 1992; Buckmaster & Dudek, 1997). Provavelmente, o brotamento das fibras musgosas pode

contribuir com a excitabilidade da circuitaria hipocampal, mas não é necessário para a gênese da epilepsia e talvez este tipo de reorganização axonal, seja mais importante na progressão da ELT (Guedes et al, 2006).

As alterações de receptores glutamatérgicos NMDA e AMPA na EH podem contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal, sincronização, geração de crises (Masukawa et al, 1991; Mathern et al, 1997; Eid et al, 2002) e o glutamato pode prolongar a despolarização de astrócitos, facilitando a geração e propagação de atividade ictal (Seifert et al, 2004). Os estudos em tecidos hipocampais de pacientes com ETM refratária às DAE, demonstram alterações na neurotransmissão GABA-érgica em tecido humano, como também, a persistência de algum grau de funcionalidade do sistema inibitório no giro denteado. A gênese de descargas epileptiformes interictais ou de crises epiléticas, pode estar associada à falha transitória do sistema inibitório ou é mediada pela hiperexcitabilidade do sistema glutamatérgico, que não é compensada pelo grau de atividade inibitória GABA-érgica local (Sanabria et al, 2000). A perda gradual de inibição circundante GABA-érgica é crítica para as etapas iniciais da progressão de crises parciais (Kandel, 2000).

Apesar de dados contraditórios sobre o papel de sinapses elétricas ou junções gap na epileptogênese da ELTM em modelos experimentais (Elisevich et al, 1997; Aronica et al, 2001; Fonseca et al, 2002), os recentes estudos farmacológicos sugerem que o aumento na expressão de sinapses elétricas em circuitos epileptogênicos, pode ser fundamental para o estabelecimento da hipersincronização característica das crises epiléticas (Guedes et al, 2006).

Os experimentos em modelos animais (Kearney et al, 2001) sugerem que os defeitos de canais de sódio poderiam promover o aparecimento de esclerose hipocampal, com surgimento posterior de crises focais através de despolarização persistente e

hiperexcitabilidade neuronal (Escayg et al, 2000). É provável, que as mudanças a longo prazo que levam à epilepsia, envolvam padrões específicos de expressão gênica. O protooncogene *c-fos* e outros genes de expressão imediata podem ser ativados por crises. Uma vez que, muitos genes de expressão imediata codificam fatores de transcrição que controlam outros genes, o conjunto de produtos gênicos que resulta de uma atividade epileptiforme pode iniciar uma cascata de mudanças que leva ao desenvolvimento da epilepsia (Kandel, 2000).

### **1.1.7. Fatores genéticos**

A investigação genética da epilepsia temporal familiar sugere uma herança autossômica dominante com penetrância incompleta. O estudo volumétrico por RM demonstra esclerose mesial em parentes assintomáticos de pacientes com epilepsia temporal familiar, reforçando a participação de fatores genéticos na fisiopatogenia da esclerose mesial (Kobayashi et al, 2001; 2002). Por outro lado, pacientes com ELTM e atrofia hipocampal, freqüentemente, apresentam história familiar para epilepsia, sugerindo a participação de fatores genéticos nesta síndrome da epilepsia (Andermann et al, 1982; Cendes et al, 1998).

A comissão da ILAE conclui que a predisposição genética para ELTM associada à EH é uma evidência e pode se manifestar como a predisposição genética à convulsão febril, que poderia ser grave o suficiente em alguns pacientes ao ponto de promover o aparecimento da EH (Wieser, 2004).

Estudos de genética molecular estão sendo realizados na tentativa de mapeamento do gene envolvido na forma familiar de ELT. Acredita-se que a variabilidade do controle

de crises nesses pacientes deve depender da influência de fatores modificadores, genéticos e ambientais, que agiriam modulando o efeito do gene principal (Cendes, 2002).

## **1.2. Sono e epilepsia**

Sono e epilepsia têm uma influência recíproca e se refere a todos os tipos de epilepsia (Autret, 1995; 1999; Mendez & Radtke, 2001; Peraita-Adrados, 2004). Essa influência se refere às manifestações críticas e intercríticas noturnas da epilepsia (Baldy-Moulinier, 1986); aos efeitos da privação do sono na epilepsia (Degen, 1980; Rajna, 1993; Klinger et al, 1991); às alterações do sono provocados pela epilepsia (Lieb et al, 1980; Touchon et al, 1991; Samaritano et al, 1994; Crespel et al, 2000) e à influência das DAE no sono (Placidi et al, 2000; Wolf et al, 1984; Foldvary-Shaefer, 2002). Por outro lado, uma freqüente coexistência de distúrbios do sono (DS), principalmente síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) entre epiléticos, está relatada na literatura (Wyler & Weymuller, 1981; Devinsky et al, 1994; Mallow et al, 1997; 2001).

O sono influencia a expressão de atividade interictal e/ou ictal de várias maneiras. Por outro lado, o sono é perturbado por crises epiléticas ou DAE. O estado de sono/vigília não tem uma influência consistente, quer sobre as crises epiléticas, quer sobre a atividade paroxística para uma determinada síndrome epilética. Entretanto, existem tipos de epilepsia em que as crises ocorrem exclusivamente à noite, além disso, a atividade epileptogênica pode ter sua maior intensidade em alguns estágios do sono ou até aparecer somente em sono, conforme o tipo de epilepsia.

Vários ritmos biológicos influenciam o sono: ritmo circadiano, processos homeostáticos, ritmo ultradiano e parâmetros da microestrutura do sono. A susceptibilidade da epilepsia varia conforme esses parâmetros cronobiológicos (Parrino et al, 2000). Por outro lado, as síndromes epiléticas 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 epiléticas, 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 (Martins da Silva & Binnie, 1985; Kryger et al, 1994).

Vários autores relatam a ativação de DEI em sono NREM (Autret A, 1995; Alving, 1994; Binnie, 1988; Schorvon, 1990), enquanto a privação do sono pode precipitar crises epiléticas, independentemente dos tipos de crise, como também, facilitar o aparecimento de atividade epileptiforme interictal nos pacientes com EEGs convencionais normais (Billiard, 1982; Rowan et al, 1982). As crianças com epilepsia e EEG em vigília normal, tiveram uma ativação de DEI em 32% após privação do sono (Geller et al, 1969). Em estudo de 102 pacientes com epilepsia, Degen (1980) observou aumento de atividade epileptiforme de 17% para 57%, em exames de EEG de rotina, após privação do sono. Os pacientes jovens e aqueles com epilepsias generalizadas primárias são especialmente sensíveis à privação do sono (Degen et al, 1987; Pratt et al, 1968; Tartara et al, 1980). Este impacto epileptogênico da privação do sono pode ser explicado pelo maior nível de sincronização EEG (Dijk et al, 1991).

O sono pode ocasionar modificações importantes no EEG interictal, em especial na frequência, morfologia e distribuição espacial das descargas epiléticas, bem como na ocorrência de crises. Estudos com eletrodos extracranianos e eletrodos profundos demonstram que a atividade epileptogênica ocorre, predominantemente, durante o sono NREM, mais especificamente durante a fase II (Lieb et al, 1980). Aproximadamente 80% dos pacientes com epilepsia apresentam um predomínio de crises convulsivas durante o



sono ou ao despertar e 44% das crises tônico-clônicas generalizadas, ocorrem exclusivamente durante o sono (Mallow, 1996).

O ciclo sono-vigília afeta, significativamente, a expressão de DEI e crises epiléticas. O estudo em 2110 pacientes com epilepsia, de acordo com o ciclo sono-vigília e o tipo de epilepsia (Janz, 1962; 1974), demonstrou que as epilepsias parciais ocorrem predominantemente (44-45% dos casos) durante o sono; as epilepsias diurnas correspondem às epilepsias generalizadas idiopáticas (33-34% dos casos) e as epilepsias difusas (21-23% dos casos) que pertencem às epilepsias sintomáticas. Em geral, as epilepsias generalizadas primárias (EGP), entre elas a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), a epilepsia ausência da infância e juvenil e as crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar, são epilepsias diurnas, nas quais a ocorrência das crises predomina nas primeiras duas horas após o despertar. Essas epilepsias são idiopáticas ou hereditárias em 84 a 90% dos casos (Billiard, 1982; Janz, 1962) e, geralmente, ocorrem antes dos 15 anos de idade (Niedermeyer, 1982). As crises parciais com generalização secundária, em geral, correspondem às epilepsias noturnas, incluindo outras epilepsias parciais como a epilepsia parcial benigna da infância (EPBI) e a síndrome de Landau-Kleffner. Epilepsias difusas são, em geral, epilepsias sintomáticas (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West e epilepsias mioclônicas progressivas), frequentemente, refratárias ao tratamento e têm um prognóstico desfavorável. As epilepsias parciais, em geral, correspondem às epilepsias difusas.

As flutuações do nível de viglância facilitam o aparecimento de descargas no EEG (Touchon, 1982). As descargas epiléticas generalizadas são mais freqüentes em sono NREM, particularmente no estágio II, em comparação com o sono REM e viglância (Broughton, 1971; Passouant, 1975; Billiard, 1982; Billiard et al, 1987). Os despertares durante o sono e as mudanças de estágios, também podem facilitar a ocorrência de

descargas generalizadas (Tassinari et al, 1974). O sono NREM com padrão de EEG sincronizado, resulta em aumento e propagação de anormalidades interictais, enquanto o sono REM com EEG dessincronizado, previne a propagação de descargas generalizadas (Shouse et al, 2000).

As crises tônico-clônicas generalizadas ocorrem exclusivamente durante o sono NREM (Passouant et al, 1975; Besset, 1982), em geral, durante as duas primeiras ou duas últimas horas do sono, na fase II do sono NREM. As crises podem causar despertar ou mudança para estágios mais superficiais do sono. A latência do sono REM pode aumentar quando as crises ocorrem no Iº ciclo do sono e o sono REM nunca é o estágio do sono que ocorre logo após a crise generalizada (Touchon, 1991; Elkis, 1996). As crises generalizadas noturnas podem ocasionar uma redução da eficiência do sono, aumento de vigília após o início do sono, da latência do sono e sono REM, aumento de mudanças de estágios, aumento dos estágios I - II e redução do sono REM (Baldy-Moulineier, 1982; Besset, 1982; Montplaisir et al, 1982; Touchon et al, 1991); enquanto fora das crises, a arquitetura do sono é normal (Tassinari et al, 1974). Assim, os pacientes com crises freqüentes durante o sono apresentarão alterações do sono mais acentuadas (Elkis, 1996).

Nas epilepsias parciais idiopáticas as crises e as DEI são ativadas pelo sono. O aumento da freqüência e da amplitude das DEI sem modificação da morfologia das descargas observa-se em sono NREM, enquanto nas fases do sono REM ocorre uma diminuição de freqüência e amplitude das descargas. Além disso, as DEI tem maior intensidade nos estágios III e IV do primeiro ciclo de sono, e podem se propagar para as áreas adjacentes e homólogas contralaterais (Dalla Bernardina & Beghini, 1976; Dalla Bernardina et al, 1982, 1984). Apesar de freqüentes descargas, não são observadas alterações na arquitetura ou continuidade do sono (Clemens & Majoros, 1987).

Alguns casos de ativação máxima de DEI, às vezes com padrão contínuo, ocorrem na síndrome de Landau-Kleffner (Billiard et al, 1990; Paquier et al, 1992) e na epilepsia com éspicula-onda lenta contínua do sono ou estado de mal elétrico do sono (Patry et al, 1971; Tassinari et al, 1982; Morikawa et al, 1984; Autret, 1995).

Por outro lado, o tratamento com DAE pode afetar o padrão do EEG. Em alguns pacientes o padrão do EEG compatível com Éspicula-Onda Lenta Contínua do Sono, pode aparecer, quando tratados com carbamazepina (CBZ) ou fenobarbital (FB) e desaparecer, após a troca da medicação por valproato (VPA) ou benzodiazepínicos (BZD) (Veggioti et al, 1999).

Assim, a epilepsia pode alterar a estrutura do sono diretamente (pela ocorrência de crises em sono), ocasionando sua descontinuidade e pelo efeito crônico da epilepsia, prejudicando a organização e a microestrutura do sono. As vias tálamo-corticais, as condições locais e o grau variado da responsividade de fatores reguladores do sono, podem ter um papel nessas inter-relações entre o sono e a epilepsia (Crespel et al, 2000).

### **1.2.1 Sono e epilepsia do lobo temporal**

#### 1.2.1.1 Modulação do sono sobre as crises parciais e descargas interictais.

Inicialmente as epilepsias do lobo temporal e frontal eram consideradas epilepsias puramente noturnas (Niedermeyer, 1982), com ocorrência exclusivamente em sono. Entretanto, existem diferenças entre essas epilepsias, em relação à frequência de crises durante o sono. Enquanto na epilepsia do lobo frontal (ELF) existe maior ocorrência de crises em sono (Billiard et al, 1982; Bazil, 1997; Crespel et al, 2000), intensificadas após a descontinuação de DAE, na ELT as crises podem ocorrer também durante a sonolência e em vigília e tornam-se menos frequentes depois da retirada de DAE, sendo a maior

ocorrência das crises durante a sonolência, principalmente no grupo com ETM (Crespel et al, 2000). Por outro lado, a generalização secundária, que é em torno de 43% em vigília, aumenta para 77% em sono (Bazil & Walczak, 1997; Billiard, 1982; Niedermeyer, 1982; Blume e Pillay 1985). Além disso, a generalização secundária em sono é mais importante em pacientes com ELT, principalmente após privação do sono, comparando com grupo de pacientes com ELF (Crespel et al, 2000). Apesar das crises parciais complexas serem registradas geralmente em sono NREM, as crises originadas do lobo frontal, região amigdalóide e área motora suplementar, podem ocorrer também durante o sono REM (Dahl & Dan, 1985; Crespel et al, 2000).

Vários estudos demonstram o aumento da atividade epileptiforme durante o sono em pacientes com crises parciais. A sensibilidade do EEG em determinar a presença de DEI em pacientes com ELT aumenta de 8% em vigília para 98% (Gibbs & Gibbs, 1947) ou de 30% para 50% - 60% (Alving, 1994), conforme vários estudos. Niedermeyer & Rocca (1972) relataram que 31% dos pacientes tiveram anormalidades somente em sono, e em 45% dos casos houve aumento de descargas em sono. Degen & Degen (1981) encontraram DEI durante o sono em pacientes com EEG de vigília normal.

O registro durante a sonolência e sono NREM pode aumentar a sensibilidade do EEG em pacientes com epilepsias focais (Chabolla & Cascino, 2001), enquanto a monitorização EEG durante a sonolência, especialmente após privação do sono, é útil para registro de crises em pacientes com ELT (Crespel et al, 2000).

O registro do sono nas epilepsias, principalmente após privação do sono (parcial e/ou total) é fundamental para detectar e identificar a atividade epileptiforme, como também, observar seu comportamento (ativação/desativação) nas diferentes fases do sono, auxiliando na classificação mais precisa das epilepsias e síndromes epiléticas. Os registros noturnos do sono através de polissonografia (PSG) e/ou vídeo-PSG, com

utilização do número de eletrodos adequados do EEG, contribuem para o diagnóstico diferencial entre crises epilépticas e não-epilépticas, além da detecção de distúrbios do sono (DS) não identificados pela história clínica.

As diferentes fases do sono, as flutuações no estado de vigília e a transição sono-vigília e vigília-sono, têm influência sobre a ocorrência de crises e DEI. Os principais estágios do sono (NREM e REM) são regulados por mecanismos fisiológicos diferentes e têm um efeito contrário sobre as DEI (Ferrillo et al, 2000a). Vários estudos indicam a ativação de DEI durante o sono em pacientes com epilepsias focais (Gloor et al, 1958; Ross et al, 1966; Rowan et al, 1982; Martins da Silva et al, 1984), com aumento da sua intensidade principalmente nos estágios I e II do sono NREM (Niedermeyer & Rocca, 1972; Kellaway, 1985), porém, não atingem uma densidade elevada comparando com as epilepsias idiopáticas (Gastaut, 1981; Baldy-Moulinier, 1986; Genton, 1988; Malow, 1996). A atividade interictal em pacientes com epilepsia focal aumenta em sono NREM, com ocorrência máxima em sono superficial ou sono profundo (Samaritano et al, 1991). A intensidade de DEI com seu pico nos estágios III e IV do sono, foi observada em 27 pacientes com ELT (Trentin, 2000). A intensidade de DEI nas epilepsias focais lesionais aumenta nos estágios III - IV e diminui ou é suprimida em sono REM (Billiard, 1982; Cadilhac, 1982; Samaritano et al, 1991; Genton et al, 1991; Malow et al, 1998; Kohsaka, 1993). Segundo Trentin (2000), as DEI podem ocorrer com menor intensidade nas ELT sintomáticas, enquanto são praticamente ausentes nas fases do sono REM, em pacientes com ELT criptogênicas. Entretanto, o aumento de descargas ictais e interictais em sono REM pode ser observado em alguns pacientes com ELT e ELF (Crespel et al, 2000; Ferrillo et al, 2000a). Esses resultados são confirmados em modelos experimentais de epilepsia parcial (Shouse et al, 1989; Gigli & Gotman, 1991). A presença de DEI em sono REM tem valor confiável para localização da região epileptogênica (Samaritano & Saint-

Hilaire, 1998; Sammaritano et al, 1991, Crespel et al, 2000; Gigli & Valente, 2000) e as anormalidades epileptiformes são focalizadas em sono REM, principalmente na ELT (Crespel et al, 2000).

Alguns estudos têm mostrado alterações na influência recíproca entre o hipocampo e o sistema reticular ascendente em pacientes com crises noturnas, sugerindo que existe um aumento da responsividade a estímulos excitatórios sincrônicos provenientes deste último. Uma alteração anatômica e maior sensibilidade a estímulos das estruturas temporais mesiais, podem estar correlacionadas à ocorrência de crises noturnas (Palmini et al, 2001).

Nas epilepsias parciais, a fisiopatologia resulta de uma disfunção cerebral em uma determinada região do cérebro em que os neurônios epileptogênicos exibem “mudança paroxística da despolarização”. As manifestações interictais tipo ondas agudas registradas no EEG são resultado da despolarização e hiperpolarização de neurônios corticais (Prince & Futamachi, 1970). Os processos relacionados com sono de ondas delta (SOL), incluindo a hiperpolarização progressiva de projeções neuronais tálamo-corticais, podem contribuir para ativação de DEI na epilepsia parcial (Malow et al, 1998).

Em um estudo experimental em ratos com indução de epileptogênese através de estimulação elétrica do hipocampo, foi investigada a relação entre o sono, patologia hipotalâmica e crises epiléticas. Os ratos com epilepsia espontânea mostraram aspectos clínicos da ELT, como crises espontâneas, atividade interictal e lesão das células neuronais em hipotálamo dorsomedial, que é uma região importante na regulação do sono. Esses animais apresentaram distúrbios na arquitetura do sono, além de alta frequência de crises durante o sono (Bastlund et al, 2005).

### 1.2.1.2. A organização do sono em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

O estudo comparativo de qualidade e quantidade de sono entre 148 pacientes com epilepsia e 100 indivíduos saudáveis (grupo de controle) demonstra que poucos pacientes (39% versus 79%) relatam um sono sempre de boa qualidade (Abad-Alegria et al, 1997). Pacientes com epilepsia tiveram, significativamente, mais despertares noturnos e despertar precoce, enquanto o tempo total de sono foi similar nos dois grupos. O despertar precoce, os despertares noturnos e a dificuldade de iniciar o sono, foram mais comuns em pacientes com crises parciais e crises com pior controle, do que naqueles com crises generalizadas.

Os pacientes com ELT, que apresentam crises diurnas, parciais ou com generalização secundária, podem ter uma redução do sono REM na noite que segue, sem alterações significativas de outros estágios do sono ou da eficiência do sono (Bazil et al, 2000). As crises focais isoladas podem ocasionar alterações mínimas ou não exercer nenhum efeito sobre a descontinuidade do sono. Por outro lado, múltiplas crises focais noturnas podem ocasionar redução do sono REM (Touchon et al, 1991; Bazil et al, 2000), além de aumento do estágio I e redução da eficiência do sono. As crises, sejam elas diurnas ou noturnas, retardam o primeiro episódio do sono REM (Bazil et al, 2000).

Pacientes com ELT apresentam um sono fragmentado, aumento do número de mudanças de estágios, de despertares noturnos e do tempo acordado após o início do sono, além de redução do sono REM (Almeida et al, 2003). Existe uma correlação entre pior controle das crises e maiores alterações na organização do sono (estrutura do sono mais desorganizada, redução da eficiência do sono, maior fragmentação do sono, aumento dos estágios do sono lento superficial, redução do percentual de SOL e do sono REM, prolongamento das latências para o início do sono e para o sono REM) nos pacientes com EH, comparando com controles normais (Manni et al, 1990; Almeida et al, 2003).

As alterações do sono, como mudanças de estágios, vários despertares e um aumento na duração do sono lento superficial nos pacientes com ELT, em relação aos indivíduos normais, são independentes das crises noturnas (Baldy-Moulinier, 1982), ressaltando que os parâmetros do sono REM são mais alterados nos pacientes com pior controle das crises, além de apresentar maiores alterações na estabilidade do sono em comparação com os pacientes de melhor controle clínico (Manni et al, 1990). Alterações importantes na continuidade do sono (fragmentação do sono) e redução da eficiência do sono em pacientes com ELT, foram observados em vários estudos (Touchon et al, 1987; Crespel et al, 2000).

#### 1.2.1.3. Epilepsia do lobo temporal, drogas antiepiléticas e sono.

A relação entre sono e epilepsia, também é influenciada pelo tratamento farmacológico (Manni & Tartara, 2000). As DAE podem alterar a estrutura do sono, além de serem causa importante de sonolência diurna nos pacientes epiléticos (Beghi, 1986), que é uma das principais queixas (85%) dos pacientes com ELT (Almeida et al, 2003). Outras possíveis causas da sonolência diurna, além de DAE, são DS, principalmente SAOS (Malow et al, 1997) e distúrbio de movimentos periódicos dos membros (DMPM) (Ehrenberg & Muller-Schwarze, 1997). Porém, as DAE podem melhorar o controle de crises, por estabilizar o sono (Declerck & Wauquier, 1991; Shouse et al, 1996; Touchon et al, 1991; Wolf et al, 1985).

Os estudos recentes determinam que as possíveis causas da sonolência excessiva diurna em pacientes com epilepsia, incluem tratamento com DAE, epilepsia por si, além de patologias associadas como distúrbios primários do sono (Manni & Tartara, 2000).



Uma sonolência leve, freqüentemente é vista no início do tratamento com DAE, devido ao efeito sedativo destas drogas. Geralmente, a sonolência diminui com o passar do tempo, devido ao efeito de tolerância (Mattson, 1989). Entretanto, alguns autores (Palm et al, 1997) relatam persistência de sonolência diurna mesmo após a suspensão de DAE. Outros estudos (Drake et al, 1994) demonstram que os pacientes com epilepsia têm sonolência antes de iniciar qualquer tratamento com DAE. A prevalência da sonolência excessiva é significativamente maior nos pacientes com esquemas de politerapia (Ramsay et al, 1983; Placidi, 2000) e diminui após a redução no número de DAE (Theodore & Parker, 1983).

As DAE são drogas de composição e ação variável sobre a organização e microestrutura do sono. Existem vários trabalhos a respeito, às vezes contraditórios à primeira vista. Os resultados distintos se devem às metodologias aplicadas e casuísticas selecionadas. Assim, os dados podem variar, conforme a aplicação de drogas em pacientes com epilepsia ou indivíduos saudáveis, as dosagens utilizadas ou ainda, os estudos de curto, médio ou longo prazo, além da combinação freqüente com outras drogas em pacientes com epilepsia.

Os efeitos de DAE são variáveis, algumas drogas, como FB e BZD (Monti, 1981) têm maiores efeitos sedativos (Wolf et al, 1984). A CBZ ou o VPA podem ocasionar sonolência em 42% dos casos (Mattson et al, 1992).

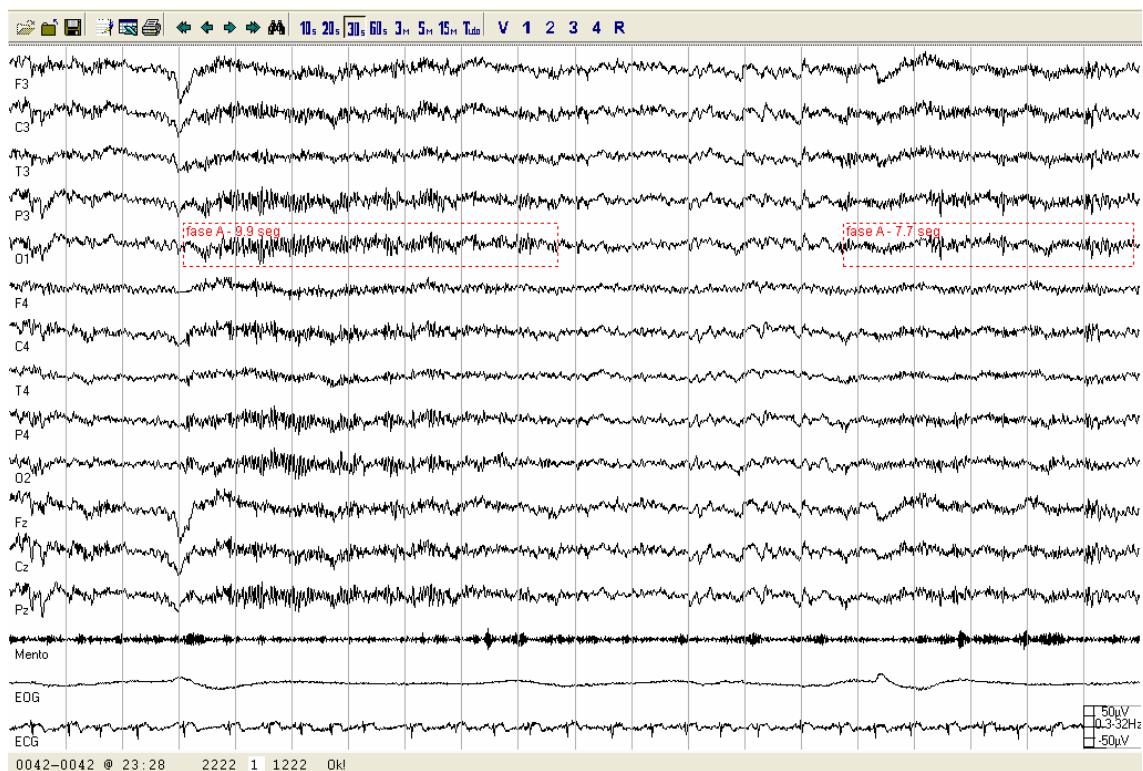
As novas DAE como gabapentina (GBP) e lamotrigina (LMT) parecem exercer um efeito favorável sobre o sono, melhorando a sua qualidade e alerta diurno (Ehrenberg & Muller-Schwarze, 1997; Ehrenberg et al, 1998), através do aumento de SOL (Rao et al, 1988), de sono REM e diminuição de despertares (Placidi et al, 2000). Por outro lado, os estudos de Placidi et al (2000), demonstram que a GBP e LMT tem um efeito intrínseco sobre o sono que não depende da redução de crises e/ou de DEI.

Além de ação direta e diversa das DAE sobre o sono, as mudanças de controle das crises também podem influenciar o sono (Placidi et al, 2000).

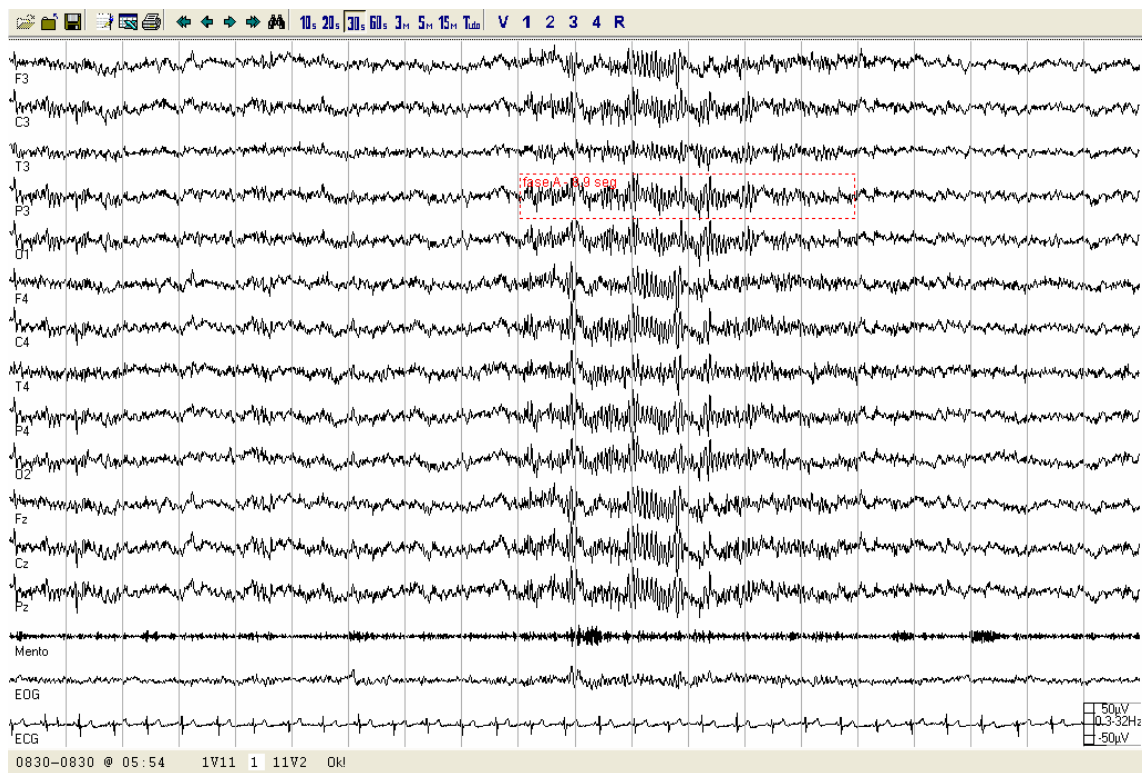
### **1.3. Padrão Alternante Cíclico (CAP)**

O Padrão Alternante Cíclico (“CAP”, do inglês - *Cyclic Alternating Pattern*) é um padrão neurofisiológico, presente em torno de 30% do sono NREM em adultos saudáveis (Terzano, 1985). Existe uma variação da taxa de expressão CAP idade-dependente. A taxa de CAP (tempo total de CAP/tempo total de sono NREM) é mínima em adultos jovens (31,9%), máxima nos idosos (55,3%), intermediária em adolescentes (43,4%) e na meia idade (37,5%), segundo Parrino et al (1998). Além disso, observa-se um aumento da taxa de CAP na faixa peripúbere (62,1%). O processo ontogenético dos ritmos cerebrais pode justificar as diferenças da expressão CAP na primeira década de vida (Lopes et al, 2005). Entretanto, o CAP pode ocorrer também em sono REM em condições especiais como, por exemplo, em pacientes com SAOS (Terzano et al, 1996).

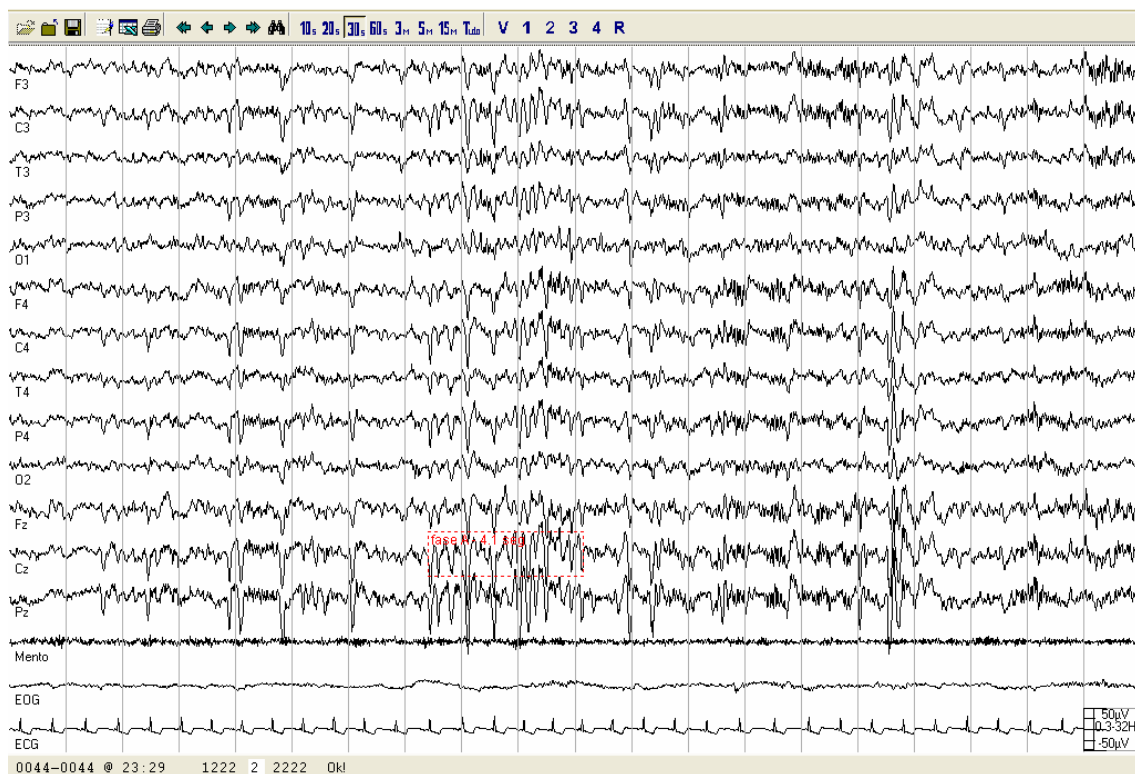
O CAP é um padrão EEG, expresso por atividades fásicas, periódicas no sono NREM, abrangendo eventos transitórios, tais como, ritmo alfa intermitente, ondas agudas do vertex, complexos-K, K-alfa, surtos delta e despertares (Figuras 1-13). Estes elementos podem surgir durante o sono como uma resposta fisiológica a estímulos ambientais ou endógenos (Terzano & Parrino 1993) e permitem a identificação durante o sono NREM do CAP, fases A e B (Figuras 14 e 15) e do Não-CAP (NCAP) (Figuras 16 e 17).



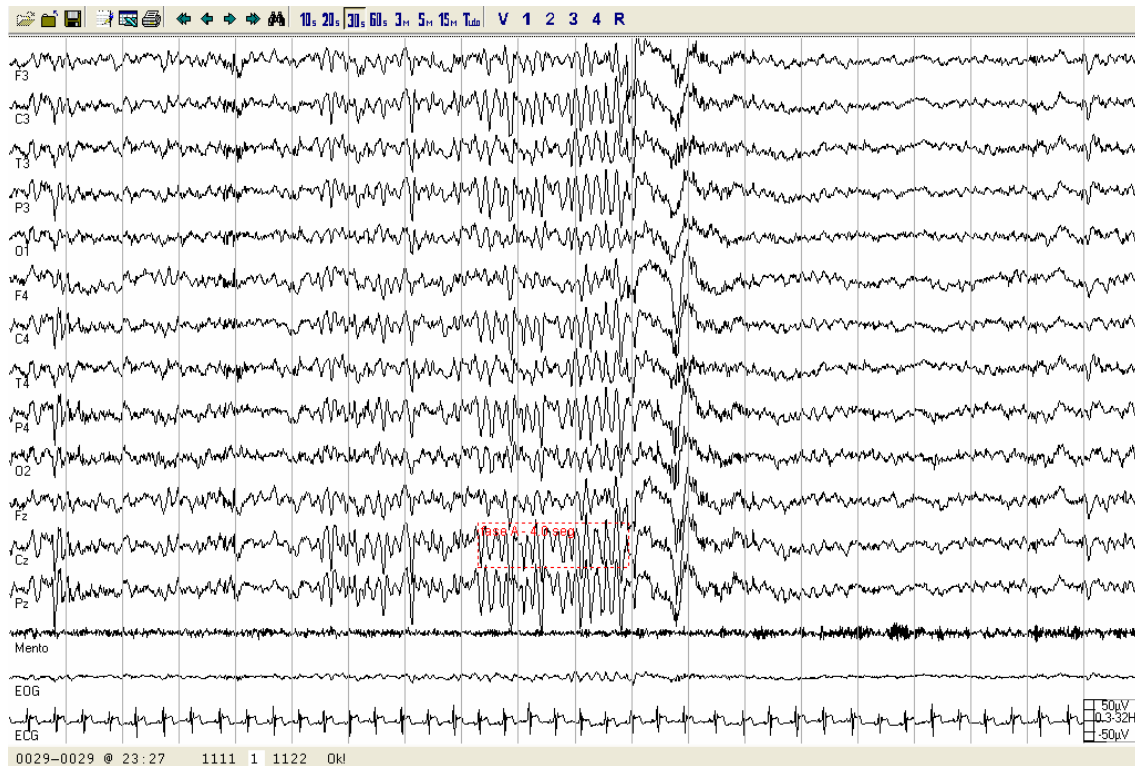
**Figura 1:** Ritmo alfa intermitente, época 30 seg.



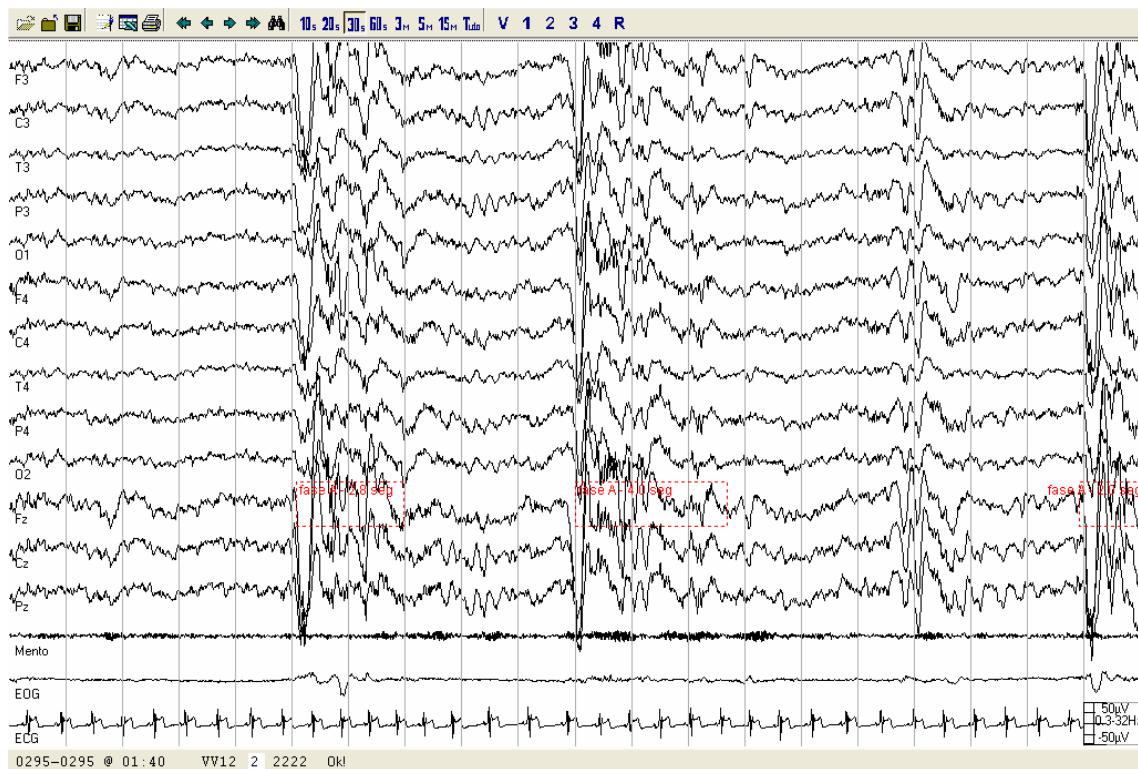
**Figura 2:** Intrusão alfa, época 30 seg.



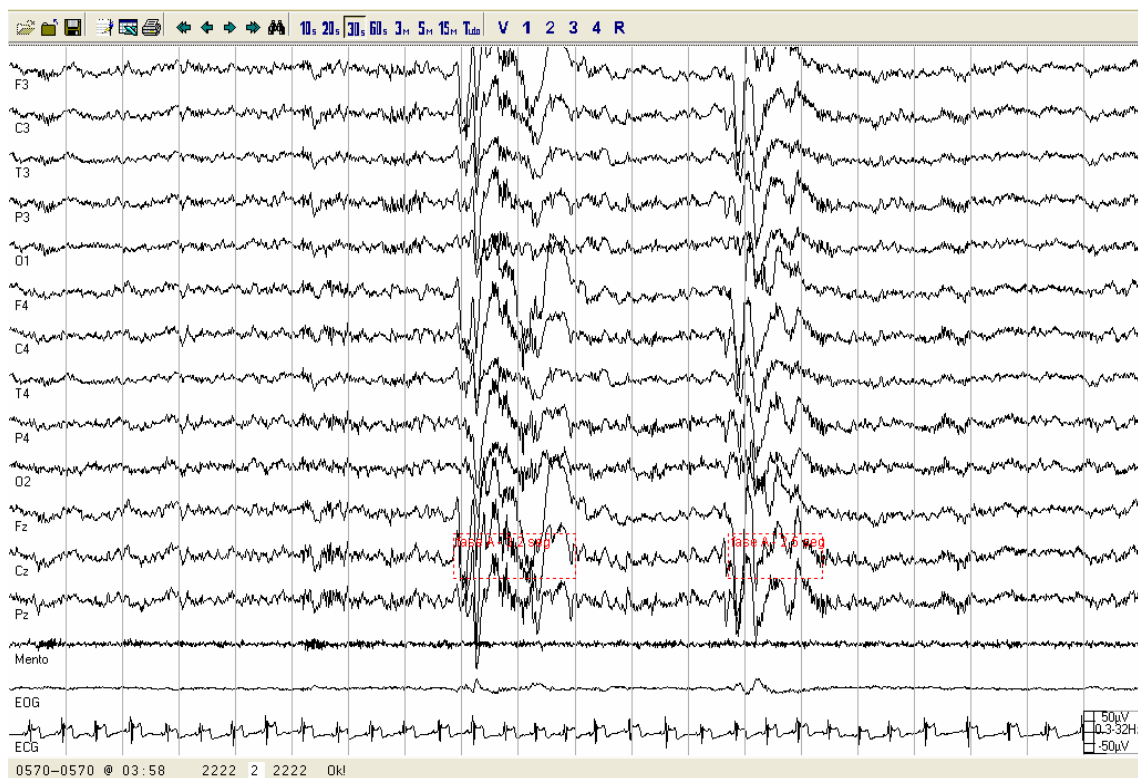
**Figura 3:** Ondas agudas de vertex, época 30 seg.



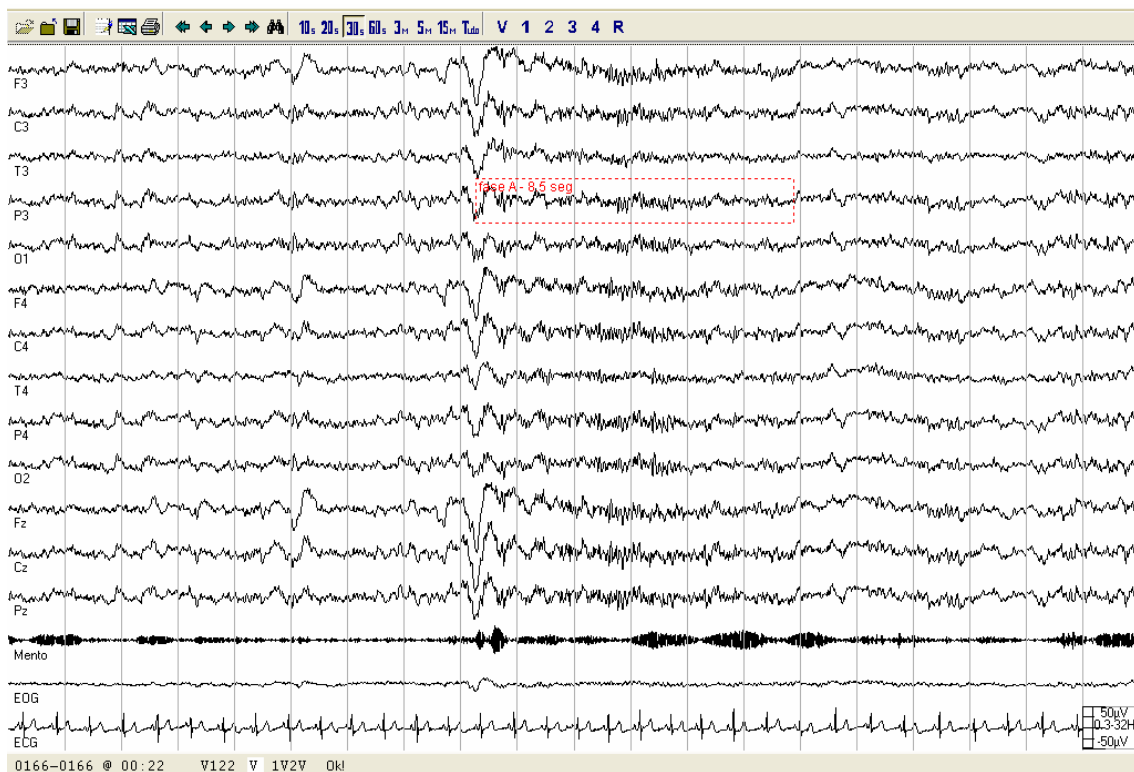
**Figura 4:** Ondas agudas de vertex, época 30 seg.



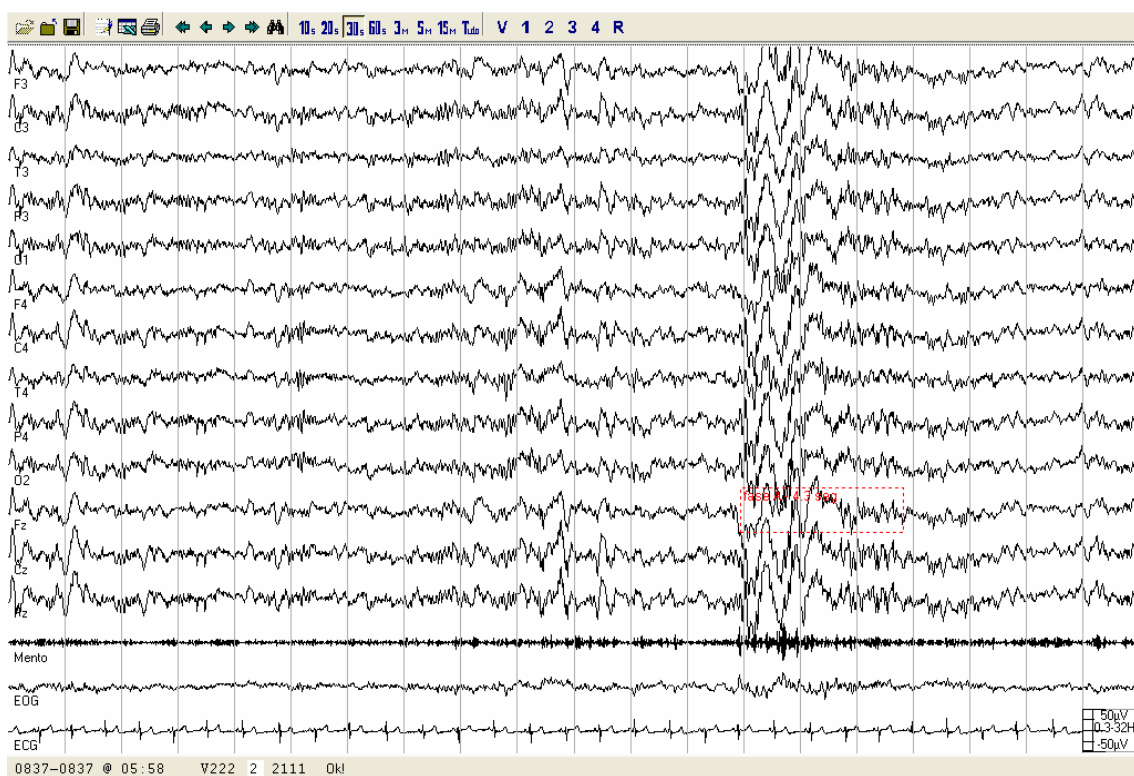
**Figura 5:** Sequência de complexos-K, época 30 seg.



**Figura 6:** Sequência de complexos-K, época 30 seg.



**Figura 7:** Complexo K-alfa, época 30 seg.



**Figura 8:** Complexo K-alfa, época 30 seg.

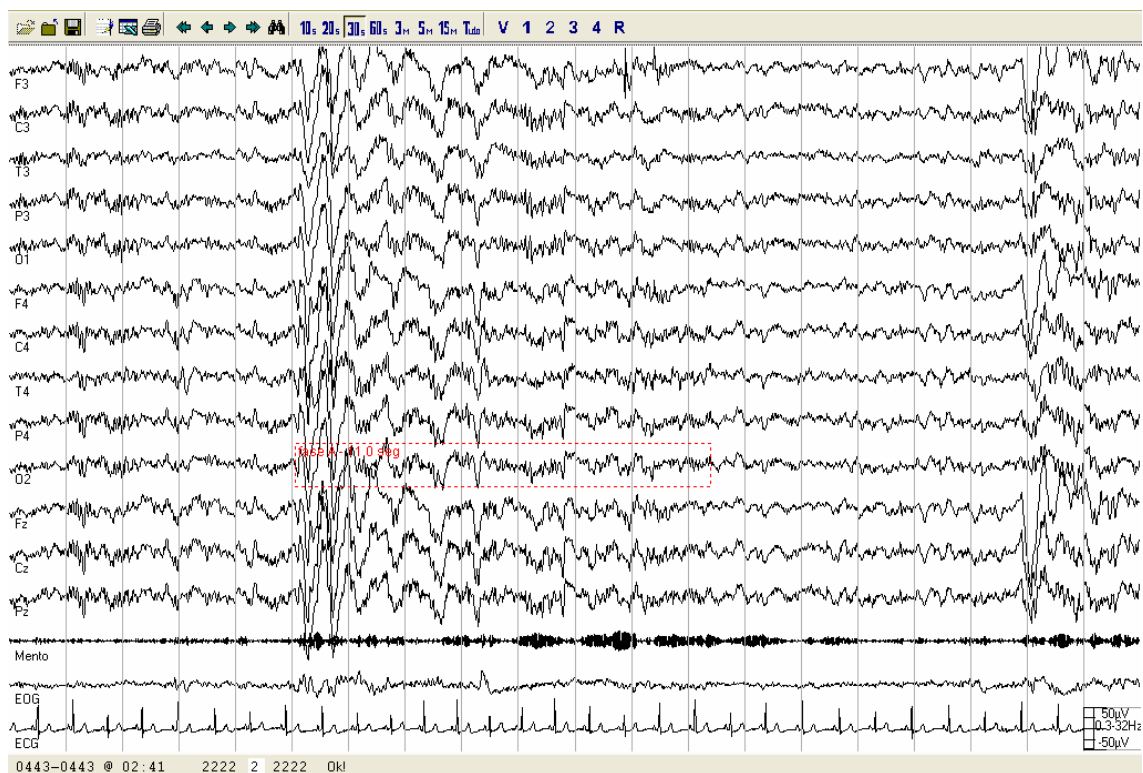


Figura 9: Surtos polifásicos, época 30 seg.

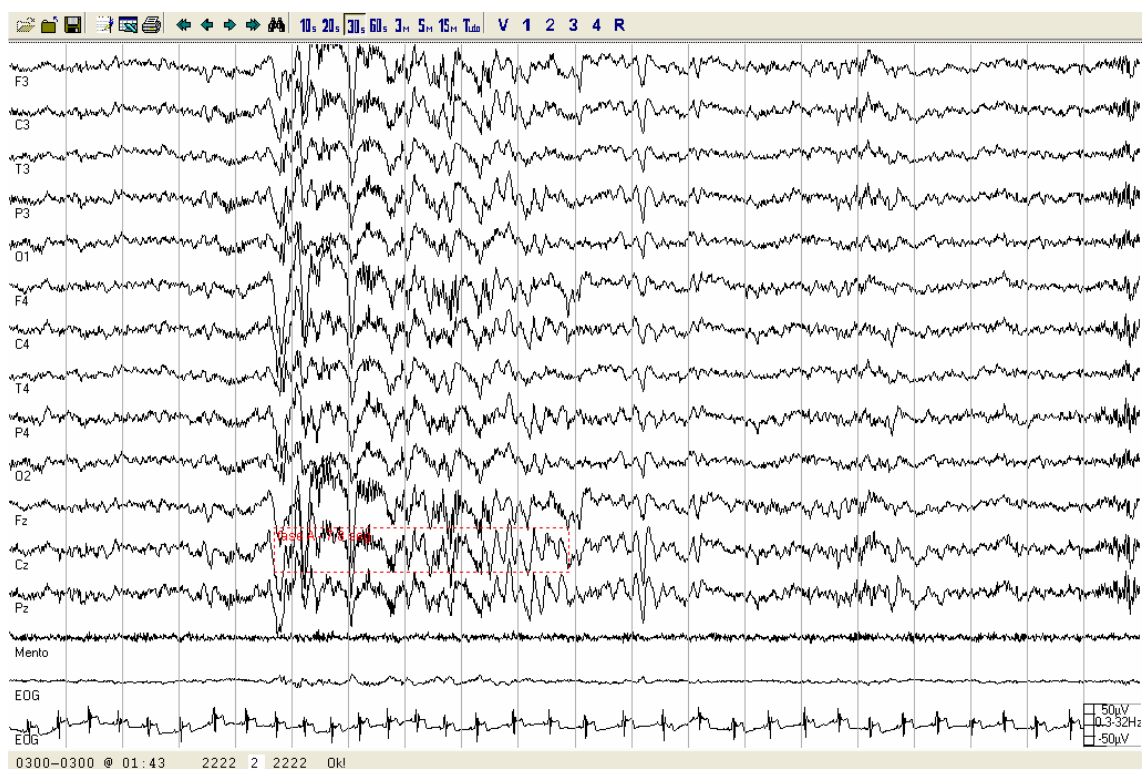
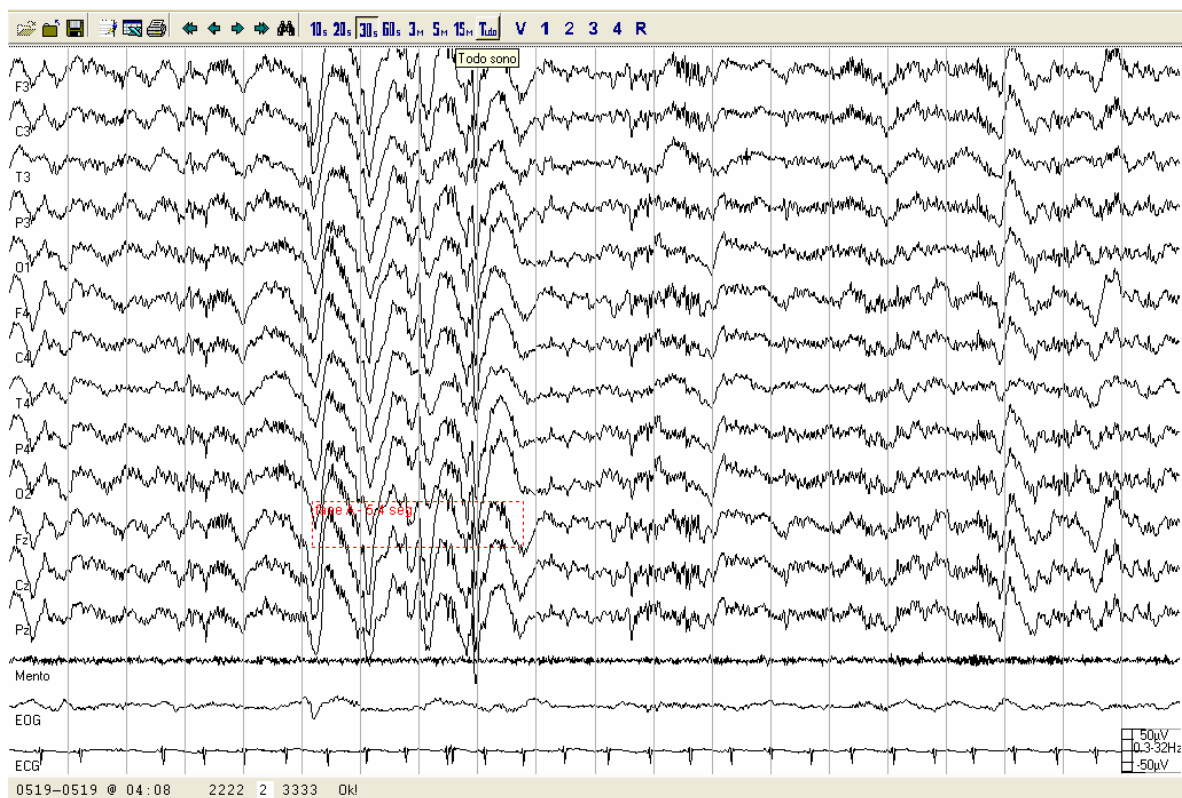
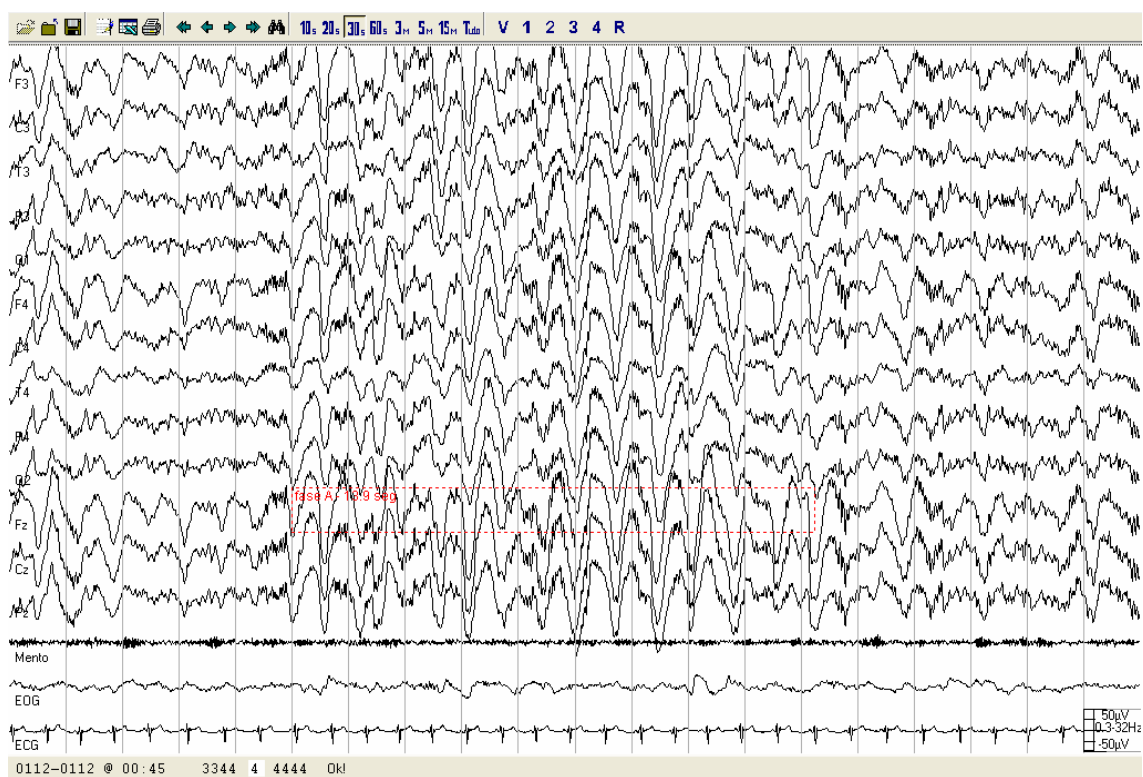


Figura 10: Surtos polifásicos, época 30 seg.

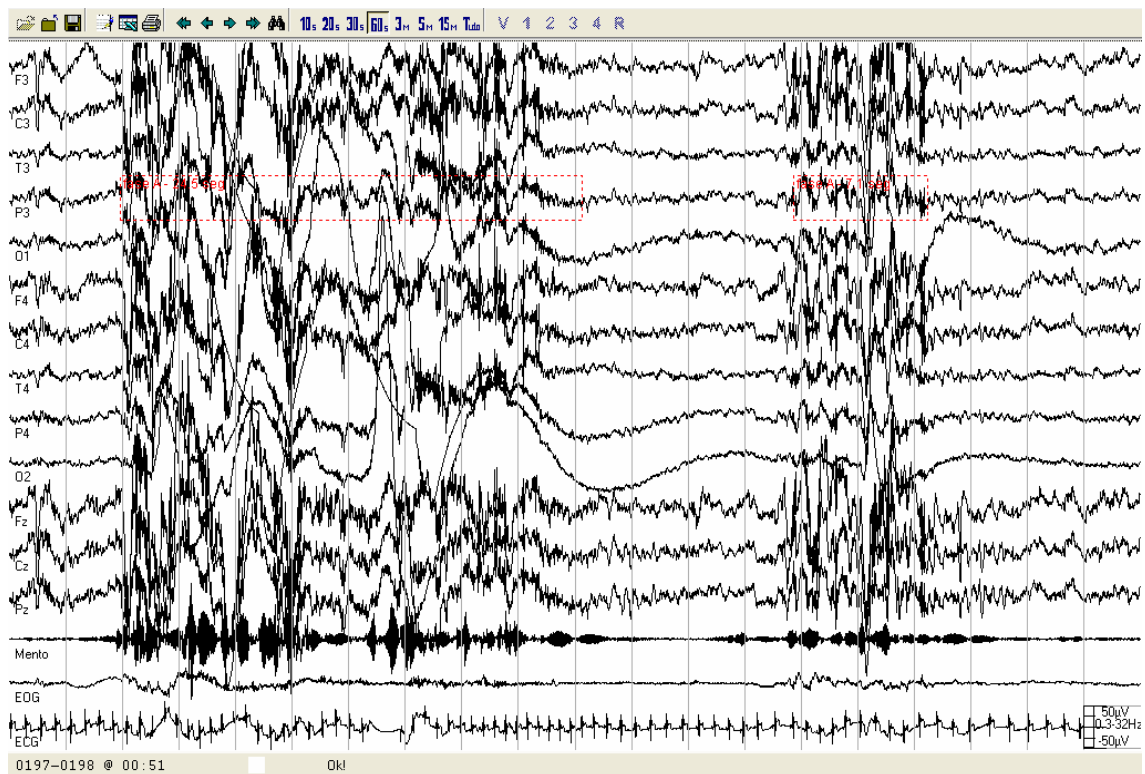


**Figura 11:** Surtos de ondas delta, época 30 seg.

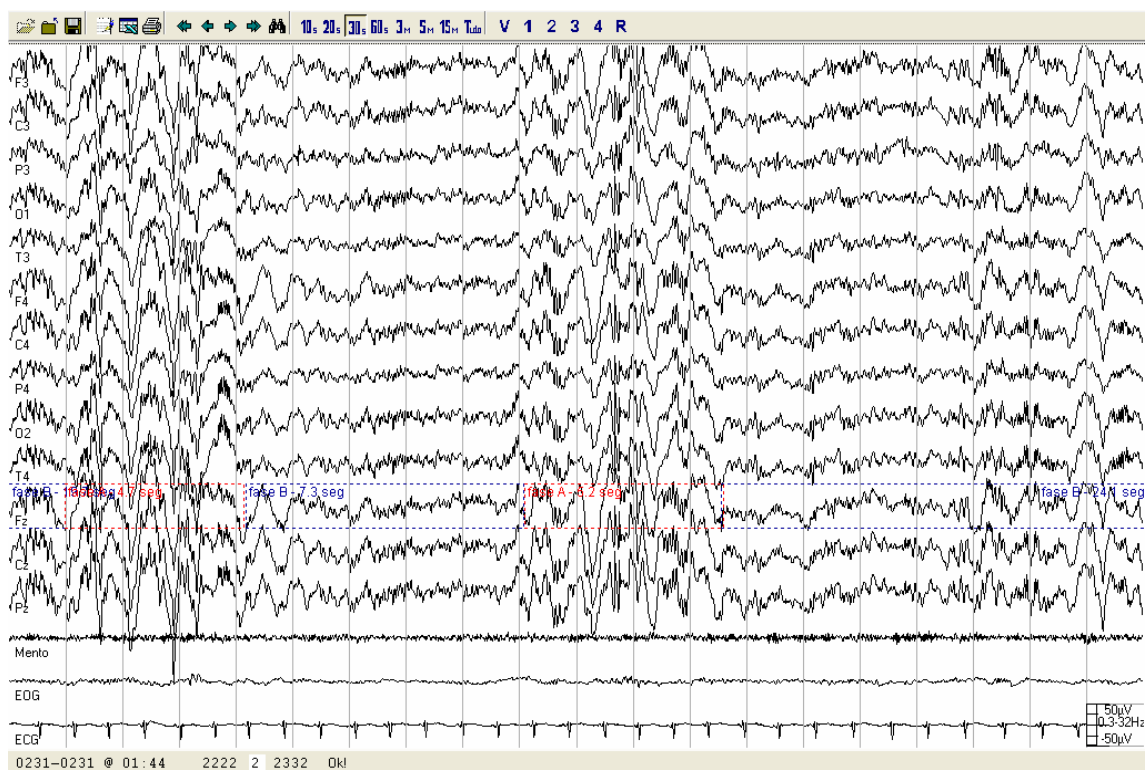


**Figura 12:** Surtos de ondas delta, época 30 seg.





**Figura 13:** Despertar e despertar breve durante o sono, época 60 seg.



**Figura 14:** Exemplo de seleção da fase A e fase B, época 30 seg.

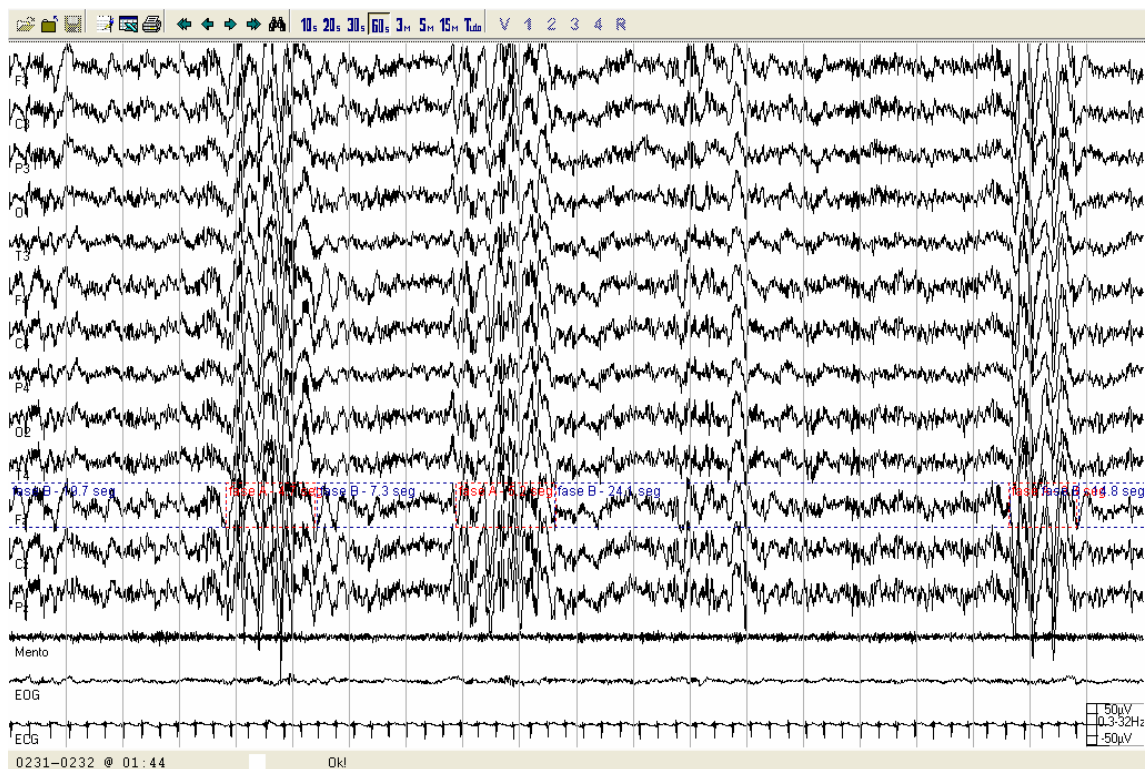


Figura 15: Exemplo de seleção da fase A e fase B, época 60 seg.

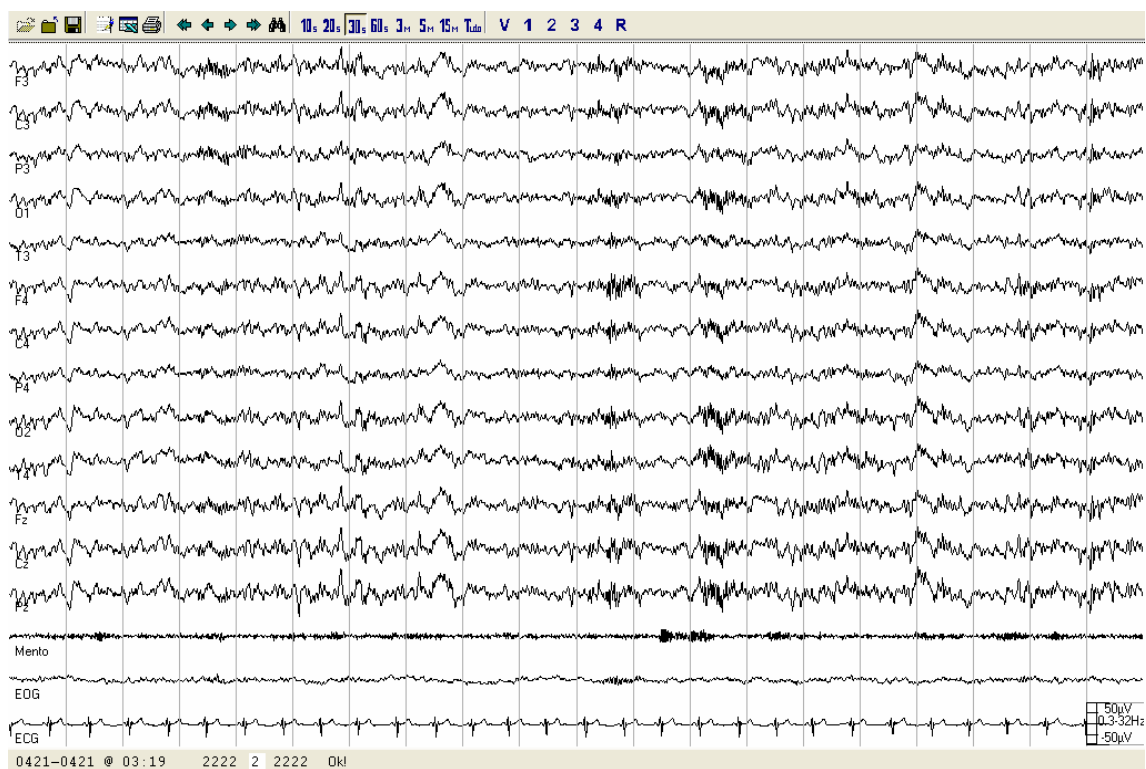
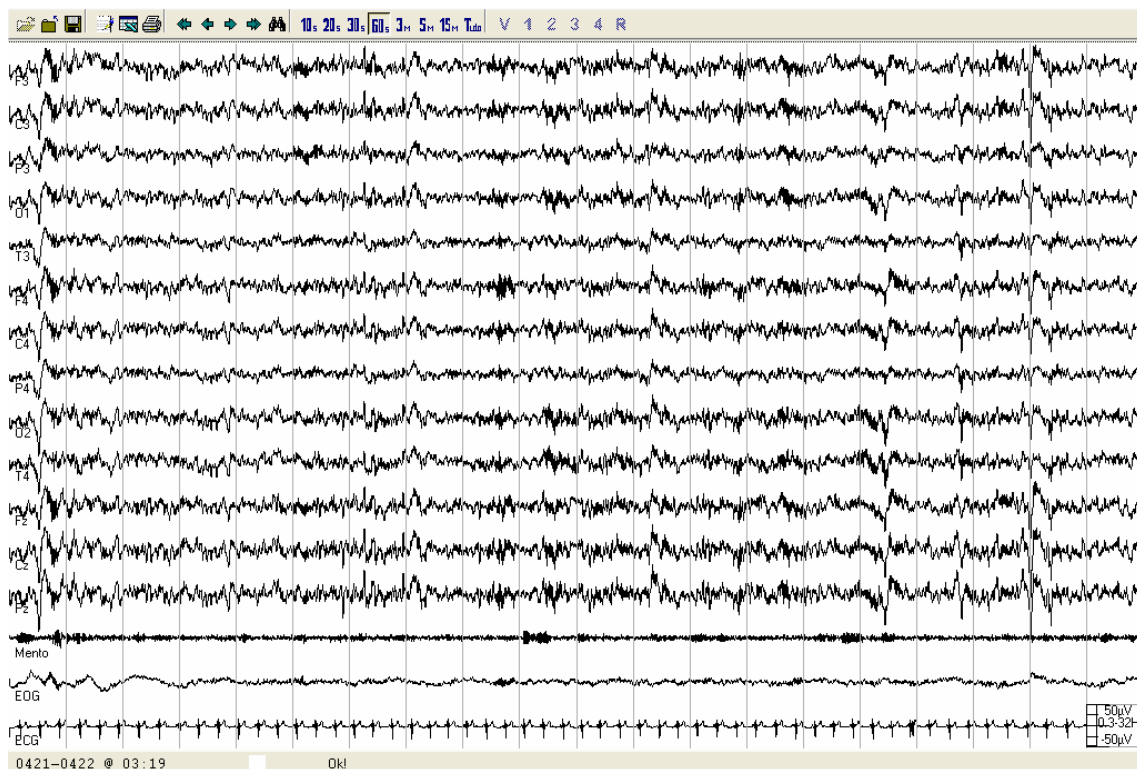


Figura 16: Exemplo de período NCAP no estágio II do sono NREM, época 30 seg.



**Figura 17:** Exemplo de período NCAP no estágio II do sono NREM, época 60 seg.

O CAP é um padrão associado a uma grande instabilidade do sono, havendo uma alternância entre trechos com fenômenos EEG relacionados à ativação transitória (fase A) e ao retorno para atividade de base, de inibição destes eventos (fase B). A fase A do CAP está associada, também, com ativação do sistema autonômico e a fase B com sua inibição, representando o ciclo CAP como um período de instabilidade do sono, enquanto o ciclo NCAP como um sono estável (Terzano et al, 1985; 1988; 1992; 2001a). As fases A e B do CAP tem duração entre 2 e 60 seg. cada. A fase A seguida de fase B, representa um ciclo CAP. No mínimo, dois ciclos CAP consecutivos são necessários para formar uma seqüência CAP. O período de sono sem eventos CAP ou com fase A isolada, sem possibilidade de formar seqüência CAP, é considerado período NCAP (Terzano et al, 2002a). A fase A do CAP pode ser subdividida em três subtipos, dependendo da proporção de atividade EEG sincronizada e dessincronizada. O subtipo A1 contém atividade EEG dessincronizada presente em menos de 20% da fase A, e geralmente, está associado a

alterações discretas da atividade autonômica e do tônus muscular. O subtipo A2 apresenta uma mistura de atividade sincronizada e dessincronizada, contendo EEG dessincronizado entre 20 e 50% da fase A, acompanhado de alterações moderadas do tônus muscular e/ou da frequência cardíaca. No subtipo A3 predomina a atividade EEG dessincronizada, ocupando mais de 50% da fase A, e está relacionado a um aumento marcante do tônus muscular e/ou atividade autonômica. Os diferentes subtipos A podem ocorrer dentro da mesma seqüência CAP (Terzano et al, 1992; Halász et al, 2004). O subtipo A1 ocorre em maior quantidade em adolescentes, enquanto os subtipos A2 e A3 são abundantes em pessoas com idade avançada (Parrino et al, 1998). Os microdespertares são discretos eventos, idênticos em todos os estágios do sono, que interrompem a continuidade do sono. A maioria dos microdespertares ocorre em sono NREM (87%), basicamente coincidindo com as fases A2 e A3 (Parrino et al, 2000). O despertar durante o sono é associado à aceleração da frequência cardíaca e aumento da pressão sanguínea, mesmo na ausência de atividade somatosensorial ou comportamental (Trinder et al, 2003).

Os eventos fásicos do sono NREM aparecem espontaneamente ou podem ser evocados por estímulos. O aspecto morfológico desses eventos fásicos depende da intensidade, da significância biológica do estímulo e do estágio do sono em que o estímulo ocorre. Todos os estímulos, sejam eles ambientais extracerebrais ou originados dentro do cérebro, são submetidos ao processamento informacional. A reação de despertar e o processamento informacional em sono, são dois lados da mesma “moeda”, com papel importante nos processos de regulação do sono. De um lado, contribuem para a ciclicidade e manutenção do sono, e de outro, para a manutenção do contato flexível entre o ambiente e o indivíduo dormindo, preservando a possibilidade de acordar em casos de ameaça biológica, além de construir o programa do sono de acordo com o ambiente e a demanda

interior (Halász et al, 1998). A significância funcional de despertar, particularmente em sono NREM, é garantir a reversibilidade do sono (Halász et al, 2004).

A maior parte dos DS e atividade EEG ictal e/ou interictal nas epilepsias ocorrem em diferentes períodos do sono e estão associados intimamente aos despertares durante o sono e ciclos CAP. Os eventos patológicos em sono e a instabilidade do sono, são inter-relacionados: de um lado, o CAP predispõe para a ocorrência de eventos patológicos em sono, e de outro, os eventos patológicos aumentam a instabilidade do sono (Halász et al, 1998).

Vários fatores, como estresse, ansiedade, distúrbios de humor, dor, drogas e/ou condições ambientais, podem perturbar o sono, aumentando a sua instabilidade, expressa por aumento da taxa de CAP em sono NREM. Num modelo experimental de insônia situacional desencadeada por perturbação acústica (barulho) durante a fase NREM em indivíduos saudáveis, a taxa de CAP foi correlacionada com a avaliação subjetiva da qualidade do sono. Os indivíduos com sono satisfatório tiveram a taxa de CAP entre 25% - 45%, aqueles com sensação de desconforto moderado tiveram a taxa de CAP entre 45% - 60%, enquanto as queixas severas do sono corresponderam a uma taxa de CAP superior a 60%. Portanto, o CAP oferece informações de alta sensibilidade sobre os processos do sono, onde os efeitos perturbadores, causados pelos fatores externos e/ou internos, podem ser observados e avaliados (Parrino et al, 1996).

O CAP oferece uma ferramenta global de medição e detecção da instabilidade do sono. A taxa de CAP é uma medida de instabilidade e fragmentação do sono (Terzano et al, 1992). A taxa de CAP em sono NREM encontra-se alterada em várias patologias e DS, como por exemplo, na insônia (Terzano et al, 2001; 2003; Parrino et al, 2004), na narcolepsia (Ferri et al, 2005a; Terzano et al, 2006), bruxismo (Macaluso et al, 1998; Lavigne et al, 2002); nos transtornos depressivos (Roschke&Mann, 2002; Farina et al.

2003); nos distúrbios respiratórios do sono (Terzano et al, 1996; Thomas 2002; 2003; Lopes et al, 2005); nos DMPM (Parrino et al, 1996b); nas parassonias (Zucconi et al, 1995; Guilleminault et al, 2003; 2005; 2006) e nas epilepsias (Terzano et al 1992; Parrino et al, 2000; 2006; Zucconi et al, 2000; Halász et al, 2002; Ferri et al, 2004; Manni et al, 2005).

### **1.3.1. Aspectos neurofisiológicos do CAP**

O CAP é um componente fisiológico do sono NREM, como uma tradução eletroencefalográfica da reorganização do cérebro em sono, desafiado por codificação de condições ambientais (Terzano et al, 1985). O CAP pode aumentar por qualquer fator perturbador externo ou interno, os quais ocasionam persistência de seqüência CAP por alguns minutos após o estímulo. Porém, o CAP aparece mesmo na ausência de qualquer evento ambiental perturbador, como um componente estrutural do sono, interferindo em relação temporal com as mudanças de estágios e movimentos corpóreos (Terzano et al, 1988). Os despertares tem um papel essencial na interação recíproca entre sono NREM e vigília, e sono NREM e REM (Halász et al, 2004). As oscilações do sono NREM representam mecanismos geradores desse estado, como expressão de um sistema de interação recíproca de forças excitatórias e inibitórias, fundamentais na geração dos ritmos cerebrais (Mc Carley, 1975).

O EEG de superfície reflete, predominantemente, a atividade de neurônios corticais próximo ao eletrodo do EEG. As estruturas profundas, como o hipocampo, tálamo e tronco encefálico, não contribuem diretamente para o EEG de superfície. A atividade sináptica das células piramidais (camadas III e IV) é a principal fonte de atividade do EEG. Os dendritos apicais das células piramidais que são orientados perpendicularmente à superfície da célula, recebem uma variedade de aferências sinápticas. Em função da

distribuição paralela dessas células, impulsos oriundos da profundidade, ou seja, entradas tálamo-corticais podem ser refletidas em milhares de neurônios corticais (Kandel, 2000). As interações sinápticas multineuronais desses sistemas são expressas em diferentes padrões de EEG em vigília e sono (Hill & Giulio, 2005). Existem evidências que os componentes de CAP com sincronização no EEG, representam a expressão cortical de interações cortico-subcorticais, mediadas por vias tálamo-corticais, embora os componentes de frequências rápidas de CAP pareçam ser a expressão de atividade das mesmas estruturas, envolvidas na geração de frequências alfa, abrangendo os neurônios piramidais das camadas IV e V do córtex cerebral. Os neurônios intracorticais paralelos à superfície são envolvidos na sua propagação (Amzica & Steriade, 1998; Terzano et al, 2000; Ferri et al, 2005b).

O sono é ativamente gerado pela interação de várias populações neuronais que usam diferentes neurotransmissores, resultantes da atividade de redes neurais integradas dos sistemas tálamo-corticais, responsáveis pela geração de eventos sincronizados (Steriade & Timofeev, 2003). Sistemas neuronais diferentes promovem alerta e sono. Enquanto o hipotálamo posterior induz o alerta, a estimulação elétrica do hipotálamo anterior e da região prosencefálica basal adjacente, induz o sono. A ação indutora do sono dessas regiões parece ser mediada por neurônios inibitórios GABA-érgicos, chamados de células on-NREM. Cogita-se que essas células produzem sono por inibir as células histaminérgicas do hipotálamo posterior, assim como as células do núcleo reticular oral pontino do tronco encefálico medeiam o alerta. Elas são muito ativas no sono NREM e inativas durante a vigília e sono REM (Kandel, 2000). A manutenção da vigília depende dos sistemas modulatórios colinérgicos e noradrenérgicos (Steriade et al, 1982). Há uma diminuição geral na taxa de disparo da maioria dos neurônios modulatórios do tronco encefálico (noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos) com o início do sono NREM.

Em estado de sono os ritmos seriam responsáveis por desconectar o córtex das aferências sensoriais, que em vigília passam pelo tálamo via córtex, onde serão processadas (Bear, 2002). O sono NREM é gerado pela interação dos neurônios do prosencéfalo basal e bulbo com neurônios do mesencéfalo e diencéfalo. O sono REM é gerado pela interação de neurônios do mesencéfalo caudal e ponte com neurônios do bulbo e prosencéfalo (Kandel, 2000). A alternância entre o sono NREM e REM é resultado de ação equilibrada, baseada no funcionamento cíclico das estruturas do tronco encefálico (McCarley & Hobson, 1975).

O ritmo rápido cortical na faixa de 20-80 Hz é evocado por estimulação sensorial ou durante diversas condições comportamentais que promovem aumento de alerta, atenção concentrada, tarefas que requerem integração complexa sensório-motora (Steriade & Amzica, 1996). A atividade rápida ocorre também, espontaneamente, como parte da atividade elétrica cerebral basal, durante estados comportamentais em vigília e sono REM em humanos (Llinás & Paré, 1991; Ucida et al, 1994) e animais (Steriade et al, 1996). Essas oscilações têm circuitos ascendentes, os quais exercem um efeito de ativação generalizada sobre o sistema tálamo-cortical (Steriade, 1991; 1995). Os mecanismos básicos de oscilações rápidas incluem as propriedades intrínsecas de neurônios corticais (Llinás et al, 1991) e talâmicos (Steriade et al, 1991), junto com interações sinápticas das redes neuronais intra-corticais e cortico-talâmicos (Steriade et al, 1996). A maioria dos despertares breves durante o sono é gerada pela ativação de neurônios glutamatérgicos do núcleo reticular de tálamo (Amzica & Steriade, 1995).

Durante o sono podemos observar a transição de ritmos EEG de rápida frequência e baixa amplitude para ritmos de lenta frequência e alta amplitude (Rechtschaffen & Kales, 1968). As principais atividades EEG no sono NREM em humanos e animais, são os fusos do sono (7-15 Hz), o ritmo delta (1-4 Hz) e a atividade oscilatória lenta com uma frequência dominante de 0,5-1 Hz. Estas atividades EEG são geradas por redes neuronais



distintas e mecanismos sinápticos diferentes (Steriade et al, 1999; 2000). Os fusos do sono e as oscilações delta se originam nas projeções tálamo-corticais (Conteras & Steriade, 1997), e ambos os ritmos são associados com o bloqueio de transmissão sináptica para o córtex através do tálamo (Steriade et al, 1993a). Os neurônios talâmicos podem operar em dois modos de acordo com estados funcionais de vigília do encéfalo (Steriade & Llinas, 1988). Os sistemas modulatórios difusos controlam os comportamentos rítmicos do tálamo, os quais por sua vez, controlam muitos ritmos EEG do córtex cerebral (Steriade, 2001). O disparo de modo tônico promove alerta e dessincronização no EEG, refletindo o processamento do estímulo sensorial. O modo oscilatório está relacionado com sincronização cortical, originando atividade rítmica durante o sono ou sonolência, que filtra a entrada de informação sensorial, favorecendo interações recíprocas com o córtex durante o sono (Steriade & Deschenes, 1984; Steriade et al, 1993a). O marcapasso para a ocorrência do disparo oscilatório dos núcleos talâmicos é o núcleo reticular talâmico, cujas células podem oscilar, promovendo sincronização ou dessincronização cortical (Conteras & Steriade, 1997). As ondas cerebrais são geradas pelas atividades neuronais, dependentes da intensidade de despolarização e da mudança de voltagem da membrana, seguidas de hiperpolarização expressa por ondas lentas (Steriade et al, 1999; 2000; Massimini et al, 2004). Durante o sono lento o nível de hiperpolarização de células tálamo-corticais está entre - 65 e - 55 mV, que promove os fusos do sono. A hiperpolarização progressiva dessas células durante as fases de transição para o sono profundo induz o aparecimento de ondas lentas (Steriade et al, 1993a; 1993b). O SOL é o resultado de combinação da oscilação lenta intracortical com sincronismos tálamo-corticais, expressos por ondas delta gerados por núcleos talâmicos (Steriade, 2001). As oscilações lentas ( $\leq 1$  Hz), originadas do córtex, desencadeiam e agrupam os fusos e oscilações delta (Steriade et al, 1993a; 1993b). Essas oscilações são geradas pelas atividades integradas das células neuronais e gliais (Amzica

2002). Os sistemas intratalâmicos e tálamo-corticais são responsáveis pela mudança do modo de funcionamento tônico para oscilatório, além dos sistemas colinérgicos e aminérgicos do tronco encefálico, envolvidos na modulação de suas propriedades sinápticas e da membrana (McCormick, 1992). Os registros intracelulares simultâneos in vivo de neurônios corticais e talâmicos, e as pesquisas recentes em humanos, evidenciam a existência de associação de diferentes tipos de atividade oscilatória lenta e rápida. A atividade rápida (beta, 20-30 Hz e gama, 30-60 Hz) também ocorre durante o SOL. Essas oscilações rápidas coexistem com a fase da despolarização de oscilação lenta do sono, que é gerada pelo córtex e realiza agrupamento de vários ritmos cerebrais, através de atividade neuronal dos sistemas cortico-cortical e cortico-talâmico (Steriade, 2006). As oscilações lentas têm alta densidade no córtex pré-frontal e órbito-frontal, com propagação no eixo antero-posterior, e aumentam gradativamente do estágio I ao estágio IV do sono, em intervalos de 1,25 seg. de interdetecção durante os estágios III e IV. De acordo com o modelo de hiperpolarização-despolarização, há uma intensa e rápida despolarização após estas oscilações lentas (Massimini et al, 2004). Estudos mais recentes confirmam o envolvimento das áreas anteriores do cérebro nos processos relacionados com a maior sincronização do EEG, provavelmente baseados nas interações interhemisféricas, mediadas pelo corpo caloso (Ferri et al, 2006). Os despertares são produzidos através de ativação do tronco encefálico e das estruturas prosencéfalicas basais, interrompendo as oscilações lentas do sono, trazendo mudanças globais do meio extraneuronal, com modificações profundas nos parâmetros do fluxo sanguíneo cerebral e glial (Amzica, 2002).

O cérebro com conexões intactas entre neocórtex, tálamo e vários sistemas modulatórios, dispara frequências lentas e ritmos rápidos agrupados em complexos de ondas seqüenciais. Algumas dessas oscilações podem ser geradas por interação entre as propriedades intrínsecas neuronais, mas a reunião de vários ritmos e a sincronização é

devida ao funcionamento da rede neuronal do sistema córtico-talâmico (Steriade, 2006). As flutuações de sincronização do EEG durante o sono pode ser um dos fatores importantes no papel atribuído às ondas lentas durante o sono no processamento cognitivo (Huber et al, 2004; Massimini et al, 2004; Tononi & Cirelli, 2007), além da importância de SOL nos processos de aprendizagem e consolidação da memória relatada em estudos experimentais em animais e nos humanos (Steriade, 2006). Os estudos mais recentes (Ferri et al, 2007), confirmam a importância do SOL, em particular da fase A1 do CAP, no processamento cognitivo. O comportamento do encéfalo em diferentes estados de vigiância resulta da interação complexa entre neurônios, células gliais e modulação iônica do meio extracelular e do fluxo sanguíneo. Os íons de  $Ca^{2+}$  e  $K^{+}$  transportados através das membranas das células gliais tem um papel importante no controle dos fenômenos oscilatórios junto com circuitos neuronais (Amzica, 2002).

#### **1.4. CAP e epilepsia**

Por vezes, verifica-se modificações na expressão epileptogênica durante o sono. Em geral, o fenômeno epiléptico é sensível à duração do nível da reação do despertar (Parrino et al, 2000). A modalidade CAP/NCAP afeta a atividade paroxística e a distribuição das descargas nas epilepsias lesionais, que aumentam durante a fase A do CAP (Terzano et al, 1991a). 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 seqüências repetitivas de CAP é instável, enquanto o período de NCAP, representa a fase estável do sono NREM. Esses períodos de instabilidade do

sono oferecem fundo favorável para a ocorrência das crises motoras noturnas, que na maioria dos casos surgem concomitante à fase A (Parrino et al, 2000).

Os distúrbios sono-relacionados são revistos do ponto de vista da modalidade fisiológica do sono NREM, expressa por CAP. Devido às flutuações da vigília, tônus muscular e ativação do sistema autônomo, o CAP representa uma condição muito favorável à ocorrência de descargas generalizadas, focais lesionais e crises motoras. Todas essas manifestações são associadas fortemente à fase A, que é a fase de ativação durante o ciclo CAP, ao contrário da fase B que é relacionada com fenômenos inibitórios em pacientes epiléticos (Terzano & Parrino, 1993). A influência forte 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 epilética. A atividade epileptogênica no foco lesional é regulada por mecanismos responsáveis pelo controle da reação de despertar e sincronização do EEG durante o sono (Terzano et al, 1991a). A análise da microestrutura do sono baseada nos parâmetros CAP oferece uma ferramenta sensível para a exploração da conexão entre eventos dinâmicos do EEG e fenômenos epiléticos (Parrino et al, 2000).

O CAP exerce uma influência forte sobre a atividade epileptogênica generalizada durante o sono. Na epilepsia generalizada idiopática, 68% da atividade epileptogênica ocorre durante a fase A do CAP, reforçando a influência do CAP na modulação da epilepsia generalizada durante o sono. Por outro lado, a taxa de CAP é aumentada por atividade paroxística interictal, o que contribui para a instabilidade do sono (Terzano et al, 1989; 1992). Assim, as epilepsias idiopáticas podem afetar a organização do sono, sem afetar a microestrutura, sugerindo que o CAP tem um papel modulatório independente sobre o sono (Terzano et al, 1991a; Barreto 1998).

Nas EGP e nas epilepsias lesionais com foco fronto-temporal, a ativação de descargas ocorre durante o período CAP, atingindo a intensidade máxima durante a fase A com inibição forte durante a fase B, ao contrário das epilepsias benignas com descargas rolândicas, nas quais não se observa a modulação pelo CAP. Nas EGP, as descargas geralmente estão associadas com a sincronização intensa do subtipo A1 (Terzano et al, 1991a; Parrino et al, 2000).

As manifestações clínicas e eletrencefalográficas na EMJ ocorrem em restrita relação com o ciclo sono-vigília, particularmente com as fases de transição (despertar, adormecimento, relaxamento à tarde, após o trabalho, etc...). As manifestações da EMJ são desativadas em sono. A análise da microestrutura do sono evidencia um aumento da taxa do CAP nos pacientes com EMJ, confirmando a modulação pelo CAP da atividade epileptogênica, com máxima distribuição de DEI na fase A, forte inibição na fase B e intermediária no período NCAP. Entretanto, não foi observada correlação entre a taxa de descargas em sono NREM e taxa do CAP, argumentando que o aumento da taxa do CAP pode ser parcialmente independente da atividade epileptogênica. Os autores sugerem que o CAP pode ser oscilador neurofisiológico que organiza a expressão de DEI, independente da tendência individual do paciente de produzir esse tipo de descargas epiléticas (Gigli et al, 1992).

A EPBI demonstra uma forte associação da atividade epileptogênica com os estágios do sono (fases de sincronização). Entretanto, o estudo da microestrutura do sono na EPBI revela uma ausência da regulação da atividade epileptogênica por CAP/NCAP devido à localização do foco distante dos circuitos tálamo-corticais. A ativação da atividade epileptogênica rolândica em sono, relacionada a uma forte dependência dessa anormalidade cortical funcional do EEG com o grau da sincronização durante o sono, é sugerida por Terzano et al (1991a).

Alguns estudos sugerem que o CAP pode ser oscilador neurofisiológico que modula a expressão da atividade epileptogênica nas ELT (Loh et al, 1997), enquanto outros autores, relatam ausência de modulação significativa do CAP na ELT (Arunkumar et al, 1999). O papel modulatório do CAP nas epilepsias parciais criptogênicas e sintomáticas deve ser ainda esclarecido e a possível contribuição específica da fase A1 para ativação de DEI nas epilepsias parciais e generalizadas, deve ser verificada (Gigji et al, 2000).

Assim, a análise da microestrutura do sono através do CAP, evidencia uma forte modulação do CAP nas EGP, ausência de regulação da atividade epileptogênica por CAP/NCAP nas EPBI e uma influência menos clara na ELT. Segundo Halász (1981; 1984), a flutuação bidirecional de viglância tem um papel importante no aparecimento da atividade epileptogênica generalizada. Ele interpreta complexos-K e surtos delta como fenômenos que preservam o sono perturbado por estímulos que provocam despertar, considerando a fase A do CAP como uma resposta do organismo, para proteger a continuidade do sono destes estímulos.

A facilitação da atividade epileptogênica e crises epiléticas pelos processos de sincronização durante o sono NREM, foram sugeridas por Steriade et al (1994). Durante o sono NREM as células disparam sincronicamente, além da somação espacial e temporal dos disparos sincrônicos, o que parece predispor ao aumento da magnitude e da propagação das respostas pós-sinápticas excitatórias e inibitórias, inclusive epiléticas. A atividade de base do EEG parece estar exacerbada pelas ondas súbitas da estimulação aferente, associada aos transientes fásicos do sono, e o tônus muscular antigravitacional está preservado, permitindo movimentos relacionados com a crise. Durante o sono REM, o disparo assíncrono das células gera os sinais sinápticos divergentes, além da redução de somação espacial e temporal, tornando menos provável a propagação de potenciais

epilépticos pós-sinápticos. A inibição motora durante o sono REM bloqueia as manifestações motoras (Shouse et al, 1989; 1996). Os neurônios colinérgicos e noradrenérgicos do sistema reticular ascendente são envolvidos na propagação de diversos eventos ictais em sono NREM e sua supressão em sono REM nas EGP, porém, nas epilepsias focais o mecanismo é diferente (Gloor & Fariello, 1988; Shouse et al, 1990a;1990b).

Os processos básicos envolvidos no aprofundamento do sono, incluindo hiperpolarização progressiva de projeções neuronais tálamo-corticais, contribuem para a ativação da atividade epileptogênica na epilepsia parcial (Malow et al, 1998). Existe uma correlação positiva entre as descargas epiléticas generalizadas e a atividade sigma (12-16 Hz), e negativa com a atividade delta (0.5-4.5 Hz) (Uchida et al, 1991; Nobili et al, 2001). As oscilações de alta sincronização durante o sono, podem se desenvolver em crises que são geradas intracorticalmente e levam à inibição de neurônios talamocorticais, via ativação de neurônios reticulares do tálamo, o que pode explicar o bloqueio dos sinais do mundo externo e inconsciência durante alguns estados paroxísticos (Steriade, 2006). Os estudos de análise espectral revelaram alta correlação entre a atividade epileptogênica durante o sono e atividade lenta na epilepsia parcial, confirmando o efeito facilitador dos mecanismos responsáveis pela sincronização do EEG sobre as descargas, inclusive as DEI foram influenciadas pelo nível de sincronização do EEG (Ferrillo et al, 2000a). Os estudos experimentais de Von Krosigk et al (1993), sugerem que os circuitos tálamo-reticulo-talâmicos responsáveis pela geração de fusos do sono, também são capazes de gerar oscilações rítmicas na faixa de frequência das descargas tipo espícula-onda. Há evidências clínicas sobre a relação de complexos K espontâneos ou evocados e/ou fusos do sono com as descargas tipo espícula-onda em humanos (Halász, 1982; Kellaway et al, 1990), ou em animais (Shouse et al, 1995).

Os mecanismos celulares responsáveis pela geração das descargas epiléticas generalizadas e de fusos do sono são similares, ou seriam o modo hipsíncrono de funcionamento desses mesmos mecanismos (Gloor & Fariello, 1998; Steriade et al, 1993, 1994). Os experimentos recentes confirmam envolvimento dos circuitos tálamo-corticais, responsáveis pela geração de fusos do sono e descargas tipo espícula-onda (Avanzini et al, 2000). Aumento da sincronização que caracteriza as descargas paroxísticas, parece ser resultado do recrutamento neuronal através de ligações sinápticas, em consequência de modificações no meio extraneuronal (Amzica 2002). Os estudos experimentais em animais já demonstram o desenvolvimento progressivo de elementos fisiológicos do sono em algumas formas de atividade epileptiforme (Steriade & Conteras, 1995). Outros estudos experimentais indicam, que os fusos do sono espontâneos ou as repostas similares tálamo-corticais ou córtico-talâmicos evocados, podem se transformar em descargas auto-sustentáveis bilaterais, sincrônicas e ondas paroxísticas, em condições de excitabilidade difusa cortical leve (Gloor & Fariello, 1998; Steriade et al, 1993; 1994). Por outro lado, o neocórtex seria um substrato mínimo necessário para produção de descargas e complexos de onda (Steriade & Conteras, 1998), enquanto o tálamo parece participar na sincronização das descargas e complexos de onda (Neckelmann et al, 1998). Nobili et al (2001) apontam os mecanismos tálamo-corticais responsáveis pela geração de fusos do sono, como modulador forte para ocorrência da descarga e onda. O aumento da liberação GABA, que atinge o seu pico durante o sono NREM (Gloor, 1979) em neurônios talâmicos e corticais, é considerado crítico para a geração dos componentes lentos de DEI (Gloor & Fariello, 1988; von Krosigk et al, 1993).

A própria hiperexcitabilidade das células epiléticas, leva à resposta exagerada de entradas aferentes (Gloor, 1979; McNamara, 1994). Nas epilepsias focais a hiperexcitabilidade intensa dos neurônios anormais poderia aumentar a propagação das



descargas em resposta aos impulsos sinápticos excitatórios durante o sono NREM (Gloor & Fariello, 1988). Por outro lado, considera-se que as células da formação reticular do tronco cerebral, promovam propagação das descargas interictais e ictais em sono NREM (Gloor, 1979; Gloor & Fariello, 1988). A atividade eletroquímica reduzida nas vias reticulolímbicas pode parcialmente explicar a propagação das descargas interictais e ictais de focos temporais ou frontais durante o sono NREM, talvez a partir da inervação direta ou indireta dos neurônios epiléticos focais (Corcoran, 1988; Shouse et al, 1994). A tendência de complexo espícula-onda de 2-4 Hz ocorrer em sono é atribuída à transformação de oscilações lentas de sono em descargas paroxísticas (Steriade & Amzica, 1994; Steriade & Conteras, 1995; Steriade et al, 1998). Durante a transformação dos elementos fisiológicos do sono em oscilações epiléticas, ocorre um aumento progressivo da fase de despolarização das oscilações lentas e a redução na sua duração, tornando possível a ocorrência de “mudança paroxística da despolarização”. Da mesma maneira o complexo-K é precursor de descargas durante crises caracterizadas pela espícula-onda sobre o EEG (Amzica, 2002). As oscilações lentas espontâneas em SOL associadas à plasticidade neuronal, relacionada à consolidação da memória e aprendizagem, podem evoluir em paroxismos auto-sustentáveis similares aos complexos de espícula-onda (Steriade et al, 1994) ou ainda, se desenvolver em crises com generalização intracortical, levando à inibição de neurônios tálamo-corticais via ativação de neurônios reticulares do tálamo (Steriade, 2006).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Existem estudos contraditórios sobre a alteração da taxa de CAP na ELT.

Os distúrbios do sono não detectados através de anamnese e/ou questionários nos pacientes com ELT poderiam ser responsáveis pela maior expressão de CAP nesses pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Análise quantitativa do CAP na ELT.

#### **3.2. Objetivos específicos**

Estabelecer os períodos de sono NREM através de estagiamento do sono em pacientes com ELT e grupo de controle.

Quantificar os despertares breves em pacientes com ELT e grupo de controle.

Quantificar o CAP em pacientes com ELT.

Quantificar o CAP em indivíduos saudáveis.

Comparar o CAP em pacientes com ELT e o grupo de controle.

#### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

A pesquisa foi desenvolvida no “Laboratório de Polissonografia-EEG”, do pesquisador, em Caxias do Sul e no Centro Clínico da PUCRS. Este estudo foi regido pelos princípios contidos na Declaração de Helsinque, no Código de Ética Médica e nas normas do Conselho Nacional de Saúde (Clotet,1998). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Anexo 1). Todos os pacientes e voluntários sadios concordaram com a investigação e assinaram o “Termo de consentimento” (Anexo 2). O exame de PSG fez parte da investigação dos pacientes portadores de epilepsia, portanto, nenhum procedimento adicional foi realizado.

##### **4.1. Delineamento**

Foi realizado estudo transversal em pacientes com ELT, comparado ao grupo de controle, composto de indivíduos voluntários sadios na mesma faixa etária. A seleção foi baseada em amostra de conveniência tanto para pacientes com ELT, quanto para o grupo de controle, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão. Optou-se pela abordagem transversal com seleção de indivíduos por exposição, configurando um estudo exposto-controle. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, neurológica, estudo polissonográfico e investigação por neuroimagem.

##### **4.2. Casuística**

Foram estudados 24 pacientes com idade entre 18 e 57 anos (média =  $37,8 \pm 8.5$ ) que preencheram os critérios diagnósticos para ELT.

O grupo de controle foi selecionado entre 21 indivíduos voluntários sadios com idade de 19 a 53 anos (média =  $26,8 \pm 9,3$ ), sem evidências de quaisquer doenças sistêmicas, neurológicas ou DS, com diferentes atividades profissionais. A faixa etária da amostra foi próxima a do grupo de estudo.

#### **4.2.1. Grupo de pacientes**

Foram incluídos 13 pacientes (6 do sexo masculino e 7 do sexo feminino; idade média:  $33,8 \pm 8,5$  anos) com história clínica compatível com crises parciais complexas segundo a Classificação Internacional das Crises Epilépticas (ILAE,1981) e presença de atividade epileptogênica focal no lobo temporal.

Os critérios de exclusão foram: a presença de DS na PSG e/ou a eficiência do sono abaixo de 80%. Conforme esses critérios foram excluídos 11 pacientes, dos quais 7 do sexo masculino (4 com SAOS, 1 com DMPM, 1 com insônia e 1 com eficiência do sono abaixo de 80%) e 4 do sexo feminino (2 com SAOS, 1 com DMPM e 1 com SAOS e DMPM ). Além disso, entre os pacientes com DS, 2 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, tiveram eficiência do sono abaixo de 80%.

#### **4.2.2. Grupo de controle**

Foram selecionados 13 indivíduos voluntários sadios com idade de 19 a 53 anos (média =  $26,1 \pm 9,2$ ), sendo 8 do sexo masculino e 5 do sexo feminino.

Conforme os mesmos critérios de exclusão, válidos também para o grupo de controle, foram excluídos 8 indivíduos: 4 do sexo masculino (1 com SAOS leve, 2 com

DMPM e 1 com eficiência do sono abaixo de 80%) e 4 do sexo feminino (3 com DMPM e 1 com ronco constante).

### **4.3. Protocolos**

#### **4.3.1. Avaliação neurológica**

Foi realizado exame neurológico nos pacientes com ELT.

#### **4.3.2. Avaliação por Neuroimagem**

Todos os pacientes com ELT realizaram TC e RM.

#### **4.3.3. Avaliação subjetiva do sono**

Todos os indivíduos do grupo de controle e pacientes com ELT, preencheram o questionário padronizado de pré-sono (Anexo 3) para detectar, previamente, possíveis DS e o questionário pós-sono (Anexo 4) para avaliação subjetiva do sono após a PSG.

#### **4.3.4. Avaliação Polissonográfica**

A PSG foi realizada em 45 indivíduos estudados. Os registros foram realizados com o uso de equipamento de poligrafia digital Morfeu (Dolsch Ltda) e analisados posteriormente com o software de análise que acompanha o equipamento. As características técnicas de aquisição dos sinais biológicos foram as seguintes: impedância de entrada: >500 M $\Omega$ , rejeição de modo comum > 100 dB, interferência entre os canais

<0.5%, escala de medição de 0.2mkV até 5.0V, ruído interno (com ganho x 20.000) 10nV, taxa de amostragem 256 Hz, resolução de digitalização 12 bits. Para EEG foi usado ganho de x10.000, filtro passa de 0,1 - 120Hz.

Os registros foram realizados pelos profissionais técnicos em EEG, treinados e especializados em registros de PSG.

Os pacientes e voluntários compareciam no laboratório do sono às 22:00hs, onde eram preparados para o registro contínuo durante toda noite. O exame era interrompido às 6-7 horas, logo após o despertar. Modificações comportamentais, durante o registro, foram anotadas no traçado. Os fármacos antiepilépticos utilizados pelos pacientes foram mantidos.

Os eletrodos foram aplicados sobre o couro cabeludo com pasta eletrolítica, segundo o sistema "10-20", recomendado pela "Internacional Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology" (IFSECN) (Jasper, 1958). Os eletrodos para eletrooculograma e eletromiograma submentoniano foram colocados segundo o manual de Rechtschaffen & Kales (1968).

Para excluir os distúrbios respiratórios do sono ou síndrome de movimento periódico dos membros, todas as PSGs (grupo de estudo e grupo de controle) foram realizadas com registro do padrão respiratório, poligrafia muscular e oximetria transcutânea. As PSGs em 24 pacientes com ELT e 21 indivíduos do grupo de controle foram realizadas com registro do EEG, eletrooculograma, eletromiograma submentoniano, de tibiais anteriores direito e esquerdo, monitorização da frequência cardíaca, fluxo aéreo, esforço respiratório torácico, esforço respiratório abdominal, microfone para ronco e oximetria transcutânea. O EEG foi realizado com o uso de 20 eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ) nos pacientes com ELT e de 12 eletrodos (F3, F4, T3, T4, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ) no grupo de controle.

#### 4.3.4.1. Análise da arquitetura do sono

O estagiamento e análise das PSGs foram realizados de acordo com o manual de Rechtschaffen & Kales (1968). Os estágios do sono e vigília foram analisados em intervalos de 30 segundos, manualmente pelo pesquisador. Os seguintes parâmetros foram analisados:

- tempo total de registro (TTR) - tempo desde o início do registro (ao apagar as luzes) até o final do exame (acender as luzes), incluindo todo o período de sono e vigília;
- tempo total de sono (TTS) - tempo a partir do início de sono até o despertar final, excluindo o tempo em vigília após o início do sono;
- tempo total de vigília após início do sono (TTVS) - tempo total de despertares durante o sono;
- latência para início do sono NREM - intervalo entre o início do registro e estágio I (três épocas consecutivas de estágio 1 de sono NREM);
- latência para início do sono REM - intervalo entre o início do estágio I e o início do sono REM;
- troca de estágios é o número de mudanças de estágios do sono;
- eficiência do sono é um índice caracterizado pelo percentual de TTS em relação ao TTR;
- tempo total dos estágios I, II, III, IV e do sono REM, avaliado pela soma de todos os seus períodos durante o sono;
- percentagem dos estágios I, II, III, IV e do sono REM em relação ao TTS.



#### 4.3.4.2. Análise dos despertares breves

Os despertares breves foram quantificados em sono NREM e REM de acordo com os critérios da ASDA (1992): despertar breve em sono NREM é caracterizado pela mudança abrupta de frequências EEG, pertencentes à banda teta, alfa e/ou beta, com duração de 3 a 15 seg., com ou sem aumento do tônus submentoniano. Em sono REM, o despertar breve é considerado, quando é acompanhado de aumento do tônus submentoniano.

As seguintes variáveis foram analisadas:

- número de despertares breves;
- número de despertares breves em sono NREM;
- número de despertares breves em sono REM;
- duração total de despertares breves;
- duração total de despertares breves em sono NREM;
- duração total de despertares breves em sono REM;
- índice de despertar breve - número total de despertares breves em sono por hora do TTS.
- índice de despertar breve em NREM - número de despertares breves em NREM por hora de tempo total do sono NREM;
- índice de despertar breve em REM - número de despertares breves em REM por hora de tempo total do sono REM;

Os despertares breves foram analisados por pesquisador cego quanto à análise do CAP.

#### 4.3.4.3. Análise visual do CAP

A detecção visual, marcação e classificação dos eventos CAP foi realizada segundo os parâmetros de Terzano et al (2002a). 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 seqüência CAP. A última fase A não é incluída na duração da seqüência CAP, sendo utilizada para definir o final do segundo ciclo da seqüência. A fase A do CAP é caracterizada por eventos fásicos (mudanças abruptas de freqüência e amplitude em relação à atividade de base), de natureza periódica em sono NREM, com duração de 2 seg. a 60 seg. O intervalo entre os eventos fásicos com recuperação da atividade de base do EEG e duração de 2 até 60 seg., caracteriza a fase B. De acordo com o Atlas do CAP (Terzano et al, 2002a), a fase A do CAP pode ser representada por ritmos compostos de freqüências 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 seg. antes e depois do próprio evento fásico. Os seguintes grafoelementos são considerados como eventos fásicos em sono NREM: surtos delta, ondas agudas do vértex, seqüência 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 seqüência de ondas agudas do vértex.

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

Nos estágios III e IV do sono os eventos CAP são caracterizados por surtos delta polifásicos.

Nesse estudo foram analisados os seguintes parâmetros do CAP:

- tempo de CAP em NREM (min.) - soma das seqüências CAP;
- taxa de CAP (%) - percentual de CAP em relação ao tempo total de sono NREM;
- duração média da fase A em segundos;
- duração média da fase B em segundos.

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 (Terzano et al, 2002a).

Em nosso estudo, foi realizada a detecção visual do CAP após o estagiamento prévio do sono de acordo com Rechtschaffen & Kales (1968). Os eventos CAP foram marcados conforme os critérios de Terzano et al (2002a). Para detecção de eventos CAP em pacientes com ELT e o grupo de controle foi utilizada a mesma montagem monopolar com referências A1/A2, incluindo 13 canais (F3, C3, P3, T3, O1, F4, C4, P4, T4, O2, Fz, Cz e Pz), EMG submentoniano, EOG e ECG. As derivações foram montadas considerando que os surtos delta têm maior expressão nas derivações fronto-temporais, ondas agudas de vertex e complexos K - nas derivações centrais e frequências alfa nas áreas parieto-occipitais (Terzano et al, 2002a).

Foi adaptado software Morfeu All-in-One para selecionar os períodos de EEG que correspondem às fases A e B (Figura 1 e 2). As fases A foram selecionadas como parte da seqüência CAP, quando eram precedidas ou seguidas de outra fase A num período de 2 a 60 seg. As exceções se referem à seleção da primeira fase A nas seguintes condições: antes da ocorrência da primeira seqüência CAP, após a vigília na transição para o sono, após a transição do sono REM para o sono NREM (Terzano et al, 2002a). Quando 3 fases A

consecutivas são seguidas de período NCAP, a terceira fase A é quantificada como NCAP, com término da seqüência com fase B (Bruni et al, 2002).

A análise de eventos foi processada pelo mesmo software. A taxa de CAP foi calculada manualmente. O processo de detecção visual é complexo e trabalhoso, com duração média de interpretação em torno de três horas, podendo levar em alguns casos até seis horas de marcação completa dos eventos. A marcação de eventos CAP foi realizada por dois pesquisadores experientes na marcação de eventos CAP e cegos em relação às condições clínicas dos pacientes.

#### **4.4. Análise Estatística**

Foram calculadas medidas de tendência central, seguidas de medidas de dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo). A comparação de dois grupos foi realizada através do “teste t” de Student e confirmada pelo “teste U” de Mann-Whitney (média e mediana, quando necessário) nos casos de assimetria dos dados. O nível de significância adotado no trabalho foi de  $p = 0,05$ . Os dados foram processados e analisados com auxílio dos programas Excel e Statistical Package for the Social Sciences versão 12.0 (SPSS).

## 5. RESULTADOS

A análise estatística dos parâmetros de CAP evidencia uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ) na taxa de CAP e no tempo de CAP. Os pacientes com ELT tiveram aumento na taxa de CAP (média =  $44,02 \pm 5,23$  versus  $31,83 \pm 3$ ;  $p < 0,001$ ) e maior duração do tempo de CAP (média =  $133,77 \pm 15,56$  versus  $99,38 \pm 9,6$ ;  $p < 0,001$ ) em relação aos indivíduos saudáveis. A duração das fases A e B não tiveram diferença significativa. Os dados são apresentados na Tabela 1 e as distribuições de taxa de CAP e tempo de CAP, no anexo 5 (figuras de box-plot 1 e 2), respectivamente.

**Tabela 1: Parâmetros de CAP em sono NREM**

	<b>ELT (n=13)</b>	<b>Controles (n=13)</b>	<b>P</b>
taxa de CAP	$44,02 \pm 5,23^*$	$31,83 \pm 3$	<b>&lt; 0,001</b>
tempo de CAP	$133,77 \pm 15,56^*$	$99,38 \pm 9,6$	<b>&lt; 0,001</b>
duração da fase A (segundos)	$9,27 \pm 1,15$	$8,7 \pm 0,61$	0,131
duração da fase B (segundos)	$22,92 \pm 1,71$	$21,54 \pm 1,78$	0,054

ELT - epilepsia do lobo temporal.

Os dados são apresentados como média e desvio padrão.

\*  $P < 0,05$  - significância estatística pelo "teste t" de Student.

No que tange aos parâmetros do sono, há uma diferença significativa das seguintes variáveis em pacientes com ELT versus controle:

- menor latência do sono (média = 5,8 versus 14,2;  $p = 0,002$ );
- aumento de troca de estágios do sono (média = 91,1 versus 68,2;  $p = 0,008$ );
- menor duração do estágio IV (média = 30,8 versus 51,4;  $p = 0,001$ );
- maior percentual do estágio III (média = 7,7 versus 5,7;  $p = 0,035$ );

- menor percentual do estágio IV (média = 7,9 versus 12,9;  $p = 0,002$ );
- maior número de despertares breves (média = 66,5 versus 41,8;  $p = 0,001$ );
- maior número de despertares breves em sono NREM, (média = 52,9 versus 31,5;  $p = 0,002$ );
- maior duração total de despertares breves ( $549,1 \pm 170,3$  seg. versus  $357,2 \pm 88,5$  seg.;  $p=0,002$ );
- maior duração total de despertares breves em sono NREM ( $436,8 \pm 165,7$  seg. versus  $271,9 \pm 95,2$  seg.;  $p=0,006$ );
- aumento do índice de despertar breve (média = 10,2 versus 6,3;  $p = 0,001$ );
- aumento do índice de despertar breve em sono NREM (média = 10,3 versus 6;  $p = 0,001$ ).

As demais variáveis do sono não tiveram qualquer diferença significativa. A ressaltar, todos os pacientes com ELT (média =  $90,4 \pm 2,9\%$ ) e os indivíduos do grupo de controle (média =  $90,6 \pm 2,9\%$ ), tiveram uma eficiência do sono normal. Os resultados da análise dos parâmetros do sono estão apresentados na Tabela 2. As distribuições da latência do sono, número de troca de estágios, duração e percentual do estágio IV, número de despertares breves em sono e sono NREM, índice de despertar breve em sono e sono NREM estão apresentados no anexo 5 (figuras de box-plot 3 - 11), respectivamente.

A figura 18 mostra o exemplo de hipnograma do paciente N°4 com ELT e a figura 19 é um exemplo de hipnograma de um indivíduo N° 1 do grupo de controle. Ambos têm uma eficiência normal do sono, porém o paciente com ELT apresenta uma taxa de CAP = 46,2%, índice de despertar breve = 12,6 eventos/hora e 147 trocas de estágios do sono, enquanto a taxa de CAP do indivíduo normal é de 32,6%, índice de despertar breve = 5,6 eventos/hora com 80 trocas de estágios do sono.

**Tabela 2: Parâmetros do sono**

	ELT (n=13)	Controles (n=13)	P
Idade	33,8 ± 8,5	26,1 ± 9,25	
F:M	5 : 8	7 : 6	
Tempo total de registro (min.)	432,7 ± 22,4	442,5 ± 17,1	0,220
Tempo total de sono (min.)	390,7 ± 16,6	400,3 ± 19,8	0,195
Latência do sono (min.)	5,8 ± 2,4*	14,2 ± 7,6	<b>0,002</b>
Latência do sono REM (min.)	90,4 ± 26,9	95,9 ± 39	0,682
Troca de estágios	91,1 ± 25,7*	68,2 ± 12,8	<b>0,008</b>
Tempo de vigília após início do sono (min.)	26,2 ± 14,7	21,9 ± 10,2	0,812
Eficiência do sono (%)	90,4 ± 2,9	90,6 ± 2,7	0,395
Estágio I (min.)	21,2 ± 11,7	17,3 ± 4,7	0,282
Estágio II (min.)	223,2 ± 27,3	220,9 ± 22,1	0,815
Estágio III (min.)	29,6 ± 10,5	23,2 ± 7	0,079
Estágio IV (min.)	30,8 ± 14,8*	51,4 ± 12,5	<b>0,001</b>
Sono REM (min.)	86 ± 15,6	88,3 ± 10,5	0,662
Estágio I (%)	5,46 ± 3	4,38 ± 1,3	0,249
Estágio II (%)	57,1 ± 6,2	55 ± 4	0,321
Estágio III (%)	7,7 ± 2,8*	5,7 ± 1,7	<b>0,035</b>
Estágio IV (%)	7,9 ± 4*	12,9 ± 3,3	<b>0,002</b>
Sono REM (%)	21,9 ± 3,7	21,9 ± 2,4	1.000
Despertares breves	66,5 ± 20*	41,8 ± 9	<b>0,001</b>
Despertares breves em sono NREM	52,9 ± 19,6*	31 ± 9,5	<b>0,002</b>
Despertares breves em sono REM	13,6 ± 5,6	10,8 ± 3,7	0,140
Duração total de despertares breves	549,1 ± 170,3*	357,2 ± 88,5	<b>0,002</b>
Duração total de despertares breves em sono NREM	436,8 ± 165,7*	271,9 ± 95,2	<b>0,006</b>
Duração total de despertares breves em sono REM	112,3 ± 48,3	85,3 ± 25,2	0,091
Índice de despertar breve	10,2 ± 2,9*	6,3 ± 1,7	<b>0,001</b>
Índice de despertar breve em sono NREM	10,3 ± 3,4*	6 ± 2	<b>0,001</b>
Índice de despertar breve em sono REM	9,7 ± 3,8	7,4 ± 2,4	0,075
Índice de apnéia/hipopnéia/hora	< 5	< 5	NS
Índice de movimentos periódicos dos membros/hora	< 5	< 5	NS

ELT - epilepsia do lobo temporal; NS - não significativo.

Os dados são apresentados como média e desvio padrão.

\* P<0,05 - significância estatística pelo “teste t” de Student.

Dos 24 pacientes com ELT, 41,7% (10 pacientes) apresentaram DS na PSG, dos quais a SAOS representou 29,2% (7 pacientes), o DMPM - 8,3% (2 pacientes) e a insônia 4,2% (1 paciente). As características clínicas, eletrencefalográficas, achados de neuroimagem, tratamento medicamentoso e achados polissonográficos dos pacientes com ELT estão apresentados na Tabelas 3.

**Tabela 3: Características dos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal**

Paciente	Idade	Gênero	Dur. ELT	Neuroimagem
1	35	F	3	TC-N; RM-esclerose hipocampal D
2	37	M	23	TC-N; RM-N
3	49	M	9	TC-N; RM-N
4	44	F	6	TC-N; RM-N
5	18	F	11	TC-N; RM-cisto aracnoideo temporal E
6	26	F	18	TC-N; RM-N
7	40	M	25	TC-N; RM-N
8	34	M	9	TC-N; RM-N
9	29	F	19	TC-N; RM-N
10	33	M	10	TC-N;RM-hiperintens. em T2,cortical no subic.D, giro parahipocampal D
11	23	F	20	TC-N; RM-N
12	39	F	5	TC-N; RM-N
13	33	M	32	TC-N; RM-N
14	57	M	20	TC-N;RM-N
15	54	F	12	RM-hiperintensidade em T2, alt.de microvascularização.
16	57	F	2	TC-N; RM-N
17	32	F	10	TC-calcificações durais; RM-N
18	18	M	1	TC-N; RM-N
19	45	M	27	TC-N; RM-N
20	39	M	23	TC-N; RM-N
21	55	M	28	TC-calcificações parieto-ocipital E; RM-N
22	48	M	3	TC-N; RM-esclerose hipocampal E
23	28	F	14	TC-N; RM-esclerose hipocampal E
24	36	M	3	TC-N; RM-N

F - feminino, M masculino; Dur. ELT - duração de ELT em anos.



**Tabela 3: Características dos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (continuação)**

AEF	Tipo ELT	Etiologia	Tratamento	DS	Efic <80%
temp.D	MT	S	OXBZ, VPA	-	-
temp.D		C	CBZ, DPH	-	-
temp.E		C	CBZ, VPA	-	-
temp.E		C	CBZ, OXBZ	-	-
temp.E	NC	S	CBZ, VPA	-	-
temp.E		C	CBZ	-	-
temp.E		C	CBZ	-	-
bitemporal		C	OXBZ, DFH	-	-
temp.D		C	CBZ	-	-
temp.D	NC	S	OXBZ	-	-
temp.E		C	VPA, BZD	-	-
temp.D		C	CBZ	-	-
temp.D		C	BZD	-	-
temp.D		C	FB	SAOS	-
temp.E		S	AD, BZD	SAOS	+
temp.E		C	VPA	SAOS	+
temp.E		S	CBZ, BZD	DMPM	-
temp.E		C	DPH	SAOS	-
temp.E		C	VPA, LMT	DMPM	-
temp.E		S	OXBZ	SAOS	-
temp.E		S	CBZ, BZD, AD	Insônia	+
temp.E	MT	S	CBZ	SAOS	-
temp.E	MT	C	CBZ, AD, NL	SAOS	-
temp.E		C	DPH		+

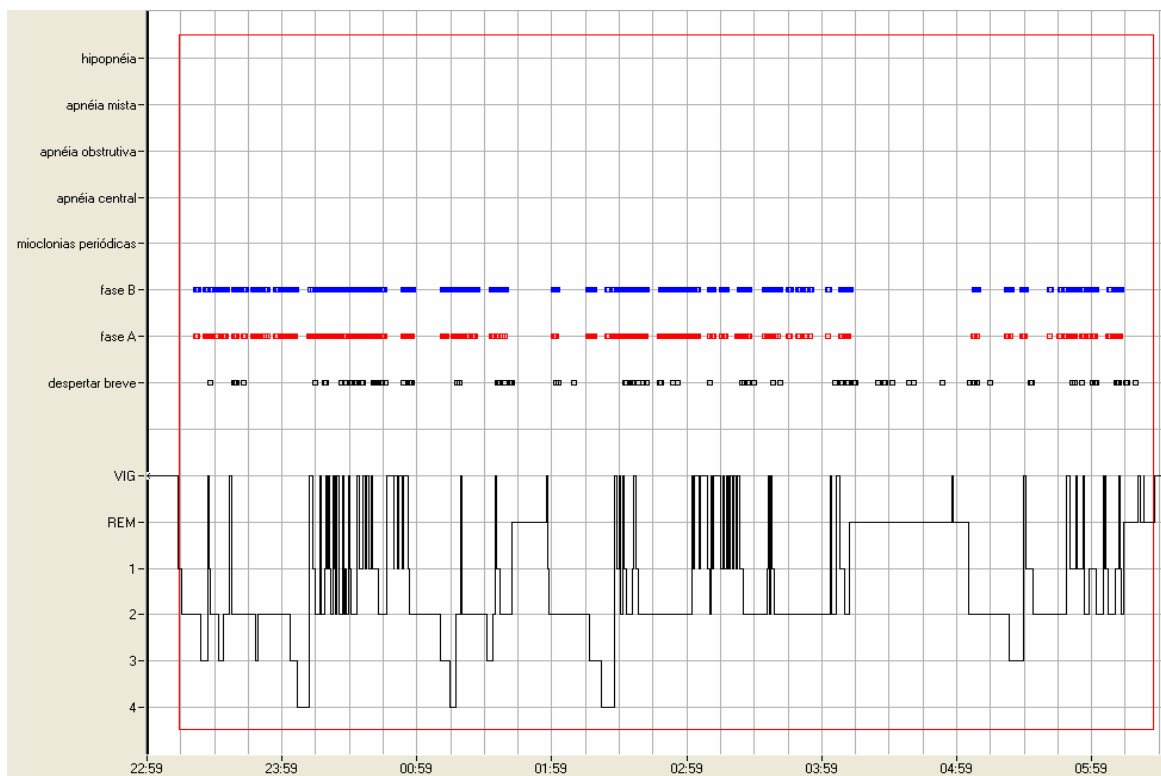
AEF - atividade epileptogênica focal; temp.E - temporal esquerdo, temp.D - temporal direito; MT - mesocortical, NC - neocortical; S - sintomática, C - criptogênica; CBZ-carbamazepina, FB - fenobarbital, VPA - ácido valpróico, LMT - lamotrigina, BZD - benzodiazepínico, DFH - difenil-hidantoina, OXBZ - oxcarbazepina, AD - antidepressivo, NL - neuroléptico; DS - distúrbio do sono; Efic<80% - eficiência do sono inferior à 80%; SAOS - síndrome da apnéia obstrutiva do sono; DMPM - distúrbio de movimentos periódicos dos membros.

Dos 21 voluntários sadios selecionados para o grupo de controle, 33,3% apresentaram DS na PSG, sendo DMPM em 19% (4 indivíduos), SAOS em 4,8% (1 indivíduo), ronco constante em 9,5% (2 indivíduos). Os dados estão descritos na Tabela 4.

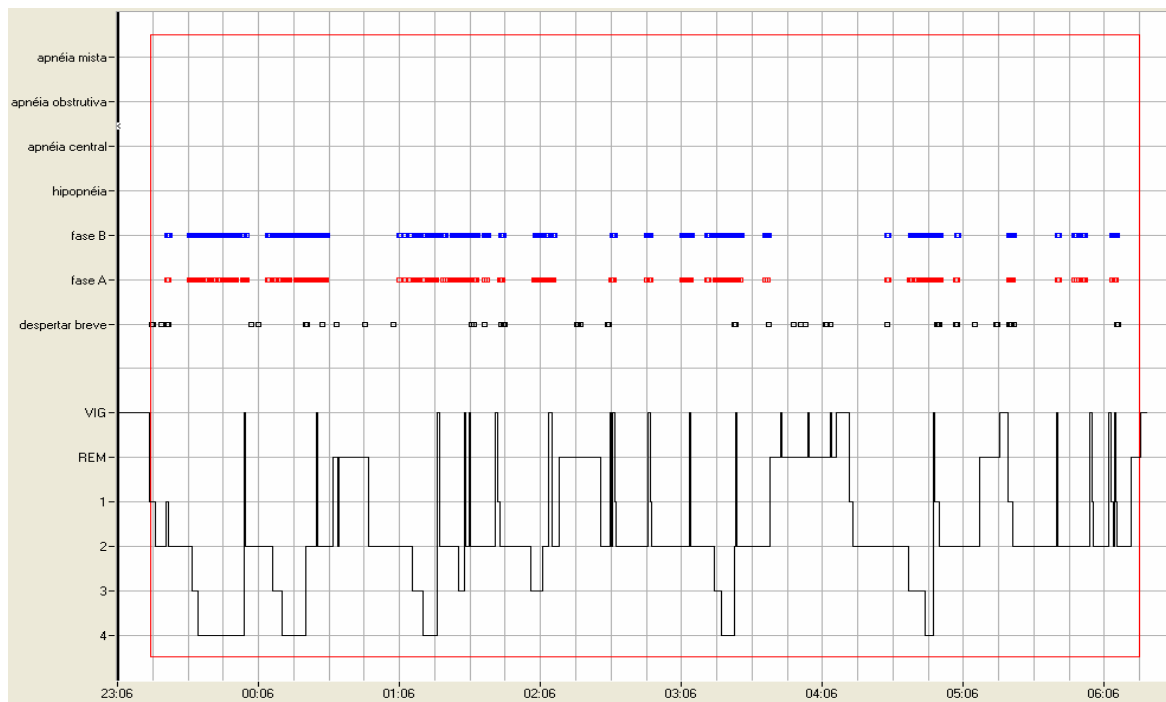
**Tabela 4. Grupo de controle**

Nº	Idade (anos)	Gênero	DS	Efic <80%
1	24	M	-	-
2	53	F	-	-
3	19	F	-	-
4	22	M	-	-
5	21	F	-	-
6	26	M	-	-
7	24	F	-	-
8	30	F	-	-
9	23	M	-	-
10	21	M	-	-
11	22	M	-	-
12	35	M	-	-
13	19	M	-	-
14	20	F	DMPM	-
15	19	F	DMPM	-
16	40	F	Ronco constante	-
17	44	F	DMPM	-
18	26	M	SAOS	-
19	25	M	DMPM	-
20	26	M	Ronco constante	-
21	24	M	-	+

DS - distúrbio do sono; Efic<80% - eficiência do sono inferior à 80%.  
SAOS - síndrome da apnéia obstrutiva do sono; DMPM - distúrbio de movimentos periódicos dos membros.



**Figura 18:** Hipnograma de paciente N°4 com ELT, demonstrando a distribuição de despertares breves e das fases A e B do CAP.



**Figura 19:** Hipnograma de indivíduo N°1 do grupo de controle com distribuição de despertares breves e das fases A e B do CAP.

## 6. DISCUSSÃO

### Aumento da taxa de CAP

De acordo com nossos resultados, os pacientes com ELT apresentaram um aumento significativo na expressão da taxa de CAP e maior duração do tempo de CAP em relação aos indivíduos sadios, respectivamente ( $44,02 \pm 5,23\%$  versus  $26,1 \pm 9,2\%$ ) e ( $133,77 \pm 15,56$  min. versus  $99,38 \pm 9,6$  min.).

O CAP é um fenômeno fisiológico do sono NREM com pequenas modificações na periodicidade e ciclicidade de acordo com a faixa etária (Parino et al, 1998; Bruni et al, 2002). A padronização dos parâmetros CAP em 4 faixas etárias foi realizada por Parino et al (1998). Assim, em grupo de jovens de 20 a 39 anos a taxa de CAP é de  $31,9 \pm 7\%$  e a duração de CAP é de  $109 \pm 32$  min., enquanto em indivíduos de meia idade entre 40 e 50 anos a taxa de CAP é de  $37,5 \pm 5,3\%$  e a duração de CAP é de  $130 \pm 19$  min. Esses dados estão de acordo com os parâmetros CAP do nosso grupo controle entre 19 e 53 anos (média de  $26,1 \pm 9,2$ ), sendo que a taxa de CAP foi de  $31,83 \pm 3\%$  e a duração do tempo de CAP foi de  $99,38 \pm 9,6$  min.

O aumento na expressão da taxa do CAP tem sido considerado uma medida de instabilidade e fragmentação do sono (Terzano et al, 1992). Existem vários estudos que demonstram aumento da taxa de CAP ( $52,7\%$ ) e a instabilidade do sono em pacientes com EGP (Terzano et al, 1989; 1992). A modulação do CAP em pacientes com ELT, não está bem definida (Gigji et al, 2000). Existem poucos trabalhos sobre o assunto e, em geral, se referem à epilepsia lesional, refratária e/ou com EEG ictal.

Terzano et al (1991a) observaram aumento na expressão da taxa de CAP em pacientes (média de idade 27 anos) com epilepsia lesional fronto-temporal comparando com grupo controle ( $53\%$  versus  $31\%$ ). Segundo Loh et al (1997), a atividade

epileptogênica na ELT ocorre mais freqüentemente em NREM do que REM, sem diferença significativa da freqüência das descargas durante CAP e NCAP. Este autor, também refere que, como as descargas são mais freqüentes na fase A, o CAP pode ser oscilador neurofisiológico que modula a expressão da atividade epileptogênica nas ELT. Arunkumar et al (1999), analisaram a microestrutura do sono em 8 pacientes (idade entre 22-50 anos) com ELT. A taxa de CAP foi de 30% em pacientes com ELT, não sendo significativamente maior do controle (23%). Não foi observada variabilidade na taxa de CAP de uma noite para outra em estágios I-II e III-IV do sono NREM em pacientes estudados. Estes autores sugerem ausência de modulação de CAP na ELT (Arunkumar et al, 1999). As alterações na microestrutura do sono foram relatadas em pacientes com ELT e ELF refratária, demonstrando a associação freqüente de “complexo-K epiléptico” com reação ao despertar (Crespel et al, 2000).

Assim, a expressão da taxa de CAP em pacientes com ELT varia conforme os estudos, entre 30% (Arunkumar et al, 1999) e 53% (Terzano et al, 1991a). Os dados divergentes se devem provavelmente a metodologia aplicada e/ou à seleção dos pacientes. No estudo de Arunkumar et al (1999), não tem descrição das características clínicas dos pacientes. Nossos resultados apresentaram uma taxa de CAP (44%) inferior ao encontrado no trabalho do Terzano et al (1991a), que estudou pacientes com epilepsia lesional fronto-temporal. Essa diferença pode estar relacionada com a pequena representação de pacientes com ELT lesional (3 casos) em nossa amostra.

O importante papel da sincronização do EEG na modulação de anormalidades epileptiformes interictais foram documentados através da análise espectral de freqüências EEG por Ferrillo et al (2000b) em pacientes com epilepsia parcial. Esses autores correlacionaram os diferentes ritmos do sono (fusos, freqüências delta e teta) com a ocorrência de DEI durante o sono em pacientes com epilepsia parcial. Os resultados do

estudo sugerem que na maioria dos pacientes, as DEI tem uma alta correlação com a atividade delta, relacionada com os mecanismos de sincronização, que caracteriza o sono de ondas delta. Entretanto, num pequeno grupo, as DEI foram sensíveis à ação promotora de mecanismos responsáveis pela geração de fusos do sono ativados durante o estágio II do sono NREM. Em outro, também pequeno grupo de pacientes, o efeito promotor sobre as DEI teve alta correlação com as frequências teta, que são os ritmos característicos do estágio I e do sono REM. O CAP tem uma interação com a sincronização do EEG em cada estágio do sono (Ferri et al 2007). Os fenômenos epileptogênicos são ativados pelos processos de sincronização (Steriade et al, 1994) e os transientes do sono podem sofrer uma transformação em oscilações epileptogênicas com aumento da sincronização (Steriade & Conteras, 1995; Amzica, 2002) e/ou em condições de excitabilidade difusa cortical (Gloor & Fariello, 1988; Steriade et al, 1993, 1994). A progressão dos diferentes estágios do sono NREM resulta no funcionamento equilibrado dos sistemas de despertar e de manutenção do sono, que é responsável pela promoção de despertar cortical e o sono, através de oscilações lentas de  $<1$  Hz, reguladas pelas oscilações ultra-lentas (0.002-0.02 Hz) (Vanhatalo et al, 2004). Essas oscilações são expressas como atividade bioelétrica cerebral pelo CAP (Terzano et al, 1985; Terzano & Parrino, 2005) e são geradas internamente por confluência de diferentes ritmos, como consequência de interação entre os diferentes subsistemas fisiológicos, favorecidos por conexão intrínseca recíproca (Parrino et al, 2006).

O aumento da taxa do CAP (42%) encontrada em nosso grupo de pacientes com ELT, sugere uma instabilidade do sono nesses pacientes. Esses resultados estão de acordo com os dados da literatura sobre a instabilidade do sono, freqüentemente observada em pacientes com epilepsia, mesmo sem crises noturnas. As crises que ocorrem em sono afetam, geralmente, a sua organização, enquanto as DEI desestabilizam basicamente os

parâmetros de CAP (Terzano et al, 1992). Mesmo na ausência de crises noturnas, a fragmentação do sono e a sonolência excessiva diurna parecem estar relacionadas com o aumento da instabilidade do sono, decorrente de descargas epiléticas (Parino et al 2006). Existe uma influencia mútua entre o CAP e a atividade epileptogênica. A interrelação desses fenômenos consiste de um lado, em predisposição do CAP para a ocorrência de eventos epileptogênicos, e de outro, em aumento da instabilidade do sono pelos eventos patológicos (Halász et al, 1998; Parrino et al, 2006).

Os períodos de instabilidade do sono são cruciais para facilitar as crises durante o sono (Malow et al, 1997), como também, se tornam um fator desencadeante de fenômenos motores nas parassônias e ELF (Zucconi & Ferini-Strambi, 2000). Essa relação entre as crises parciais e CAP foi estudada por Manni et al (2005), em pacientes com epilepsia focal. Foram registradas 56 crises noturnas em 12 pacientes de 25 a 71 anos. A ocorrência das crises foi mais freqüente nos períodos de CAP (85,7%) do que em NCAP (14,3%). Dentro do intervalo CAP, 78,5% das crises ocorreram na fase A e somente 7,1% na fase B. A fase A precede o início das crises em 52,3% de casos e coincide com eles em 47,7% de casos. As crises agrupadas foram mais freqüentemente associadas com período CAP comparando com crises isoladas. Neste estudo, também houve um aumento da taxa de CAP para  $69,0 \pm 30,7\%$  durante 30 min. antes da ocorrência de crises agrupadas e  $24,3 \pm 29,1\%$  antes de crises isoladas ( $p < 0,005$ ). A taxa de CAP no período após as crises foi de  $92, \pm 11,8\%$  no caso de crises em grupo e  $42,3 \pm 41,6\%$  após crises isoladas. Os autores sugerem que o CAP pode participar na modulação da ocorrência de crises em sono, particularmente relacionada com a fase A, e a instabilidade do sono parece facilitar principalmente o modo agrupado de ocorrência de crises em sono (Manni et al, 2005).

### Peculiaridade da expressão do CAP

Na nossa população não houve diferença na média da duração da fase A ( $9,27 \pm 1,15$  seg. versus  $8,7 \pm 0,61$  seg.;  $p < 0,131$ ) entre os dois grupos. A média da duração da fase B não atingiu diferença significativa ( $22,92 \pm 1,71$  seg. versus  $21,54 \pm 1,78$  seg.;  $p < 0,054$ ).

A fase A e fase B são componentes básicos do ciclo CAP com periodicidade de 20-40 seg. (Terzano et al, 2002a; Parrino et al, 2000). Os períodos de CAP e NCAP são relacionados com condições neurofisiológicas diferentes: a ativação de transientes do sono na fase A do CAP, a inibição na fase B do CAP e nível intermediário de ativação durante NCAP. Cada um desses períodos exerce modulação específica sobre os eventos epiléticos em sono NREM (Parrino et al, 2000).

A modalidade CAP/NCAP afeta a atividade paroxística e a distribuição das descargas nas epilepsias lesionais, que se mostram aumentadas durante a fase A do CAP (Terzano et al, 1991a). As manifestações ictais e/ou interictais generalizadas ou focais lesionais são associadas fortemente com a fase A, que é a fase de ativação durante o ciclo CAP, ao contrário da fase B, que é relacionada com fenômenos inibitórios em pacientes epiléticos (Terzano & Parrino, 1993).

As DEI generalizadas exercem uma forte influencia sobre as fases A e B do CAP em sono NREM. Além disso, o ciclo CAP que inclui pelo menos um paroxismo interictal, tem significativamente maior duração que os ciclos sem descargas. Essa duração maior do ciclo CAP, parece estar relacionada com ativação intensa da fase A quando associada com as DEI e intensificação das propriedades inibitórias da fase B (Terzano et al, 1992).

Nas EGP e nas epilepsias lesionais com foco fronto-temporal, a ativação de descargas ocorre durante o período CAP, atingindo intensidade máxima durante a fase A e inibição forte durante a fase B (Parrino et al, 2000).



A fase A tem uma ativação menos significativa sobre os paroxismos focais lesionais e sem efeito nenhum sobre as descargas rolândicas. Ao contrário, a fase B exerce um efeito inibitório, especialmente para os fenômenos interictais bilaterais. Foi realizado estudo polissonográfico em 6 pacientes com epilepsia focal, registrando 45 crises motoras, dos quais 43 ocorreram em sono NREM, sendo 42 crises registradas em períodos CAP, e sempre durante a fase A. (Terzano et al, 1991b). A maioria das crises parciais motoras e crises do lobo temporal ocorre em sono NREM, durante períodos de CAP, predominantemente na fase A (particularmente em associação com complexos-K ou surtos delta) (Parrino et al, 2006).

Assim, os dados da literatura sugerem que a maior ativação da fase A (Loh et al, 1997), com aumento de sua duração, ocorre em associação com as DEI generalizadas ou focais lesionais (Terzano et al, 1991a). Talvez, em nosso grupo de pacientes com ELT, a ausência de diferença na duração da fase A, demonstra que as DEI focais não prolongam a sua duração, visto que temos somente 3 casos de ELT lesional em nossa amostra. Além disso, não houve generalização secundária em nosso grupo de pacientes. Por outro lado, foi observado que a duração da fase B tende a ser maior em pacientes com ELT, comparado ao grupo de controle. Apesar da fase B ser considerada, tradicionalmente, como a fase de inibição, Barreto et al (2003) correlacionam a fase B com os despertares, sugerindo que essa fase poderia representar a habilidade de inibir algumas atividades, como os despertares de longa duração, mas não pode inibir os despertares mais breves, favorecendo a sua ocorrência. Não estudamos a associação das DEI com a fase A, mas existem relatos na literatura (Loh et al, 1997) sobre maior frequência de descargas na fase A em pacientes com ELT ou epilepsia lesional fronto-temporal (Terzano et al, 1991a). Podemos especular, que conforme a intensidade, localização e/ou propagação das descargas, elas podem exacerbar de maneira diferente as fases A durante o sono e, conseqüentemente, teremos

também variações na intensidade e duração das fases B. Em alguns casos, as descargas poderiam não ter a “força” suficiente para intensificar a fase A, mas suficiente para aumentar o período de inibição da fase B, refletindo a demora para retornar a uma condição excitável.

#### Expressão dos subtipos de fase A do CAP

Em nosso estudo não foram analisados subtipos A1, A2 e A3 ou a relação de DEI com as fases A e B de CAP. A sincronização, caracterizada por atividades lentas do EEG, pode corresponder à presença de elementos promotores e/ou protetores do sono (Steriade et al, 1993a), enquanto a dessincronização é caracterizada pela predominância de ritmos rápidos e corresponde às situações de superficialização do sono (Parrino et al, 2001a). A função protetora do sono tem sido atribuída aos subtipos A1, enquanto os subtipos A2 e A3 são relacionados à insuficiência de mecanismos protetores e à superficialização do sono (Terzano et al, 2000a; Parrino et al, 2001a).

#### Fragmentação do sono e CAP

Em nossa casuística de pacientes com ELT encontramos alterações significativas nos parâmetros de fragmentação de sono, tais como: aumento da troca de estágios ( $91,1 \pm 26,9$  versus  $68,2 \pm 12,8$ ), aumento do número de despertares breves em sono ( $66,5 \pm 20$  versus  $41,8 \pm 9$ ;  $p=0,001$ ) e sono NREM ( $52,9 \pm 19,6$  versus  $31 \pm 9,5$ ;  $p=0,002$ ), aumento da duração total de despertares breves em sono ( $549,1 \pm 170,3$  seg. versus  $357,2 \pm 88,5$  seg.;  $p=0,002$ ) e sono NREM ( $436,8 \pm 165,7$  seg. versus  $271,9 \pm 95,2$  seg.;  $p=0,006$ ), além do aumento de índice de despertar breve em sono ( $10,2 \pm 2,9$  versus  $6,3 \pm 1,7$ ;  $p=0,001$ ) e

sono NREM ( $10,3 \pm 3,4$  versus  $6 \pm 2$ ;  $p=0,001$ ), comparando com o grupo de controle. Esses dados são compatíveis com relatos sobre a fragmentação do sono em pacientes com ELT (Baldy–Moulinier, 1982; Touchon et al, 1987; Manni et al, 1990; Kohsaka, 1993; Crespel et al, 2000). Em nosso estudo, não encontramos alterações significativas nos parâmetros de fragmentação em sono REM, observado por Sammaritano & Saint-Hilaire (1997), em pacientes com ELT.

A ausência de alterações na continuidade do sono, em pacientes com ELT sem crises durante o sono, foi relatada em vários estudos (Montplaisir et al, 1985; Touchon et al. 1991; Sammaritano & Saint-Hilaire, 1997). Outros autores ressaltam, que as alterações na arquitetura do sono em pacientes com ELT, são independentes de crises noturnas (Baldy–Moulinier, 1982).

A fragmentação do sono provavelmente é responsável pelas queixas subjetivas de má qualidade do sono e sonolência excessiva diurna, freqüentemente relatados por pacientes com ELF (Oldani et al, 1998), sendo também, uma das principais queixas dos pacientes com ELT (Almeida et al, 2003). A taxa de CAP se correlaciona com esses sintomas e é uma medida mais confiável para avaliação da fragmentação do sono, comparando com os parâmetros da arquitetura do sono, já que ela geralmente não apresenta alterações significativas em pacientes com ELF (Zucconi & Ferini-Strambi, 2000).

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 (Terzano et al., 1985). A estimulação sensorial durante o sono NREM pode ser seguida por sincronização EEG (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, enquanto são intimamente relacionados com a intensidade, significância e duração do estímulo, além de condições nas quais o estímulo está aplicado (Halasz and Ujjaszi, 1991). As oscilações tálamo-corticais são fundamentais para a manutenção do sono NREM (Bal & McCormick, 1996). As oscilações corticais lentas, geradas por sistemas cortico-talâmicos durante o sono e expressas por paroxismos no EEG, são responsáveis pelo aumento da atividade sincronizada (Steriade et al, 1993b; Timofeev & Steriade, 2004). A instabilidade do sono pode gerar repercussões na expressão da ciclicidade entre NREM e REM, além de mudanças nos padrões EEG em cada estágio do sono NREM (Lopes, 2005). Por outro lado, Terzano et al (1991), sugerem que a microestrutura do sono modula as DEI. A atividade epileptogênica lesional, provavelmente, sofre dupla regulação através do controle dos mecanismos responsáveis por despertar e sincronização do EEG durante o sono (Terzano et al, 1991a; Gigji et al, 2000).

#### Outros parâmetros do sono

Nessa pesquisa, todos os pacientes com ELT tiveram uma eficiência do sono normal e similar aos indivíduos sadios da mesma faixa etária, sem diferenças especiais entre os gêneros. Entre as alterações significativas na arquitetura do sono em pacientes com ELT, em relação ao grupo de controle, observamos: redução da latência ao sono ( $5,8 \pm 2,4$  min. versus  $14,2 \pm 7,6$  min.); aumento do percentual de estágio III ( $7,7 \pm 2,8\%$  versus  $5,7 \pm 1,7\%$ ); redução da duração ( $30,8 \pm 14,8$  min. versus  $51,4 \pm 12,5$  min.) e diminuição do percentual ( $7,9 \pm 4\%$  versus  $12,9 \pm 3,3\%$ ) do estágio IV. Nosso grupo de pacientes com ELT não apresentou alterações significativas no TTS ou TTVS, na quantidade de estágios

I-II e do sono REM, como também na latência ao sono REM e parâmetros de fragmentação (número e índice de despertar breve) em sono REM.

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 do sono NREM e redução do percentual de sono REM e da eficiência do sono (Toussaint et al, 1995). Foram realizados PSGs apenas uma noite em todos os sujeitos estudados, excluindo aqueles com eficiência de sono abaixo de 80%, tentando minimizar o efeito da primeira noite no grupo analisado.

Existem vários estudos sobre a organização do sono em pacientes com ELT, com resultados similares e/ou diferentes, conforme os grupos estudados ou metodologias aplicadas. A maioria dos estudos se refere aos pacientes com ELT refratária, em uso de uma ou mais DAE, além de inclusão de pacientes com crises parciais extratemporais ou, ainda, casuísticas mistas com e/ou sem crises durante registros noturnos. Por outro lado, a maioria dos estudos não faz uma triagem para DS. Nesses casos é difícil avaliar a contribuição e a influência de cada uma dessas variáveis sobre a organização do sono, incluindo a sua microestrutura. Por essa razão, primeiramente, selecionamos um grupo de pacientes sem DS na PSG. Nenhum deles teve crises registradas durante a PSG.

Baldy-Moulinier (1982) observou em pacientes com ELT aumento da troca de estágios com vários despertares, aumento na duração do sono superficial com relação aos indivíduos normais, além da supressão de sono REM em pacientes com crises parciais complexas com generalização secundária. Por outro lado, esse autor ressalta que as alterações na arquitetura do sono eram independentes das crises noturnas.

Montplaisir et al (1985) descreveram redução específica dos estágios III e IV do sono NREM em pacientes com foco neocortical, enquanto em pacientes com foco amigdaló-hipocámpal houve aumento de despertares e de TTVS, como também, redução

da eficiência do sono. Em outro estudo de 19 pacientes com foco envolvendo a região do hipocampo e amígdala, foi observado uma forte correlação inversa entre a frequência de DEI e a eficiência do sono (Laverdière & Montplaisir, 1984).

Touchon et al (1987) observaram maior instabilidade e fragmentação (aumento de despertares, troca de estágios e do TTVS) em pacientes recém diagnosticados e livres de medicação, comparando com aqueles cuja epilepsia tinha mais de 5 anos de duração. O uso de CBZ por um mês foi relacionado com melhora na estabilidade do sono. Entretanto, os dois grupos apresentaram um aumento no número e na duração dos despertares, número na troca de estágios e redução na eficiência do sono, quando comparados com controles normais.

Touchon et al. (1991) estudaram 55 pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas e 22 pacientes com crises secundariamente generalizadas. Fora das crises, pacientes com EGP tiveram diminuição no TTS em 14% e aumento de 63,9% no TTVS. Observou-se, também, redução de sono REM, aumento dos estágios I e II, sem alterações significativas dos estágios III e IV. Achados similares foram observados em pacientes com generalização secundária. Comparando pacientes com crises parciais e indivíduos normais (grupo de controle), não foram observadas mudanças na latência do sono, TTS, latência do sono REM ou quantidade de sono NREM. Outros autores também relatam ausência de alterações na continuidade do sono em pacientes com ELT sem crises durante o sono (Montplaisir et al, 1985; Sammaritano & Saint-Hilaire, 1997).

Manni et al (1990) realizaram um estudo em 14 pacientes com epilepsia parcial em uso crônico de CBZ, observando alterações na continuidade do sono, redução do sono REM e latência do sono REM mais prolongada, comparando com controles. Os pacientes com pobre controle de crises, tendem a apresentar maiores alterações na estabilidade do

sono e nos parâmetros do sono REM, em comparação aos pacientes com melhor controle clínico.

Drake et al (1990) através da monitorização EEG estudaram o sono em 12 pacientes com crises parciais e 5 pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas, demonstrando o efeito diferenciado dessas epilepsias sobre o sono. Nenhum paciente teve crises durante o registro de sono. Os dois grupos apresentaram redução de SOL, porém, em pacientes com crises parciais a redução foi mais acentuada, além de esse grupo apresentar uma redução do sono REM e aumento de latência do sono REM. Por outro lado, os pacientes com crises parciais tiveram redução no TTS, aumento dos despertares e da latência do sono em comparação aos pacientes com epilepsia generalizada.

Sammaritano & Saint-Hilaire (1997) observaram que os pacientes com ELT tiveram maiores alterações na estrutura do sono, comparando com os pacientes com crises extratemporais. Esses autores também relataram, que somente as crises parciais ou complexas múltiplas e recorrentes durante o sono, ocasionam descontinuidade do sono, enquanto uma única crise generalizada, pode aumentar a latência do sono REM, além da redução e fragmentação do sono REM.

Bazil et al (2000) observaram em pacientes com ELT, redução do sono REM relacionado com crises parciais durante o sono, como também, no dia anterior.

Kohsaka (1993) observou diminuição na eficiência do sono e aumento do percentual de vigília em 23 pacientes epiléticos com idade entre 17 e 60 anos, tratados e não tratados com DAE, além de aumento significativo do percentual do estágio IV em pacientes sem tratamento, comparando com grupo de controle.

Ferrillo et al (2000a) realizaram um estudo PSG em 18 pacientes (média de idade de  $24,7 \pm 5,5$  anos), com epilepsia parcial refratária (sintomática ou criptogênica). Nessa casuística (14 pacientes com ELT, 3 com ELF e 1 com epilepsia do lobo occipital), 7

pacientes usavam 2 DAE e 11 usavam 3 ou mais DAE. A análise da macroestrutura do sono nesse grupo evidenciou boa eficiência do sono (média de  $88,78 \pm 14,81$ ), com distribuição de estágios semelhantes ao grupo de controle composto de 18 indivíduos saudáveis. A latência média do sono nesses pacientes foi de  $23,15 \pm 29,33$  min.

Em outro estudo, Crespel et al (2000), através de monitorização vídeo-EEG em 30 pacientes (15 pacientes com EMT e 15 pacientes com ELF) com crises parciais refratárias, candidatos para cirurgia, foram analisadas frequência e distribuição das crises no ciclo sono - vigília, além da macro e microestrutura do sono. Segundo o protocolo de estudo, foi aplicada a descontinuidade progressiva de DAE a partir do 2º dia até o 4º dia, seguido de privação de sono no 4º dia e retomada de tratamento no 5º dia. Os pacientes com EMT tiveram alterações importantes na fragmentação do sono e redução da eficiência do sono em comparação aos pacientes com ELF.

Almeida et al (2003), estudaram a arquitetura do sono em 39 pacientes com ELT entre 14 e 50 anos ( $32 \pm 11$  anos), relatando uma estrutura de sono fragmentada com um número aumentado de despertares noturnos e da troca de estágios, além de aumento no TTVS e redução do sono REM. A latência para o início do sono foi normal na maioria dos pacientes e a latência do sono REM estava prolongada em mais de 1/3 dos pacientes. Outras alterações observadas foram: redução na eficiência do sono, aumento dos estágios I e II e redução dos estágios III e IV. Além disso, esses autores relataram que existe uma correlação entre pior controle das crises e maiores alterações na organização do sono nos pacientes com esclerose hipocampal, comparando com controles normais. Entretanto, dois pacientes apresentaram crises epiléticas durante os registros polissonográficos e não está clara a incidência de EMT na casuística estudada, além da inclusão de pacientes com faixa etária inferior aos 18 anos.



Vários autores relatam a redução na eficiência do sono em pacientes com ELT (Montplaisir et al, 1985; Touchon et al, 1987; Kohsaka, 1993; Crespel et al, 2000). Em nosso grupo, a eficiência do sono foi similar ao grupo de controle ( $90,4 \pm 2,9\%$  versus  $90,6 \pm 2,9\%$ ) e compatível com os dados de Ferrillo et al (2000), que observou uma média de 88,78% da eficiência do sono em pacientes com ELT.

A redução dos estágios III e IV em pacientes com ELT é relatada por vários autores (Montplaisir et al, 1985; Drake et al, 1990; Almeida et al, 2003). Em nosso grupo, os pacientes com ELT, também tiveram redução da duração ( $30,8 \pm 14,8$  min. versus  $51,4 \pm 12,5$  min.) e do percentual ( $7,9 \pm 4\%$  versus  $12,9 \pm 3,3\%$ ) do estágio IV. Foi observado aumento significativo do percentual do estágio III ( $7,7 \pm 2,8\%$  versus  $5,7 \pm 1,7\%$ ) em comparação com o grupo de controle, estando esses valores, dentro da normalidade. Esse achado pode estar relacionado com o uso de CBZ, que é a droga usual em nosso grupo de pacientes, baseado em vários estudos, que relatam aumento dos estágios III e IV com uso de CBZ em pacientes com epilepsia (Wolf et al, 1984. Dadmehr et al, 1987; Declerk & Wauquier, 1991; Manni et al, 1990). Além disso, podemos considerar o papel do processo homeostático, relacionado com o tempo em que o paciente permanece em vigília antes de dormir. A privação do sono aumenta a propensão para o sono. Existe uma correlação positiva entre a duração de vigília pré-sono e aumento de atividade lenta (0,5-4 Hz). Esse aumento da intensidade de SOL após vigília prolongada, caracteriza a recuperação do sono como resposta de regulação homeostática. Os principais circuitos relacionados ao processo homeostático são retículo-tálamo-corticais (Borbély, 1994).

Alguns autores observaram alterações nos parâmetros do sono REM em pacientes com ELT (Drake et al, 1990; Almeida et al, 2003), porém essas alterações, geralmente, são mais acentuadas nos pacientes com pior controle das crises (Baldy-Moulinier, 1982; Manni et al, 1990) ou em pacientes com crises parciais múltiplas durante o sono (Touchon et al.

1991; Bazil et al, 2000), o que não foi observado em nossa casuística de pacientes com crises controladas e sem crises noturnas registradas.

Podemos resumir que as alterações do sono são mais acentuadas em pacientes com crises refratárias associadas à EH em uso de esquemas politerápicos, com múltiplas crises parciais noturnas e/ou com generalização secundária e associados à DS.

#### Dados sobre DAE

Em nosso grupo de pacientes, 6 indivíduos estavam em uso de 1 DAE e 7 tinham seu tratamento mantido por 2 DAE e as crises, em geral, estavam controladas. Nenhum paciente estava em tratamento com três ou mais DAE. Entre as DAE, tivemos prevalência do uso de CBZ. Dos 13 pacientes, 8 estavam em tratamento com CBZ, dos quais 4 indivíduos a usavam como única droga e outros 4 pacientes, em associação com outras DAE, tais como, difenil-hidantoina ou fenitoina (DFH), VPA e oxcarbazepina (OXBZ). Três pacientes recebiam OXBZ: 1 como única droga, 1 associando com VPA, 1 com DFH. Um paciente estava em uso de VPA e BZD. O paciente N°13, que há anos estava em uso de DFH, suspendeu o seu uso por conta própria há alguns meses, alegando ter raras crises em sono. No momento do registro de PSG, esse paciente estava em tratamento somente com BZD.

As DAE podem alterar a estrutura do sono, contribuindo para fragmentação e instabilidade do sono ou ocasionando um efeito estabilizante no sono (Samaritano & Sherwin, 2000; Placidi et al, 2000), conforme as drogas e esquemas terapêuticos aplicados.

A maioria dos BZD reduz a latência do sono, os despertares breves e o TTVS, aumenta o percentual do estágio II, reduz os estágios III e IV, aumenta a latência do sono REM e a longo prazo, suprime o sono REM (Dadmehr et al, 1987; Ehrenberg, 2000).

O efeito agudo do FB sobre o sono se caracteriza pelo aumento no TTS, enquanto o uso crônico leva à diminuição da latência do sono, aumento dos estágios I e II, dos despertares breves, no TTVS, com alterações mínimas sobre os estágios III e IV. (Dadmehr et al, 1987; Karacan et al, 1981; Wolf et al, 1984; Wolf, 1987; Barzaghi et al, 1990;).

Em geral, o uso crônico de DFH provoca redução da latência do sono, aumento dos estágios I e II, redução discreta do sono REM, aumento de despertares breves e pequeno ou nenhum efeito sobre os estágios III e IV (Dadmehr et al, 1987; Declerck & Wauquier, 1991; Drake et al, 1990; Röder-Wanner et al, 1987; Wolf et al, 1984; Wolf, 1987) e ausência de efeito significativo com tratamento à longo prazo (Maxion et al, 1975).

A maioria dos estudos demonstra poucas alterações na arquitetura do sono pelo VPA, discreto aumento dos estágios III e IV (Findji & Catani, 1982), sem alterações na duração do sono REM e do TTS. Embora o VPA 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 (Declerck & Wauquier, 1991; Findji & Catani, 1982; Röder & Wolf, 1981).

Os efeitos da CBZ a curto prazo em indivíduos saudáveis e pacientes com epilepsia, foram estudados por vários autores. Wolf et al (1984) relataram redução dos despertares e aumento dos estágios II, III e IV, sem alterações do sono REM com uso de CBZ a curto prazo. Yang et al (1989) observaram aumento de SOL e redução do sono REM em 7 indivíduos saudáveis em uso de CBZ (700 mg) por 10 dias. Gann et al (1994) relataram aumento de SOL e da eficiência do sono, redução da latência do sono e de despertares na primeira semana de uso de CBZ (baixas doses) em 12 indivíduos saudáveis. O aumento de SOL é resultado do efeito da CBZ sobre os níveis de 5-HT ou sobre

receptores de adenosina que modulam a liberação de 5-HT ou catecolaminas (Foldary-Schafer, 2002).

O efeito de CBZ CR a curto prazo, foi estudado através da PSG por Gigli et al (1997), em pacientes com ELT recém diagnosticados, sem evidências de lesão na neuroimagem, comparando com grupo de controle. A dose única (400mg) de CBZ CR ocasionou redução significativa do sono REM, fragmentação do sono REM e aumento da troca de estágios, tanto em pacientes com ELT, como no grupo de controle. Entretanto, o uso crônico de CBZ CR não ocasionou modificações significativas sobre o sono em pacientes com ELT.

Outros pesquisadores não acharam diferenças na arquitetura do sono nos 30 pacientes tratados somente com CBZ e voluntários sadios (Declerk & Wauquier, 1991).

Em geral, os estudos do efeito da CBZ sobre o sono demonstram redução da latência do sono, diminuição do TTS, melhora na fragmentação e continuidade do sono, aumento dos estágios III e IV e redução da densidade do sono REM (Dadmehr et al, 1987; Declerk & Wauquier, 1991; Manni et al, 1990). Assim, a maioria dos estudos sugere que CBZ promove redução dos despertares e da latência do sono (Gann et al, 1994; Touchon 1991), 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 (Gigli et al, 1997).

A latência normal do sono foi descrita em pacientes com ELT por Almeida et al (2003) e Ferrillo et al (2000a) com latência média do sono de  $23,15 \pm 29,33$  min. Porém, uma latência curta do sono (em média, menos de 6 minutos) observada em nosso grupo de pacientes com ELT, poderia ser relacionada ao uso de CBZ, que é a droga de uso predominante em nossa casuística, considerando que outras drogas, usadas em nosso grupo (FB, DFH e BZD), também podem reduzir a latência do sono. Por outro lado, é

interessante que o efeito estabilizante de algumas drogas como CBZ e BZD, através da redução de despertares, não foi suficiente para promover a estabilidade do sono em nossos pacientes com ELT.

Assim, em nosso estudo de organização do sono em pacientes com ELT, foram excluídos dois importantes fatores (DS e crises noturnas) que influenciam o sono. A ELT sintomática representa um número pequeno de pacientes (2 casos com ELT neocortical e 1 caso de ETM). Então, sem esquemas de politerapia em nosso grupo de pacientes, sendo CBZ a droga mais usada como mono e/ou duoterapia, podemos considerar os efeitos, principalmente dessa droga, sobre o sono, em nosso grupo de estudo.

Resumindo, o efeito real do foco epiléptico sobre o sono, dependeria de uma série de fatores como: tipo de epilepsia, distribuição de crises no ciclo sono-vigília, combinação de DAE, co-morbidades, principalmente os DS e fatores ambientais, como privação do sono, além de variações individuais dos ritmos biológicos.

### Outros achados Polissonográficos

#### Prevalência de SAOS como achado Polissonográfico em pacientes com ELT

Apesar de não ser o objetivo do nosso estudo, gostaríamos de ressaltar a alta incidência de DS (41,7%) em nosso grupo de pacientes com ELT. Chamou-nos, também, a atenção, a frequência de SAOS (4 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) nesse grupo (29,2%). Esses achados são compatíveis com dados da literatura. Mallow et al (2000) encontraram uma prevalência de 33% de apnéia obstrutiva do sono em 39 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento clínico, principalmente entre pacientes do sexo masculino, com idade mais avançada e naqueles que apresentavam crises epiléticas

durante o sono. Os pacientes não tinham história prévia de SAOS. Uma taxa menor (13%) foi observada na casuística de 39 pacientes com ELT, entre 14-50 anos, por Almeida et al (2003). Em estudo prospectivo, com seleção prévia de 137 pacientes (idade de 18 a 70 anos) com suspeita clínica de SAOS (entre 283 pacientes com epilepsia), o diagnóstico foi confirmado através da PSG em 10,2% dos casos (Manni et al, 2003). Hollinger et al (2006), através da revisão retrospectiva de dados e registros da PSG, selecionaram e investigaram 29 pacientes (25 homens e 4 mulheres, entre 37-79 anos) com epilepsia e SAOS. Esses autores relatam a importância do diagnóstico e tratamento da SAOS em pacientes com pobre controle de crises ou reaparecimento destas após um período livre.

A prevalência de SAOS na população geral é variável. Estima-se uma prevalência de 1% em homens (Lavie, 1983) e de 2,7% em homens entre 30 e 60 anos (Cirignotta et al, 1988). Vários estudos revelam uma prevalência de SAOS em pacientes com epilepsia, que pode agravar o prognóstico das duas patologias. Tratamento de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com epilepsia parcial reduz as DEI, sugerindo que a hipóxia intermitente e a fragmentação do sono causada por distúrbios respiratórios, poderiam diminuir o limiar convulsivo nesses pacientes (Ezpeleta et al, 1998; Oliveira et al, 2000). Por outro lado, o tratamento com certas DAE pode agravar a SAOS (Ezpeleta et al, 1998).

Portanto, é muito importante o diagnóstico e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com epilepsia, podendo beneficiá-los com melhor controle das crises epiléticas.

#### Prevalência de DMPM como achado Polissonográfico em indivíduos sadios sem queixas do sono.

Em voluntários sadios encontramos 4 casos de DMPM (1 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) na PSG (índice de movimentos periódicos dos membros > 5 ev./hora), sem manifestações clínicas ou queixas do sono. Prevalência de DMPM na população geral

está em torno de 3,9%, principalmente em mulheres e cresce significativamente com o aumento da idade (Ohayon & Roth, 2002).

Os nossos dados reforçam os dados da literatura sobre a presença de alterações na organização do sono em pacientes com ELT. O aumento na expressão da taxa de CAP, as alterações nos parâmetros de fragmentação e descontinuidade do sono, expressos pelo aumento de número, duração e índice de despertares breves em sono NREM e número da troca de estágios, tendo a eficiência normal do sono, o uso preferencial de CBZ, droga com efeito estabilizador sobre o sono (Placidi et al, 2000; Manni et al, 1990) em nosso grupo de pacientes, pode sugerir que o CAP tem um papel na modulação do sono. A fragmentação e instabilidade do sono em pacientes com ELT, provavelmente, ocorrem devido à própria epilepsia e refletem a interação do foco epiléptico com os sistemas responsáveis pela manutenção e estabilidade do sono. O CAP pode ajudar na avaliação dos quadros de ELT.

## 7. CONCLUSÕES

### Aumento da taxa de CAP

1. Os pacientes com ELT apresentaram aumento da taxa de CAP e da duração do tempo de CAP em relação ao grupo de controle.

### Peculiaridade da expressão do CAP

2. Ausência de alterações na duração das fases A e B do CAP em pacientes com ELT em comparação com o grupo de controle.

### Fragmentação do sono

3. Os pacientes com ELT apresentaram diferenças nos parâmetros relacionados com a fragmentação do sono (aumento da troca de estágios, número, duração e índice de despertares breves em sono e sono NREM) em relação ao grupo de controle.



#### Outros parâmetros do sono

4. Os pacientes com ELT tiveram uma latência reduzida (menos de 6 minutos) para o início do sono.

5. Os pacientes com ELT tiveram aumento do estágio III e redução do estágio IV em relação ao grupo de controle.

#### Outros achados Polissonográficos

6. Prevalência de SAOS como achado polissonográfico em pacientes com ELT.

7. Prevalência de DMPM como achado polissonográfico em indivíduos sadios sem queixas do sono.

### **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Na nossa casuística observamos prevalência de 29,2% de SAOS nos pacientes com ELT.

SAOS - é uma síndrome com características de alterações metabólicas, inflamatórias e pró-trombóticas. A SAOS está relacionada com hipóxia seguida de re-oxigenação que ocorre repetidamente, além de estresse oxidativo, com diminuição de óxido nítrico, o que se associa com aumento dos níveis circulantes de moléculas de adesão que levam à um maior dano e mal funcionamento das células endoteliais, conseqüentemente, comprometendo a função cardiovascular. Conforme a gravidade, a SAOS pode ocasionar instabilidade, fragmentação e privação do sono, além de hipoxia intermitente, o que pode contribuir para a ocorrência de crises epiléticas. Por outro lado, as DAE podem piorar a SAOS por redução do tônus muscular e o tratamento contribui para a redução da atividade epileptogênica interictal.

A base do dano neural relacionado à crise epileptogênica seria a excitotoxicidade, decorrente da estimulação excessiva com a liberação de aminoácidos excitatórios, ocasionando superexcitação de receptores glutamatérgicos, aumento excessivo do cálcio intracelular com ativação de cascata celular autodestrutiva, envolvendo as fosfatases, proteases e lípases que levam à morte celular por apoptose. A excitotoxicidade é um mecanismo universal de dano neural independente da etiologia.

Assim, diversas questões podem ser levantadas: a SAOS, como modelo *in vivo* de hipóxia intermitente, poderia ocasionar alterações histopatológicas, tipo isquemia no hipocampo esclerótico, desse modo contribuindo para o aumento da epileptogenicidade e/ou refratariedade da epilepsia? Será que os pacientes com ETM teriam maior vulnerabilidade à SAOS? Qual será o papel da instabilidade e da fragmentação do sono nesse contexto?

Pretendemos no futuro desenvolver o projeto de estudo histopatológico do tecido humano pós-operatório de pacientes com ETM do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas, com e sem SAOS associada, correlacionando à gravidade dos distúrbios respiratórios, refratariedade da epilepsia e alterações nos padrões do sono.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abad-Alegria F, Lopez-Mallen ME, de Francisco-Maqueda P. Insomnio y somnolencia em epilepsia. *Ver neurol* 1997;25:1171-1172.

Almeida CAV, Lins OG, Lins SG, Laurentino S, Valença MM. Distúrbios do sono na epilepsia do lobo temporal. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(4):979-987

Alving J. Extracranial EEG work-up in epilepsy surgery: usefulness and limitations. *Acta Neurol Scand* 1994 (Suppl.),152:5-8.

American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society. ASDA report. EEG arousal: Scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15(2):173-184.

Amzica F, Steriade M. Disconnection of intracortical synaptic linkages disrupts synchronization of a slow oscillation. *J Neurosci.* 1995;15(6):4658-77.

Amzica F, Steriade M. Eletrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:69-83.

Amzica F. Fisiology of sleep and wakefulness as it relates to the physiology of epilepsy. (review articles). *Jornal of Clinical Neuro.* 2002;19(6):488-503.

Andermann F. Brain structure and epilepsy: the impact of modern imaging. *Am J Neuroradiol* 1997;18:302-306.

Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. In: Anderson VE; Penry JKSCF, editors. Genetic basis of the epilepsies. New York: Raven Press;1982;355-74.

Argentoni M. Videoeletroencefalograma nas epilepsias refratárias. In: Cukiert A (ed). Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos editorial, 2002;173-189.

Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;101:449-59.

Arunkumar G, Dinner DS, Foldvary N, Ahuja M. Relation of temporal-lobe epilepsy and cyclic alternating patterns of sleep. *Epilepsia*. 1997;38(Suppl.8):119.

Autret A, 1995. Sleep and intra ictal epileptic electroencephalographic activities. *Neurophysiol Clin* 1995;25:263-82,

Autret A, De Toffol B, Corcia CH, Prunier-Levilion C, Lucas B. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Rev*. 1999;3(3):201-217.

Avanzini G, Panzica F, de Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptic mechanism. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(2):S19-S26.

Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984a;25(6):729-740.

Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius, Crandall PH. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984b;25(6):721-728.

Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel JJ, editor. Surgical treatment of the epilepsy. New York: Raven Press; 1987:511-4.

Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-363.

Bal T, McCormick DA. What stops synchronized thalamocortical oscillations? *Neuron*. 1996;17(2):297-308.

Baldy-Moulinier M. Temporal lobe epilepsy and sleep organization. In: Sterman MB, Passouant P, eds. Sleep and epilepsy. New York:Academic Press, 1982;347-359.

Baldy-Moulinier M. Interrelationships between sleep and epilepsy. In: *Advances in Epilepsy*. Churchill-Livingstone, 1986;37-55.

Barreto JRS. Macro e Microestrutura do Sono em Pacientes com Epilepsias Idiopáticas (Tese), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto, 1998;99 páginas.

Barreto JRS, França RM. Arousal and idiopathic epilepsies. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2003;9(1):27-30.

Barzaghi N, Gatti G, Manni R, et al. Time-dependent pharmacodynamic effects of phenobarbital in humans. *Ther Drug Monit* 1990;11:661-666.

Bastlund JF, Jennum P, Mohapel P, Penschuck S, Watson WP. Spontaneous epileptic rats show changes in sleep architecture and hypothalamic pathology. *Epilepsia* 2005;46(6):934-938.

Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997;38:56-62.

Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:363-368.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 2 ed. Editora Artmed. Porto Alegre, 2002 (tradução de: *Neuroscience: exploring the brain*. 2 ed. Lippincott. Williams&Wilkins. Baltimore. 2001; 606-636.

Beghi E. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multiparametric survey of clinical practice. *Epilepsia* 1986;27:323-330.

Berkovic SF, Newton MR, Rowe CC. Localization of epileptic foci using SPECT. In: Luders HO (ed). *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press, 1991; 251-256.

Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identifies in twins. *Ann Neurol* 1996; 40: 227-235.

Besset A. Influence of generalized seizures on sleep organization. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982:339-346.

Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982:269-286.

Billiard M, Besset A, Zachariev Z, Touchon J, Baldy-Moulinier M, Cadilhac J. Relation of seizures and seizure discharges to sleep stages. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE, eds. *Advances in epileptology*. Vol. 16. New York: Raven Press, 1987:665-670.

Billard C, Autret A, Lucas B, et al. Are frequent spike-waves during non-REM sleep in relation with an acquired neuropsychological deficit in epileptic children? *Neurophysiol Clin* 1990;20:439-453.

Binnie C. Electroencephalography. In: Laidlaw J, Richens A, Orley J eds. *A Textbook of Epilepsy*. London, Churchill-Livingstone, 1988, 236-306.

Blume W, Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 1985;26(6):636-641.

Borbély AA. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kriger MH, Roth T, Dement, WC. eds. Principle and practice of sleep disorders medicine. 2<sup>a</sup> Ed. Philadelphia, Saunders, 1994;309-320.

Broughton R. Neurology and sleep research. *Can Psychiatr Assoc J* 1971;16:283-293.

Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Marca GD, Farina B, Mennuni G. Sleep cyclic alternating pattern in normal school-age children. *Clinical Neurophysiology* 113;2002:1806–1814.

Buckmaster PS, Dudek FE. Network properties of the dentate gyrus in epileptic rats with hilar neuron loss and granule cell axon reorganization. *J Neurophysiol* 1997;77(5):2685-96.

Bustamante VCT, Sakamoto AC. Epilepsias do lobo temporal: características clínicas e semiologia crítica ao vídeo-EEG. In: Yacubian EMT, Garzon E, Sakamoto AC (eds). Vídeio-Eletrencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias. São Paulo, 1999;73-82.

Cadilhac J. Complex partial seizures and REM sleep. In: Sterman MB, Shouse N, Passouant P, eds. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press, 1982:315-24.

Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: An mri volumetric study. *Neurology* 1993; 43:1083-7.

Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: A clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998; 50:554-7.

Cendes IL. Aspectos genéticos das epilepsias refratárias. In: Cukiert A (ed). Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos editoria, 2002; 93-90.

Chabolla DR, Cascino GD. Clinical use of the eletroencefalogram in the diagnosis of epilepsy. In: Wyllie, E, (ed). The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia. Li''incott Williams & Wilkins, 2001;193-208.

Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen OM et al: Prevalence of sleep apnoeas and heavy snorers disease. *Sleep Res* 1988;17:162

Clemens B, Majoros E. Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II Analisis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 1987;28:24-27.

Clotet J, Nunes ML, Da Costa JC. Considerações éticas no tratamento das epilepsias e protocolos de investigação clínica. In: Da Costa JC, Palmimi A, Yacubian EMT (eds). Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. São Paulo, 1998; 1349-1361.

Cockerell CCO, Shorvon SD. *Epilepsia: conceitos atuais*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1989;30(4):389-399.

Conteras D, Steriade M. Synchronization of low-frequency rhythms in corticothalamic networks. *Neuroscience* 1997;76:11-24.

Corcoran ME. Characteristics of accelerated kindling after depletion of noradrenaline in adult rats. *Neuropharmacol* 1988;27:1081-1084.

Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in parietal frontal and temporal lobe epilepsies. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(suppl.2):S54-S59.

Dadmehr N, Congbalay DR, Pakalnis A, Drake ME Jr. Sleep and waking disturbances in epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1987;18:136-141.

Dahl M, Dan M. Sleep and epilepsy. *Ann Clin Res* 1985;17:235-242.

Dalla Bernadina B, Beghini G. Rolandic spikes in children with and without epilepsy (20 subjects polygraphically studied during sleep). *Epilepsia* 1976;17:161-167.

Dalla Bernadina B, Bondavalli S, Colamaria V. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes (BERS) during sleep. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982:495-506.

Dalla Bernadina B, Colamaria V, Capovilla G, Bondavalli S. Nocturnal sleep and benign rolandic epilepsy. In: Degen R, Niedermeyer E, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Amsterdam: Elsevier, 1984:119-136.

Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:577-584.

Degen R, Degen HE. A comparative study of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. *J Neurol* 1981;225:85-93.

Degen R, Degen HE, Reker M. Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy? *Eur Neurol* 1987;26:51-9.

Declerk AC, Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. In: Degan R and Rodin EA, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1991:153-163.

Devinski O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abramson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology* 1994;44:2060-2064.

Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA. EEG power density during recovery sleep in the morning. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1991;78:203-214.

Drake Jr ME, Weate SJ, Newell AS, Padamadan H, Pakalnis A. The Multiple Sleep Latency Test in epilepsy. *Clin Electroenceph* 1994;25:59-62.

Drake ME, Pakalnis A, Bogner JE, Andrews JM. Outpatient sleep recording during antiepileptic drug monotherapy. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:170-173.

Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P et al. 18F-FDG PET study in patients with extratemporal and temporal lobe epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1999; 40 (5): 737-746.

Ebner A, Hoppe M. Noninvasive electroencephalography and mesial temporal sclerosis. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:23-31.

Ehrenberg BL, Muller-Schwarze A, Frankel F. Open-label trial of gabapentin for periodic limb movement disorder of sleep. *Neurology* 1997;4:A278-9.

Ehrenberg BL, Wagner AK, Corbett K, William H. Double-blind trial of gabapentin for periodic limb movement disorder of sleep: preliminary results [abstract]. *Neurology* 1998;50:A276.

Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in co-morbid disease: effect of anticonvulsants. *Neurology* 2000;54(suppl 1):S33-7.

Eid T, Kovacs I, Spencer DD, De Lanerolle NC. Novel expression of AMPA-receptor subunit GluR1 on mossy cells and CA3 pyramidal neurons in the human epileptogenic hippocampus. *Eur J Neurosci* 2002;15:517-527.

Elkis L. Sono e epilepsia. In: Reimão R, (ed.). Sono: estudo abrangente. 2. Ed. São Paulo; Atheneu, 1996:194-208.

Elisevich K, Rempel SA, Smith BJ, Edvardsen K. Hippocampal connexin 43 expression in human complex partial seizure disorder. *Exp. Neurol* 1997; 145:154-64.

Engel Jr J, Shewmon DA. Who should be considered a surgical candidate? In: Engel Jr J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1993; 23-34.

Engel Jr J, Van Ness PC, Rasmussen T, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1993; 609-621.

Engel Jr J, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel Jr J, Pedley T. (eds). *Epilepsies: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997a; 2417-2426.



Engel Jr J, Cascino GD, Shields WD. Surgically remediable syndromes. In: Engel Jr J, Pedley T. (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997b; 1687-1696.

Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ilae task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.

Escayg A., MacDonald B. T., Meisler M. H., Baulac S., Huberfeld G., An-Gourinkel I., Brice A., LeGuern E., Moulard B., Chaigne D., Buresi C. and Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS12. *Nat. Genet.* 2000;24:343-345.

Ezpeleta D, García-Peña A, Peraita-Adrados R. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Rev Neurol* 1998;26:381-92.

Farina B, Marca GD, Grochocinski VJ, Mazzab M, Buysse DJ, Di Giannantonio M, Mennuni GF, De Risio S, Kupfer DJ, Frank E. Microstructure of sleep in depressed patients according to the cyclic alternating pattern. *Journal of Affective Disorders* 2003;77:227-235.

Ferri R, Stam CJ, Lanuzza B, Cosentino FII, Elia M, Musumeci SA, Pennisi G. Different EEG frequency band synchronization during nocturnal frontal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1202-1211.

Ferri R, Miano S, Bruni O, Vankova J, Nevsimalova S, Vandi, Montagna P, Ferini-Strambi L, Plazzi G. NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clinical Neurophysiology* 2005a;116:2675-2684.

Ferri R, Bruni O, Miano S, Terzano MG. Topographic mapping of the spectral components of the cycling alternating pattern (CAP). *Sleep Med* 2005b;6:29-36.

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;1;404(3):352-7.

Ferri R, Rundo F, Bruni O, Terzano MG, Stam CJ. Small-world network organization of functional connectivity of EEG slow-wave activity during sleep. *Clin Neurophysiol* 2007;118(2):449-56.

Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, Cossu M, Munari C, Rosadini G, Nobili L. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clinical Neurophysiology*; 2000a;111:916-923.

Ferrillo F, Beelke M, Nobili L. Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes *Clinical Neurophysiology*; 2000b;111;(Suppl.2);S65-S73.

Findji J, Catani P. The effects of valproic acid on sleep parameters in epileptic children: clinical note. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press, 1982:395-396.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Egler C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(4):470-2.

Foldvary-Shaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002;19(6):514-521.

Fonseca CG, Green CR, Nicholson LF. Upregulation in astrocytic connexin 43 gap junction levels may exacerbate generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 2002;929:105-16.

French JA, Williamson PD, Thadani VM et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy. I: Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-780.

Gaillard WD, Fazilat BS, Whit S, Malow B, Sato S, Reeves P, Herscovitch P, Theodore WH. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy. *Neurology* 1995;45:1841-1847.

Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*, New York, 1995;36(2):122-129.

Gann H, Riemann D, Hohagen F, Müller 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;35:893-896.

Gastaut H & Broughton R. *Ataques Epilépticos*. Barcelona: Ediciones Toray AS, 1974, 116-123;127-132.

Gastaut H. Individualization des epilepsies dites bénignes ou fonctionnelles aux différents âges de la vie. *EEG Neurophysiol* 1981;11:346-366.

Geddes JW and Cotman CW. Plasticity in hippocampal excitatory amino acid receptors in Alzheimer's disease. *Neurosci Res.*, 1986;3:672-678.

Geller MR, Gourdj N, Christoff N, Fox E. The effects of sleep deprivation on the EEGs of epileptic children. *Dev Med Child Neurol* 1969;11:771-776.

Genton P. Étude de l'EEG de sieste dans les epilepsies partielles idiopathiques et symptomatiques de l'enfant. *Neurophysiol Clin* 1988;18:333-343.

Gibbs E, Gibbs FA. Diagnostic and localization value of electroencephalographic studies in sleep. *Res Publ Assoc Rest Nerv Mental Dis.*, 1947;26:366.

Gigli GL, Gotmann J. Effects of seizures and carbamazepine on interictal spiking in amygdala kindled cats. *Epilepsy Res* 1991;8:204-212.

Gigli GL, Calia E, Marciani MG, Mazza S, Mennuni G, Diomedì M, Terzano MG, Janz D. *Epilepsia* 1992;33(5):799-804.

Gigli GL, Placidi F, Diomedì M, Maschio M, Silvestri G, Scalise A, Marciani MG. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997;38(6):696-701.

Gigli GL, Valente M. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(Suppl.2):S60-S64.

Glass M, Dragunow M. Neurochemical and morphological changes associated with human epilepsy. *Brain Res Rev* 1995;21:29-41.

Gloor P, Tsai C, Haddad F. An assessment of the value of sleep-electroencephalography for the diagnosis of temporal lobe epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1958;10:633-648.

Gloor P. Generalized epilepsy with spike and wave discharge: a reinterpretation of its electroencephalographic and clinical manifestations. *Epilepsia* 1979;20:571-588.

Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1988;11:63-68.

Gloor P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: Luders HO (ed), *Epilepsy Surgery*. New York: Raven. Press, 1991;689-703.

Guedes FA, Galvis-Alonso OY, Leite JP. Plasticidade Neuronal Associada à Epilepsia do Lobo Temporal Mesial: Insights a partir de Estudos em Humanos e em Modelos Animais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12(1suppl.1):10-17.

Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003;111:17-25.

Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Medicine* 2006;7:163-170.

Guilleminault C, Lee HJ, Chan A, Lopes MC, Huang Y, Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Medicine* 2005;6:515-521.

Halász P. Generalized epilepsy with spike-wave paroxysms as an epileptic disorder of the function of sleep promotion. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1981;57:51-86.

Halász P. Generalized epilepsy with spike-wave pattern (GESW) and intermediate states of sleep. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, 1982;219-238.

Halász P. Sleep, arousal and electroclinical manifestations of generalized epilepsy with spike wave pattern. In: Degan R, Neidermeyer E, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Amsterdam: Elsevier, 1984:97-107.

Halász P, Ujaszasi J. Spectral features of evoked micro-arousals. In: Terzano MG, Halasz P, Declerck AC, eds. *Phasis events and dynamic organization of sleep*. New York: Raven Press, 1991:85-100.

Halász P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiol Clin* 1998; 28:461-475.

Halász P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalized epilepsy. *Neurophysiology Clin*. 2002;32(1):38-53.

Halász P, Terzano MG, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*. 2004;13:1-23.

Harris AB. Degeneration in experimental epileptic foci. *Arch Neurol* 1972; 26: 434-449.

Hauser W.A. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H (ed), *Epilepsy Surgery*. New York: Raven. Press, 1991;133-141.

Hill S, Giulio T. Modeling Sleep and Wakefulness in the Thalamocortical System. *J Neurophysiol* 2005;93:1671-1698.

Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol*. 2006;55(2):74-9.

Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990;535:195-204.

Ho SS, Kuzniecky RI. Neuroimagem estrutural em epilepsia. In: *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias – Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Da Costa JC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds). São Paulo, 1998;Vol 1:585-607.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning, *Nature* 2004;430:78-81.

Ingvar DH. Regional cerebral blood flow in focal cortical epilepsy. *Stroke* 1973;4:359-360.

Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance t2 relaxometry. *Neurology* 1993;43:1793-9.

Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology* 1994;44:42-6.

Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS, Berkovic SF. Hippocampal sclerosis studied in identical twins. *Neurology* 1998;51:78-84.

Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia* 1962;3:69-109.

Janz D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: Vicken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 15. Amsterdam: North Holland, 1974;457-490.

Jasper H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalographic. Clinical Neurophysiology* 1958;10:371-375.

Jones-Gotman M, Brulot M, McMackin D, et al. Word and design list learning deficits related side of hippocampal atrophy as assessed by volumetric MRI measurements. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 6):71 [abstract].

Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, et al. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal lobe structures. *Neuropsychologia* 1997; 35:963-973.

Kanner Am, Jones JC. When do sphenoidal electrodes yield additional data to that obtained with Antero-temporal electrodes ? *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1997, 102:12-19.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Fundamentos da neurociência*. 4 ed. Editora Manole SP, 2003 (tradução de *Principles of Neural Science* (4ed.) 2000; 910-959.

Kasper BS, Stefan H, Paulus W. Microdysgenesis in mesial temporal lobe epilepsy: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 2003;54:501-6.

Karacan I, Orr W, Roth T, et al. Dose-related effects of phenobarbitone on human sleep-waking patterns. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:303-312.

Kearney JA, Plummer NW, Smith MR, Kapur J, Cummins TR, Waxman SG, Goldin AL, Meisler MH. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene *scn2a* results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience* 2001;102:307-17.

Kellaway P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26(Suppl 1):S15-30.

Kellaway P, Frost JD, Crawley JW. The relationship between sleep spindles and spike-and-wave bursts in human epilepsy. In: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R, editors. *Generalized epilepsy: neurobiological approaches*, Boston, MA: Birkhauser, 1990;36-48.

Klinger D, Trägner H, Deisenhammer E. The nature of influence of sleep deprivation on the EEG. In: Degen R, Rodin EA, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. 2d ed. Amsterdam: Elsevier, 1991:231-233.

Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:166-72.

Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, firstdegree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002;59:1891-4.

Kohsaka M. Changes in epileptiform activities during sleep and sleep structures in temporal lobe epilepsy. *Hokaido Igaku Zasshi* 1993;68:630-645.

Kotagal P. Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. In: Luders H (Ed). *Epilepsy Surgery*. New York, Raven Press, 1991;143-156.

Kotagal P. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2001;8(4):241-50.

Kryger MH, Roth T, Carskadon M. Circadian rhythms in humans. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders, 1994;301-308.

Laverdière M, Montplaisir J. Frequency of epileptic spike activity and sleep disturbance in temporal lobe epilepsy [abstract]. *Sleep Res* 1984;13:178.

Lavie P: Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983;6:312-318.

Lavigne GJ, Rompre PH, Guitard F, Sessle BJ, Kato T, Montplaisir JY. Lower number of K-complexes and K-alphas in sleep bruxism: a controlled quantitative study. *Clinical Neurophysiology* 2002;113:686-693.

Lieb J, Joseph JP, Engel JRJ. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1980;49:538-557.

Llinás RR, Paré D. Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience*. 1991;44(3):521-35.

Llinás RR, Grace AA, Yarom Y. In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991;88:897-901.

Loh NK, Dinner DS, Aruncumar G, Foldvary N, Ahuja M. Relation of interictal epileptiform activity to sleep microarchitecture in temporal-lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(8):119.

Lopes MC. Padrão alternante cíclico em crianças e adolescentes: saudáveis, com artrite idiopática juvenil, e com transtornos respiratórios do sono de grau leve. Tese (Doutorado). São Paulo, 2005;148 p.

Lopes MC, Rosa A, Roizenblatt s, Guillemineault C, Passarelli C, Tufik S, Poyares D. Cyclic alternating pattern in peripuberal children. *Sleep* 2005; 28:215-219.

Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano MG. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res*. 1998;77(4):565-73.

Malow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin North Am* 1996;14:765-89,

Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997;20:1105-1110.

Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309-1316.

Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2000;10;55(7):1002-7.

Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): Partial seizure pattern in a general population. *Neurology* 1992, 42: 1911-1997.

Manni R, Galimberti CA, Zucca C, Parietti L, Tartara A. Sleep patterns in patients with late onset partial epilepsy receiving chronic carbamazepine therapy. *Epilepsy Res* 1990;7(1):72-76.

Manni R, Tartara M. Evolution of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111:S111-S114.

Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia*. 2003;44(6):836-40.

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;67(1-2):73-80.

Martins da Silva A, Aarts JHP, Binnie CD, Laxminarayan R, Lopes da Silva FH, Meijer WA, Nagelkerke N. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984;58:1-13.

Martins da Silva A, Binnie CD. Ultradian variation of epileptiform EEG activity. In: Martins da Silva A, Binnie CD, Meinardi H, eds. *Biorhythms and Epilepsy*. New York: Raven Press, 1985;69-77.

Massimini M, Huber R, Farrarelli F, Hill S, Tononi G. The sleep oscillation as a traveling wave. *J Neurosci* 2004;24:6862-6870.

Masukawa LM, Higashima M, Hart GJ, Spencer DD, O'Connor MJ. NMDA receptor activation during epileptiform responses in the dentate gyrus of epileptic patients. *Brain Res* 1991;18;562(1):176-80.

Mathern GW, Bertram EH 3rd, Babb TL, Pretorius JK, Kuhlman PA, Spradlin S, Mendoza D. In contrast to kindled seizures, the frequency of spontaneous epilepsy in the limbic

status model correlates with greater aberrant fascia dentata excitatory and inhibitory axon sprouting, and increased staining for N-methyl-D-aspartate, AMPA and GABA(A) receptors. *Neuroscience* 1997;77(4):1003-19.

Mattson RH. Selection of antiepileptic drug therapy. In: Levy R, Mattson RH, Meldrum B, Penry JK, editors. *Antiepileptic drugs*. 3rd ed. 1989;103-105.

Mattson RH, Cramer JÁ, Collins JF. Valproate for treatment of partial and secondary generalized tonic-clonic seizures in adults: a comparison with Carbamazepine. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.

Maxion H, Jacobi P, Schneider E, Kohler M. Effect of the anticonvulsant drugs primidone and diphenylhydantoin on night sleep in healthy volunteers and epileptic patients. In: Koella et al, eds. *Sleep Rome*: Karger, Basel, 1975;510-513.

McCarley RW, Hobson JA. Discharge patterns of cat pontine brain stem neurons during desynchronized sleep. *J Neurophysiol*. 1975;38(4):751-66.

McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load: *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:265-77.

McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994;14:413-425.

Meberg PJ, Routtenberg A. Selective expression of protein F1/GAP-43 mRNA in pyramidal but not granule cells of the hippocampus. *Neuroscience* 1991;45:721-733.

Meldrum BS. Amino acid neurotransmitters in new approaches to anticonvulsant drug action. *Epilepsia* 1984;22:140-149.

Méndez M, Radtke RA. Interactions Between Sleep and Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001;8(2):106 -127.

Meyer JS, Gotoh F, Favale E. Cerebral metabolism during epileptic seizures in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1966;21:10-22.

Mikati M, Holmes G. Temporal lobe epilepsy. In: Wyllie H. (ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Baltimore, Williams&Wilkins, 2 ed., 1996;401-410.

Monti JM. Sleep laboratory and clinical studies of the effects of triazolam, flunitrazepam and flurazepam in insomniac patients. *Methods Find Exp Pharmacol* 1981; 3:303-326.

Montplaisir J, Laverdiere M, Saint-Hilaire JM. Sleep and focal epilepsy contribution of depth recording. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York: Academic Press, 1982;301-314.

Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM. Sleep and epilepsy. In: Gottman JR, Ives JR, Gloor P, eds. *Long-term monitoring in epilepsy*. Amsterdam: Elsevier 1985;215-39.



Morikawa T, Seino M, Osawa R, Yagi K. Cinq enfants avec décharges de pointes-ondes continues pendant le sommeil. In: Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE et Wolf P. John Libbey Eurotext Ltd. 1984;210-217.

Najm, I.M. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. In: Luders, H.O. et al.2.ed. Epilepsy Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.

Neckelmann D, Amzica F, Steriade M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. III. Synchronizing mechanisms. J Neurophysiol. 1998;80(3):1480-94.

Niedermeyer E, Rocca M. The diagnostic significance of sleep electroencephalograms in temporal lobe epilepsy: a comparison of scalp and depth tracings. Eur Neurol 1972;7:119 – 29.

Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders. In Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. Electroencephalography. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1982:339-428.

Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, Veneselli E, Ferrillo F, Temporal relationship of generalized epileptiform discharges to spindle frequency activity in childhood absence epilepsy. Clin Neurophysiology 2001; 112:1912-1916.

O'Brien TJ, Kilpatrick C, Murrie V, Vogrin S, Morris K, Cook MJ, Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. Brain 1996; 119: 2133-2141.

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53(1):547-54.

Oldani A, Zucconi M, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Nocturnal frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep apnea syndrome. Acta Neurol Scand. 1998;98(1):67-71.

Oliveira JA, Zamagni M, Dolso P, Bassetti MA, Gigli GL. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. Clin Neurophysiol 2000;111,(Suppl.2):S141-S145,

Ottman R, Risch N, Hauser WA et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. Nat Genet 1995;10:56-60.

Paquier P, Van Dongen HR, Loonen MCB. The Landau-Kleffner syndrome or "acquired aphasia with convulsive disorder." Longterm follow-up of six children and a review of the recent literature. Arch Neurol 1992;49:354 -359.

Palm L, Anderson H, Elmquist D, Blennow G. Daytime sleep tendency before and after discontinuation of antiepileptic drugs in preadolescent children with epilepsy. Epilepsia 1997;38:696-701.

Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in parietal seizures: A prospective and retrospective study. *Neurology* 1992;42:801-808.

Palmini A, da Costa JC, Paglioli-Neto E. How to select the best surgical procedure for patients with temporal lobe epilepsy. In Lüders, HO, Comair, YG. *Epilepsy Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, 2nd. Edition, 2001;675-687.

Parrino L, Fioriti G, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) rate in the polygraphic investigation of classic and novel hypnotic drugs. *Eur Psychiatry* 1996a;11(Suppl 1):15s-19s.

Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The Cyclic Alternating Pattern Plays a Gate-Control on Periodic Limb Movements During Non-Rapid Eye Movement Sleep. *J Clinical Neurophysiology* 1996b;13(4):314-323.

Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalographic. Clinical Neurophysiology*. 1998;107(6):439-450.

Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic Alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(Suppl 2):S39-46

Parrino L, Smerieri A, Rossi M, Terzano MG. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep* 2001a; 24:881-885.

Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res* 2001b; 44 (1): 7-18.

Parrino L, Ferrillo F, Smerieri A, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, Terzano MG. Is insomnia a neurophysiological disorder ? The role of sleep EEG microstructure. *Brain Research Bulletin* 2004; 63: 377-383.

Parrino L, Halász P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Medicine Reviews* 2006;10:267-285.

Passouant P, Besset A, Carrière A, Billiard M. Night sleep and generalized epilepsies. In: Koella WP, Levin P, eds. *Sleep*. Basel: Karger, 1975;185-196.

Pataraya E, Lurger S, Serles W, et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(6):608-614.

Patry G, Lyagoubi S, Tassinari A. A subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971;24:242-52.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown, 1954.

Peraita-Adrados R. Epilepsy and sleep-wake cycle. *Rev Neurol* 2004;16-31; 38(2):173-175.

Placidi F, Diomedi M, Scalise A, Marcianni MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000;54(Suppl 1):25-32.

Plum F, Posner JB, Troy B. Cerebral metabolic and circulation responses to induced convulsions in animals. *Arch Neurol* 1968;18:1-13.

Posner JB, Plum F, Van Poznak A. Cerebral metabolism during electrically induced seizures in man. *Arch Neurol* 1969;20:388-395.

Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;24:11-5.

Prince DA, Futamachi KJ. Intracellular recording from chronic epileptogenic foci in monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;27:496-510.

Ramsay R, Wilder BJ, Berger J, Bruni J. A Double-blind study comparing Carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults. *Neurology* 1983;33:904-910.

Rajna, P, Veres J. Correlation between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:574-579.

Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Krätzschar. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy Young men. *J Neurol Transm* 1988;73:129-134.

Rechtschaffen A, Kales A. (eds), A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.

Reiher J, Beaudry M, Leduc CP. Temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in the diagnosis of complex partial epilepsy: sensitivity, specificity and predictive value. *Can J Neurol Sci* 1989;16:389-401.

Resinger MW, Engel JJ, Van Ness PC et al. Critical localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39:1288-1293.

Röder UU, Wolf P. Effects of treatment with dipropylacetate and ethosuximide on sleep organization in epileptic patients. In: Dam M, Gram L, Perry JK, eds. *Advances in epileptology. XII Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1981:145-153.

Röder-Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study of immediate, short- and long-term effects. *Acta Neurol Scand* 1987;76:157-167.

Rogawski MA, Donevan SD. AMPA receptors in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. *Adv Neurol* 1999;79:947-63.

Roschke J, Mann K. The sleep EEG's microstructure in depression: alterations of the phase relations between EEG rhythms during REM and NREM sleep. *Sleep Medicine* 2003;3:501-505.

Ross JJ, Johnson LC, Walter R. Spike and wave discharges during stages of sleep. *Arch Neurol* 1966;14:399-407.

Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJD. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1982;54:357-364.

Sanabria GRE, Lurton D, Garzon E, Pahl F, Vellutini E, Vianna R, Gabriel S, Sakamoto CA, Yacubian EM, Cavalheiro EA. Abordagem experimental do hipocampo humano obtido nas cirurgias para tratamento de pacientes com epilepsia refratária a drogas antiepilépticas. *Revista Neurociências* 2000;8(3):117-127.

Samaritano M, Gigli G, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;41:290-297.

Sammaritano M, Levtova V, Samson-Dollfus D. Modification in sleep architecture in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(Supp 8):124.

Sammaritano MR, Saint-Hilaire JM. Modification of sleep organization in patients with extratemporal epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 1997;38(suppl 8):120.

Sammaritano MR, Saint-Hilaire JM. Contribution of interictal spiking during sleep to localization of extratemporal epileptic foci. *Epilepsia* 1998;39(6):74 [abstract].

Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsivants on sleep. *Neurology* 2000;54(Suppl 1):S16-S24.

Seifert G, Huttmann K, Schramm J, Steinhauser C. Enhanced relative expression of glutamate receptor 1 flip AMPA receptor subunits in hippocampal astrocytes of epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *J Neurosci* 2004;25;24(8):1996-2003.

Shorvon SD. Epidemiologia, classificação, história natural e genética da epilepsia. In Costa JC. *Epilepsy: a lancet review*. London: Biogalenica, 1990:5-13.

Shouse MN, Siegel JM, Wu MF, Szymusiak R, Morrison AR. Mechanisms of seizure suppression during rapid-eye-movement (REM) sleep in cats. *Brain Res* 1989;29;505(2):271-282.

Shouse MN, King A, Langer J, et al. Basic mechanisms underlying seizureprone and seizure-resistant sleep and awakening states in feline kindled and penicillin epilepsy. In: Wada JA, et al., editors. *Kindling* New York:Plenum Press, 1990a;313-327.

Shouse MN, Langer J, Dittes P. Spontaneous sleep epilepsy in amygdale kindled kittens: a preliminary report. *Brain Res* 1990b;535:163-168.

Shouse M. Epileptic seizure manifestations during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994;801-814.

Shouse MN, Langer J, Alcalde O, Bier M, Szymusiak R, Wada Y. Paroxysmal microarousals in amygdala-kindled kittens: could they be subclinical seizures? *Epilepsia* 1995;36:290-300.

Shouse MN, Martins da Silva A, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:32-50.

Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep component can promote and REM sleep components suppress seizure discharge propagation. *Clinical Neurophysiology* 2000;111;(Suppl 2):S9-S18.

Sloviter RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett*. 1992;137(Pt1):91-6.

Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neuro* 1994, 35:640-654.

Snead OC. Basic mechanism of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37:146-157.

Steriade M, Llinas R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* 1988;68:649-742.

Steriade M, Dossi RC, Paré D, Oakson G. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;15;88(10):4396-4400.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993a;262:679-685.

Steriade M, Nuñez A, Amzica F. A Novel Slow (<1 Hz) Oscillation of Neocortical Neurons in vivo: Depolarizing and Hyperpolarizing Components. *J Neurosci* 1993b;73(8):3252-3285.

Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol* 1994;72:2051-2069.

Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends Neurosci* 1994;17:199-208.

Steriade M. Two channels in the cerebellothalamocortical system. *J Comp Neurol*. 1995;27;354(1):57-70.

Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15:623-642.

Steriade M, Amzica F, Contreras D. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 1996;16:392-417.

Steriade M, Amzica F, Neckelmann D, Timofeev I. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. II. Extra- and intracellular patterns. *J Neurophysiol* 1998;80:1456-1479.

Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J Neurophysiol*. 1998;80(3):1439-1455.

Steriade M. Coherent oscillation and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci* 1999;22:337-345.

Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*. 2000;101(2):243-76.

Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol*. 2001;86(1):1-39.

Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 2003;37:563-576.

M. Steriade, Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems, *Neuroscience* 2006;137 1087-1106.

Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. EEG findings and sleep deprivation. *Eur Neurol* 1980;19:330-334.

Tassinari CA, Bureau M, Dalla Bernadina B, Mancina D, Capizzi G, Dravet C, Valladier C, Roger J. Generalized epilepsy and sleep. A polygraphic study, In *Brain and Sleep*. H.M. Van Praag and H. Maeinardi, eds, Amsterdam: De Erven Bohn. 1974;154-166.

Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Roger J. Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES). In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982;465-79.

Tauk DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985;5(4):1016-22.

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(2):137-145.

Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC. The cyclic pattern in the dynamic organization of sleep. *Electroencephalographic. Clinical Neurophysiology* 1988;69:437-447.

Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Halasz P. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1989;30(6):772-81.

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* 1991a;32(5):616-628.

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.* 1991b;10(2-3):166-73.

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;33:317-326.

Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiol Behav.* 1993;54(4):807-813.

Terzano MG; Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clinical Neurophysiology* 1996;13(2):145-155.

Terzano MG, Parrino L. Origin and significance of the cyclic alternating pattern CAP. *Sleep Med Rev* 2000;4:101-123.

Terzano MG, Parrino L, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirschkovitz, Mahowald M, Moldofsky H, da Rosa AC, Thomas R, Walters A. Preliminary outcome of the CAP meeting (2000). Scoring rules for the polysomnographic identification of CAP. *Sleep medicine* 2001a;2(6):537-553.

Terzano MG, Parrino L, Smerieri A.. Neurophysiological basis of insomnia: role of cyclic alternating patterns. *Rev Neurol (Paris)*. 2001b;157(11 Pt 2):S62-6.

Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Mahowald m, Moldofsky H, Rosa Agostino, Thomas R, Walters A. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep medicine* 2002a;3:187-199.

Terzano MG, Parrino L, Rosa A, Palomba V, Smerieri A. CAP and arousals in the structural development of sleep: an integrative perspective. *Sleep Medicine* 2002b;2:221-229.

Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, Smerieri A.. CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:1715-1723.

Terzano MG, Parrino L. The cyclic alternate pattern (CAP) in human sleep. In: Guilleminault C, editor. *Clinical Neurophysiology of sleep disorders. Handbook of clinical neurophysiology*, vol. 6. Amsterdam: Elsevier; 2005;79-93.

Terzano MG, Smerieri A, Del Felice A, Giglia F, Palomba V, Parrino L. Cyclic alternating pattern (CAP) alterations in narcolepsy. *Sleep medicine* 2006;7(8):619-626.

Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: Clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983;33:1115-1121.

Theodore WH, Parker RJ. Removal of sedative-hypnotic drugs from the regimens of patients with intractable epilepsy. *Ann Neurol* 1983;13:320-324.

Thomas RJ. Cyclic alternating pattern and positive airway pressure titration. *Sleep Medicine* 2002;3:315-322.

Thomas RJ. Arousals in sleep-disordered breathing: pattern and implications. *Sleep Medicine* 2003;26:1042-1047.

Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis, *Brain Res. Bull* 2003;62:143-150.

Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, 1982;239-248.

Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep instability in temporal lobe epilepsy. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreyfuss FE, eds. *Advances in epileptology*. New York: Raven Press, 1987;709-711.

Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cardilhac J. Sleep organization and epilepsy. In: Degan R and Rodin EA, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991;73-81.

Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N et al, First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep* 1995;18(6):463-469.

Tremblay E, Represa A and Ben-Ari Y. Autoradiographic localization of kainic acid binding sites in the human hippocampus. *Brain Res* 1985;343:378-382.

Trentin GA. Estudo polissonográfico da organização sono e atividade epiléptica nas epilepsias do lobo temporal (Tese), Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre. 2000;129 p.

Trinder J, Allen N, Kleiman J, Kravetski V, Kleverlaan D, Anson K, Kim Y. On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep*. 2003;1;26(5):543-51. Comment in *Sleep* 2003;15;26(6):644-5.

Uchida S, Maloney T, March JD, Azari R, Feinberg I. Sigma (12-15Hz) and Delta (0.3-3 Hz) EEG oscillate reciprocally within NREM sleep. *Brain Res Bull* 1991;27:93-96.

Uchida S., Maloney T. and Feinberg I. Sigma (12-16 Hz) and beta (20-28 Hz) EEGs discriminate NREM and REM sleep. *Brain Res* 1994;659:243-248.

Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, Capovilla G, Lanzi G. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999;40:1593-601.



Velasco TR, Sakamoto AC. Epilepsias do lobo temporal: Padrões eletrencefalográficos interictais e críticos. In: Yacubian EMT, Garzon E, Sakamoto AC (eds). Vídeoeletrencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias. São Paulo, 1999; 83-95.

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. PNAS 2004;101:5053-5057.

Von Krosigk M, Ball T, McCormick DA (1993) Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. Science, 261:361-364.

Walczak TS, Radtke RA, Lewis DV. Accuracy and inter observer reliability of scalp critical EEG. Neurology, 1992; 42:2279-2285.

Wichert-Ana Lauro, Santos AC, Marques PMA, Oliveira LF, Simões MV, Guarnieri R, Kato M, Araújo WM, Araújo D, Sakamoto AC. SPECT and PET imaging in Epilepsy: principal and clinical applications. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2005;11(1):19-30.

Wieser HG. ILAE commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2004;45:695-714.

Williamson PD, French JA, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy, II: intercritical and critical electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. Ann Neurol 1993;34:781-787.

Wolf P, Röder-Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. Epilepsia 1984;25:467-475.

Wolf P, Röder-Wanner UU, Brede S, et al. Influences of antiepileptic drugs on sleep. In: da Silva AM, Binnie CD, Meinardi H, eds. Biorhythms and epilepsy. New York: Raven Press, 1985:137-53.

Wolf P. Influence of antiepileptic drugs on sleep. In: Wolf P, Dam J, Janz D, Dreifus F, eds. Advances in epileptology. New York: Raven Press, 1987:733-737.

Wyler AR, Weymuller EA. Epilepsy complicated by sleep apnea. Ann Neurol 1981;9:403-404.

Woodbury DM, Kemp JW. Initiation, Propagation, and arrest of seizures. In: Mrsulja BB, Rakic ZM, Klatzo I et al. (Eds). Pathophysiology of cerebral energy metabolism. New York and London, Plenum, 1977;313-351.

Yen DJ, Su MS, Yiu CH, Shih YH, et al. Ictal speech manifestations in temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. Epilepsia 1996;37(1):45-49.

Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of the cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. J Clinical Neurophysiology 1995;12:147-154.

Zucconi M, Oldani A, Salvatore S, Ferini-Strambi L. The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant noturnal frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000;17(1):77-86.

Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from noturnal frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(Suppl.2):S129-S135.

## **10. ANEXOS**

**Anexo 1: Carta do comitê de ética**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício 0520/07-CEP

Porto Alegre, 14 de maio de 2007.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS  
apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 06/03383, intitulado:  
"Padrão alternante cíclico nas epilepsias do lobo temporal".

Sua investigação está autorizada a partir da  
presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser  
encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. José Roberto Goldim  
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)  
Dr(a) Jaderson Costa da Costa  
N/Universidade

**PUCRS**

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Fone/Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**Anexo 2: Termo de cosentimento Livre e Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****PADRÃO ALTERNANTE CÍCLICO NAS EPILEPSIAS DO LOBO TEMPORAL.****Objetivo**

Esta pesquisa tem por objetivo estudar o sono com análise do padrão alternante cíclico nos pacientes com Epilepsias do Lobo Temporal (ELT), comparando com padrão alternante cíclico em adultos saudáveis.

Os participantes do estudo deverão responder a questionários e serão avaliados pelo exame de polissonografia.

**Procedimentos**

Os pacientes e os controles deverão passar uma noite no Laboratório de Eletroencefalografia e Polissonografia, onde serão submetidos à POLISSONOGRÁFIA (PSG), que é um exame NÃO INVASIVO, NÃO DOLOROSO, que avalia a atividade elétrica cerebral, frequência cardíaca, a respiração e os movimentos do corpo durante o sono. O exame é absolutamente isento de riscos e o único desconforto é dormir monitorado por alguns fios ligados a um aparelho que faz registro. PSG é um procedimento de rotina nos laboratórios de sono e faz parte da investigação da ELT.

**Esclarecimentos:**

1. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso ao responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador é a Dra. Marine M. Trentin, que pode ser encontrada no consultório médico pelo endereço: Av. Júlio de Castilhos 1051, sala 74, Caxias do Sul, tel: 54.3208.4455; cel.: 54.9981.0434. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de ética em Pesquisa (CEP) da PUC Av. Ipiranga, 6681, Porto Alegre, tel.: 51. 3320.33.45.
2. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento.
3. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
4. Os participantes terão direito de serem mantidos atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa e dos resultados que sejam do conhecimento do pesquisador.

5. Não há despesas pessoais para os participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

6. Não há riscos de danos pessoais.

7. O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima e do procedimento deste estudo, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre a realização do procedimento, no qual autorizo minha participação. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. A Dra. Marine M. Trentin, certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso contatar a Dra. Marine M. Trentin nos telefones: 54. 320.84455 e 54. 9981.0434. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do paciente

*Somente para o responsável do projeto*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

### Anexo 3: Questionário pré-sono

#### Questionário pré-sono

1. **Qual das atividades a seguir você costuma adotar para “pegar no sono”?**  
 Nenhuma  Televisão  Leitura  Música  Medicamento  Outra
2. **Preencha o seu horário habitual de dormir e acordar durante a semana e nos finais de semana:**  
 Dias de semana: hora habitual de dormir \_\_\_\_\_ hora de acordar \_\_\_\_\_  
 Finais de semana/feriado: hora habitual de dormir \_\_\_\_\_ hora de acordar \_\_\_\_\_
3. **Quantas horas de sono você realmente dorme na maioria das vezes? (não incluir tempo acordado na cama) \_\_\_\_\_**
4. **Em geral, se pudesse continuar dormindo, quanto tempo a mais dormiria? \_\_\_\_\_**
5. **Em geral, quanto tempo você leva para começar a dormir depois de apagar as luzes?**  
 Até 30 min.  31-60min.  Mais de 60 min.
6. **Geralmente, quantas vezes você acorda durante o sono? \_\_\_\_\_ vezes.**
7. **É fácil dormir de novo quando você acorda no meio do sono?**  
 Geralmente sim  
 Geralmente não - Em média quantos minutos você leva para retomar o sono? \_\_\_\_\_ min
8. **É difícil para você acordar no fim do seu período de sono?**  
 Geralmente não  Até 3x/ semana  Mais que 3x/ semana
9. **Come você acorda de costume?**  
 Acordo espontaneamente  Alguém me chama/despertador toca  Sou acordado por outra(s) causa(s)
10. **Você sente muita sonolência durante o dia? (vontade de dormir)**  
 Geralmente não  Sinto pela manhã  Sinto à tarde  Sinto ao longo do dia
11. **Você sente fadiga/cansaço durante o dia? (vontade de repousar)**  
 Geralmente não  Sinto pela manhã  Sinto à tarde  Sinto ao longo do dia
12. **Independente do tempo que tenha dormindo, você se sente cansado ao acordar?**  
 Não, no máximo 1x/semana  2x/semana ou mais
13. **Você cochila por 5 min. ou mais durante o dia?**  
 Geralmente não  Finais de semana/feriado  Mais que 3x/semana (dias úteis)
14. **Em geral, em qual período do dia você cochila?**  
 Em diversos momentos  Pela manhã  Após o almoço  Final de tarde
15. **Ao acordar de seu cochilo, sente-se bem para retomar suas atividades?**  
 Geralmente não  Na maioria das vezes sim
16. **Você ronca?**  
 Sim, todas as noites  De vez em quando  Não ronco  Não sei

- 17. Seu ronco incomoda outras pessoas?**  
 Sim  Não  Não sei
- 18. Durante o sono, mantendo a mesma posição para dormir, o seu ronco é:**  
 Contínuo  Interrompido  Não sei
- 19. Você tem paradas respiratórias enquanto dorme?(percebidas por você mesmo ou comentadas por alguém).**  
 Não  Sim  Não sei
- 20. Você acorda durante o sono com a sensação de estar engasgado?**  
 Sim  Não
- 21. Você tem dificuldades para respirar pelo o nariz?**  
 Geralmente não  Acordado  Dormindo  Acordado e dormindo
- 22. Assinale as características que você apresenta durante o sono:**  
 Suor noturno  Sono agitado  Babar  Acordar com a boca seca
- 23. Nos últimos seis meses você apresentou alteração do seu peso?**  
 Não  Houve diminuição de peso  
 Houve aumento de peso, quantos Kg \_\_\_\_\_?
- 24. Você faz exercício físico?**  
 No máximo 1x/semana.  2x/semana ou mais.
- 25. Sente dores pelo corpo acompanhadas de sensação de fadiga/cansaço durante o dia?**  
 Geralmente não  Geralmente sim
- 26. Você está na menopausa?**  
 Não  Sim Faz reposição hormonal?  Não  Sim
- 27. Você sente azia/queimação no estômago ou regurgitação (retorno do alimento à boca?).**  
 Geralmente não sinto  Acordado  Dormindo  Acordado e dormindo
- 28. Em média, quantas xícaras de café, chá e/ou copos de refrigerantes você ingere por dia?\_\_\_\_\_**
- 29. Você é fumante de cigarro?**  
 SIM  Já fui  Não
- 30. Se você é fumante, em média, quantos cigarros você fuma por dia? \_\_\_\_\_**
- 31. Você ingere bebida alcoólica, mesmo que em pequena quantidade?**  
 Não  Menos que 3x/semana  3x/semana ou mais  Diariamente
- 32. Geralmente, em qual período do dia?**  
 De dia  À noite  De dia e à noite
- 33. Quando ingere álcool, quantos copos/taças você toma em média? \_\_\_\_\_**
- 34. Você usa medicamento (alopático ou não) para dormir? Qual? \_\_\_\_\_**

Geralmente não uso     Até 3x/semana     1-3x/semana     4x/semana ou mais

**35. Você tem:**

Doença respiratória (dos pulmões)?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Doenças do coração?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Pressão alta?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Doença dos rins?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Problemas de tireóide?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Diabetes?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Desmaios  Tenho     Já tive     Nunca tive

Doença neurológica (incluindo convulsão)?  Tenho     Já tive     Nunca tive

Algum outro problema de saúde?

**36. Especifique qual dos sintomas relacionados ao sono está presente na sua família?**

Nenhum     Insônia     Ronco     Apnéia     Epilepsia

Outro



**Anexo 3: Questionário pós-sono****QUESTIONÁRIO PÓS - SONO****Assinale a resposta e explique quando a resposta for SIM:**

1. Alguma coisa o/a incomodou na noite anterior? não ( )  
sim ( ) O que? \_\_\_\_\_
2. Houve alguma coisa diferente em dormir no laboratório? não ( )  
sim ( ) O que? \_\_\_\_\_
3. Sentiu alguma dor na noite anterior? não ( )  
sim ( ) Onde? \_\_\_\_\_
4. Acordou durante a noite (não inclui o despertar final)? não ( )  
sim ( ) Número de vezes: \_\_\_\_\_
5. Algum barulho o/a acordou ou impediu de dormir ? não ( )  
sim ( ) O que? \_\_\_\_\_

**Coloque o número que melhor representa sua resposta**

(1) = nada (2) = muito pouco (3) = moderado (4) = muito (5) = extremamente

6. Foi difícil pegar no sono ontem à noite? \_\_\_\_\_ ( )
7. Foi difícil permanecer dormindo durante a noite? \_\_\_\_\_ ( )
8. Foi difícil dormir novamente após acordar durante esta noite? \_\_\_\_\_ ( )
9. Seu sono foi repousante esta noite? \_\_\_\_\_ ( )
10. Seu sono foi agitado ontem esta noite? \_\_\_\_\_ ( )
11. Foi difícil despertar esta manhã? \_\_\_\_\_ ( )
12. Sente-se cansado esta manhã? \_\_\_\_\_ ( )
13. Considerando tudo, seu sono foi satisfatório? \_\_\_\_\_ ( )

**Coloque o número que melhor representa sua resposta**

(1) = muito menos que o usual (4) = pouco mais que o usual  
 (2) = pouco menos que o usual (5) = muito mais que o usual  
 (3) = igual ao usual \*(usual refere-se ao seu sono nas últimas semanas)

14. Quanto tempo demorou para pegar no sono ontem à noite? \_\_\_\_\_ ( )
15. Quanto tempo dormiu ontem esta noite? \_\_\_\_\_ ( )
16. Acordou durante a noite? \_\_\_\_\_ ( )
17. No total, quanto tempo ficou acordado durante a noite? \_\_\_\_\_ ( )
18. Acordou no mesmo horário? \_\_\_\_\_ ( )
19. Sonhou durante a noite? \_\_\_\_\_ ( )
20. Se acordou durante a noite, quanto tempo demorou para dormir novamente? \_\_\_\_\_ ( )
21. Quanto tempo ficou acordado durante a noite? \_\_\_\_\_ ( )
22. Quanto tempo demorou para dormir?(aproximadamente em minutos) \_\_\_\_\_ ( )
23. Quanto tempo dormiu?(aproximadamente em minutos) \_\_\_\_\_ ( )
24. O que o/a acordou esta noite ? \_\_\_\_\_ ( )

**Obteve sono suficiente esta noite passada?**

(1)=não (2)=sim (3)=demasiado

**Como dormiu comparando com a sua casa?**

(1) = muito pior    (2) = um pouco pior    (3) = igual    (4) = demasiado    (5) = muito melhor

**Gostaria de fazer outras observações?** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 4: Dados de todos os sujeitos analisados.**

Nº	Grupo	Gênero	Idade (anos)	TTR (min)	TTS (min)	LNREM	LREM	TE	Efic. (%)	TTVS
1	ELT	F	35	434	406	7	75	82	93,6	11
2	ELT	M	37	415	368	7	70	93	88,7	20
3	ELT	M	49	433	383	3	61	86	88,4	35
4	ELT	F	44	441	386	3	148	147	86,5	48
5	ELT	F	18	422	388	2	87	63	92,1	16
6	ELT	F	26	431	392	7	90	73	91,1	20
7	ELT	M	40	478	420	3	133	104	88	46
8	ELT	M	34	437	406	6	110	93	92,9	20
9	ELT	F	28	439	398	6	60	64	90,8	15
10	ELT	M	33	393	380	6	68	58	96,7	5
11	ELT	F	23	399	358	10	81	86	89,7	18
12	ELT	F	39	454	402	6	90	126	88,7	42
13	ELT	M	33	449	393	9	102	109	87,6	44
14	Ctrl	M	24	437	399	12	78	80	91,3	23
15	Ctrl	F	53	469	438	4	50	58	93,5	22
16	Ctrl	F	19	461	415	9	53	81	90	17
17	Ctrl	M	22	429	400	12	160	68	93,1	15
18	Ctrl	F	21	432	387	12	104	54	89,6	30
19	Ctrl	M	26	460	384	30	77	83	83,5	43
20	Ctrl	F	24	460	424	15	65	75	92,2	18
21	Ctrl	F	30	419	374	15	147	81	89,3	26
22	Ctrl	M	23	416	375	3	80	71	90	36
23	Ctrl	M	21	449	422	17	59	66	94	8
24	Ctrl	M	22	429	385	12	158	71	92	13
25	Ctrl	M	35	444	398	26	98	39	89,6	9
26	Ctrl	M	19	448	403	18	117	60	90,1	24

ELT - epilepsia do lobo temporal; Ctrl - controle; F - feminino, M - masculino; TTR - tempo total de registro; TTS - tempo total de sono; LNREM - latência do sono NREM; LREM - latência do sono REM; TE - troca de estágios; Efic% - eficiência do sono; TTVS - tempo total de vigília após início do sono.

<b>Est.I (min)</b>	<b>Est.II (min)</b>	<b>Est.III (min)</b>	<b>Est.IV (min)</b>	<b>REM (min)</b>	<b>Est I %TTS</b>	<b>Est II %TTS</b>	<b>Est III %TTS</b>	<b>Est IV %TTS</b>
25	213	36	36	96	6	52	9	9
14	202	33	40	79	4	55	9	11
13	203	22	48	97	3	53	6	13
45	219	28	14	80	12	57	7	4
7	193	32	61	95	2	50	8	16
13	237	22	35	85	3	60	6	9
30	248	32	17	93	7	59	8	4
31	230	29	31	85	8	56	7	8
10	222	15	30	121	3	56	4	7
10	252	29	21	68	3	66	8	5
15	181	55	30	77	4	51	15	8
28	219	37	33	85	7	55	9	8
34	283	15	4	57	9	72	4	1
13	242	29	44	72	3	61	7	11
19	257	25	44	93	4	59	6	10
18	219	13	73	92	4	53	3	18
14	253	14	48	71	4	63	3	12
14	190	24	80	79	4	49	6	21
18	204	24	47	91	5	53	6	12
20	228	30	42	104	5	54	7	10
22	188	21	47	96	6	50	6	13
27	199	24	35	90	7	53	6	9
8	223	31	59	101	2	53	7	14
19	212	33	51	80	5	54	8	13
15	229	11	47	96	4	57	3	12
18	228	23	51	83	4	56	6	13

Est (min.) - duração de estágio do sono em minutos; Est%TTS - percentual de estágio do sono em relação ao TTS;

**Anexo 4: Continuação**

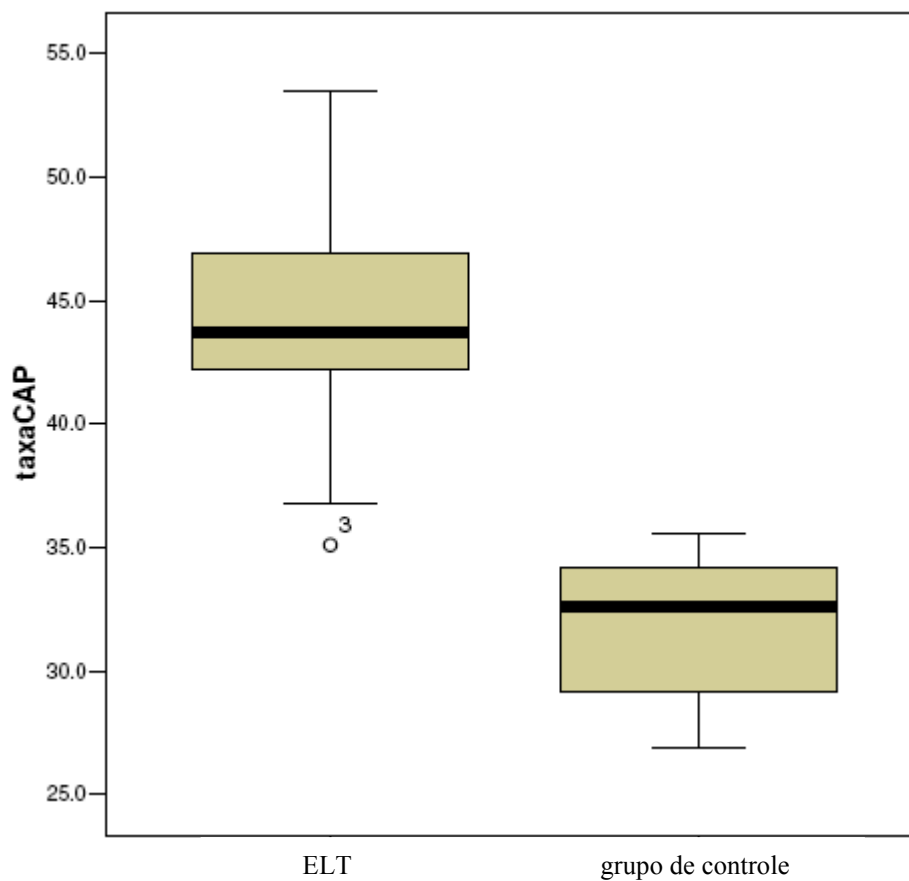
<b>%REM</b>	<b>ndb</b>	<b>ndbNREM</b>	<b>ndbREM</b>	<b>dtdb (seg.)</b>	<b>dtdbNREM (seg.)</b>	<b>dtdbREM (seg.)</b>
24	70	60	10	609	523	86
21	45	30	15	351	260	91
25	76	49	27	570	377	193
21	81	71	10	656	577	79
24	49	30	19	407	233	174
22	50	36	14	434	324	110
22	92	74	18	832	640	192
21	68	58	10	497	420	77
30	37	27	10	336	233	103
18	89	71	18	684	535	149
22	40	33	7	318	260	58
21	92	82	10	736	646	90
14	75	66	9	708	650	58
18	37	27	10	291	211	80
21	36	30	6	331	297	34
22	43	37	6	356	296	60
18	42	34	8	368	288	80
20	45	37	8	397	321	76
24	58	48	10	536	464	72
24	46	30	16	353	226	127
25	42	24	18	314	189	125
24	58	47	11	534	445	89
24	32	23	9	291	219	72
20	39	24	15	330	230	100
24	26	15	11	237	145	92
21	39	27	12	306	204	102

%REM - percentual do sono REM; ndb - número de despertares breves; ndbNREM - número de despertares breves em sono NREM; ndbREM - número de despertares breves em sono REM; dtdb - duração total de despertares breves; dtdbNREM - duração total de despertares breves em sono NREM; dtdbREM - duração total de despertares breves em sono REM.

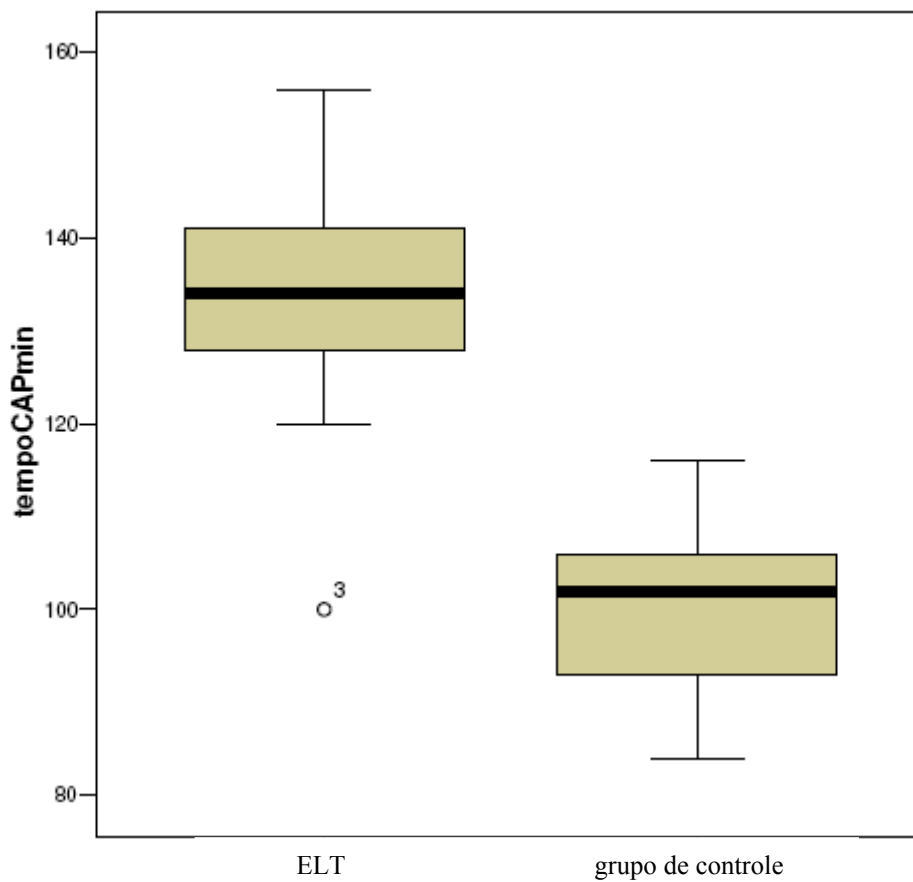
**Anexo 4: Continuação**

<b>Idb</b>	<b>IdbNREM</b>	<b>IdbREM</b>	<b>taxa CAP(%)</b>	<b>tempo CAP (min)</b>	<b>fase A (seg.)</b>	<b>fase B (seg.)</b>
10,4	11,6	6,3	43,2	134	8,9	23,8
7,3	6,2	11,4	53,5	155	10,1	23,8
11,9	10,3	16,7	35,1	100	8,2	19,1
12,6	13,9	7,5	46,2	141	11,8	24
7,6	6,14	12	43,7	128	8,6	24,9
7,7	7	9,9	50,7	156	8,5	22,6
13,1	13,6	11,6	36,8	120	10,3	21,7
10	10,8	7,1	42,2	135	8,3	22,2
5,6	5,9	5	43,3	120	9	23,4
14,5	13,65	15,9	43,7	136	8,1	23,9
6,7	7,1	5,5	46,9	132	8,8	23
13,4	15,5	7,1	48,1	152	9	20,5
11,5	11,8	9,5	38,8	130	10,9	25,1
5,6	5	8,3	32,6	106	9,1	22,8
4,9	5,2	3,9	33,6	116	9,5	23
6,2	6,9	3,9	26,9	87	8,1	22
7,7	6,2	6,8	32,9	108	8,4	20,4
7	7,2	6,1	34,8	107	8,3	19,5
9,1	9,8	6,6	35,6	104	8,8	20
6,5	5,6	9,2	31,6	102	8,1	20,4
6,7	5,2	11,3	34,2	95	8,1	18,3
9,3	9,9	7,3	34,7	99	10	23,8
4,6	4,3	5,4	32,4	104	8,1	24,4
5,9	4,6	11,3	27,6	87	8,6	21
3	3	6,9	27,7	84	9,1	22,1
5,8	5,1	8,7	29,2	93	8,9	22,3

Idb - índice de despertar breve; IdbNREM - índice de despertar breve em sono NREM; IdbREM - índice de despertar breve em sono REM; taxa CAP- %CAP/NREM; tempo de CAP em NREM - soma das seqüências CAP; fase A - duração da fase A; fase B - duração da fase B.

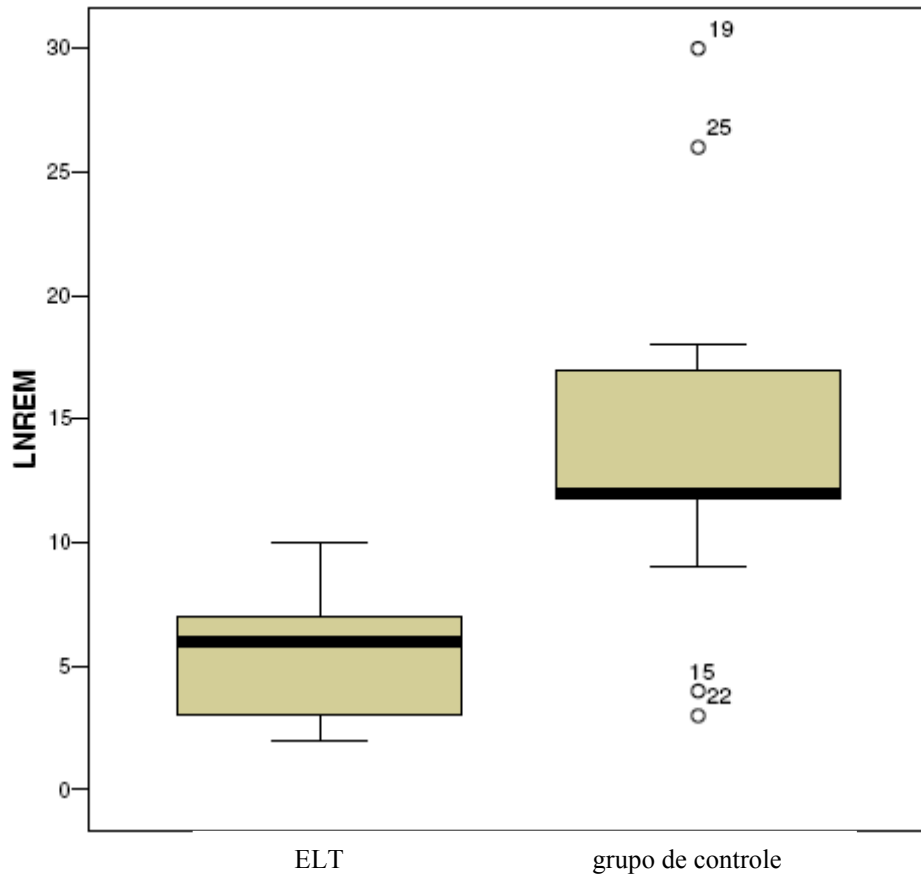
**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 1:** comparação da distribuição da taxa de CAP em pacientes com ELT e grupo de controle.

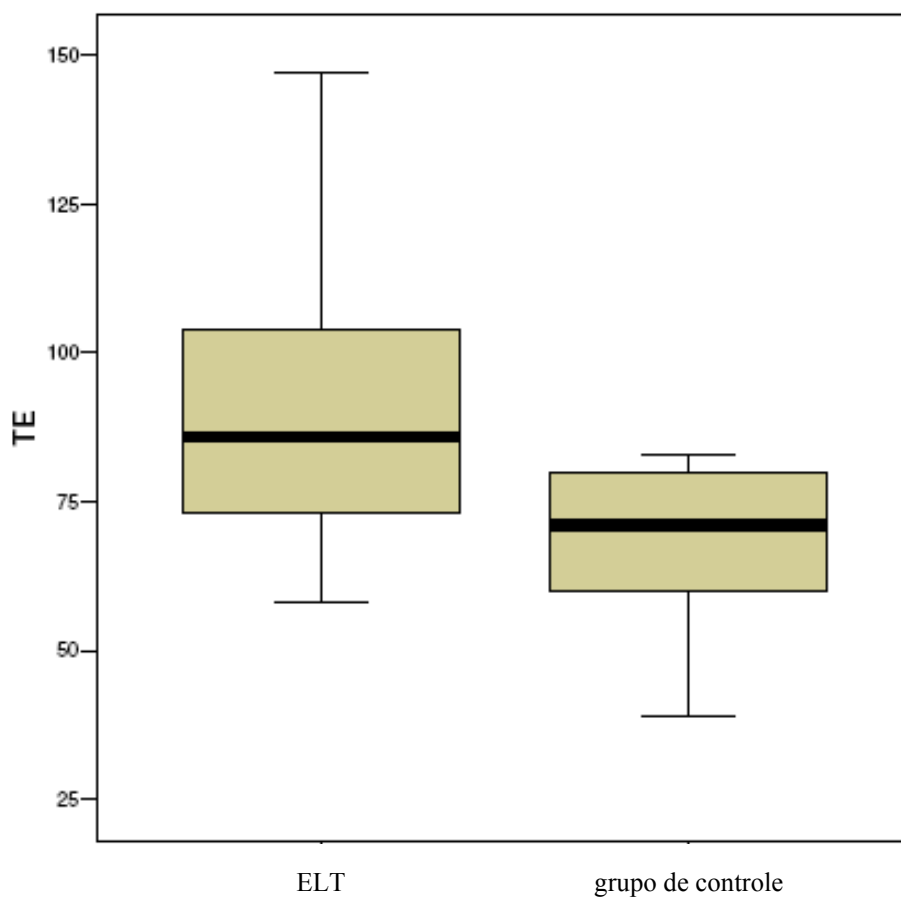
**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 2:** comparação da distribuição do tempo de CAP em pacientes com ELT e grupo de controle.

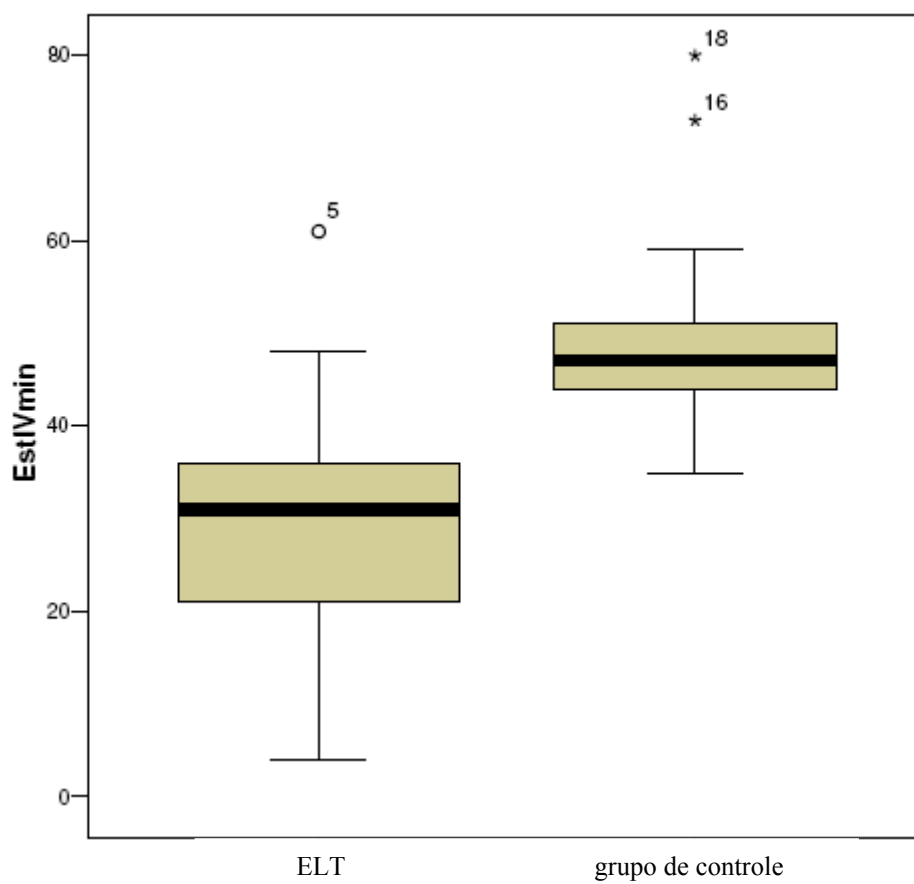


**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

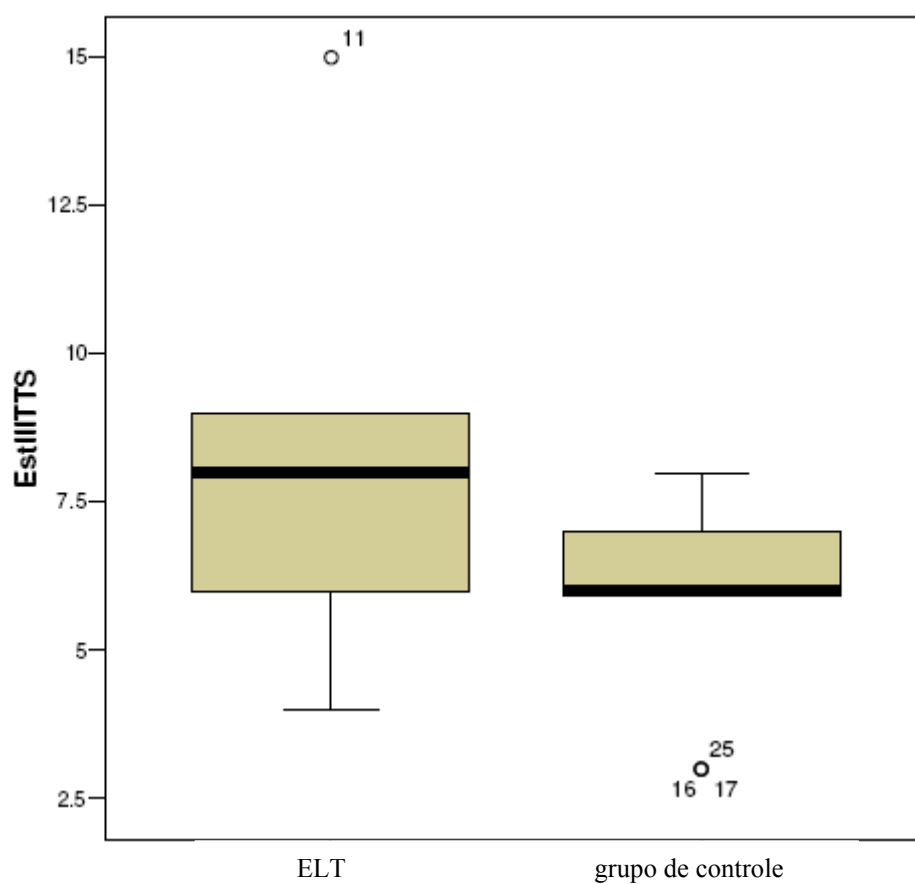
**Gráfico de box-plot 3:** comparação da distribuição da latência do sono em pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

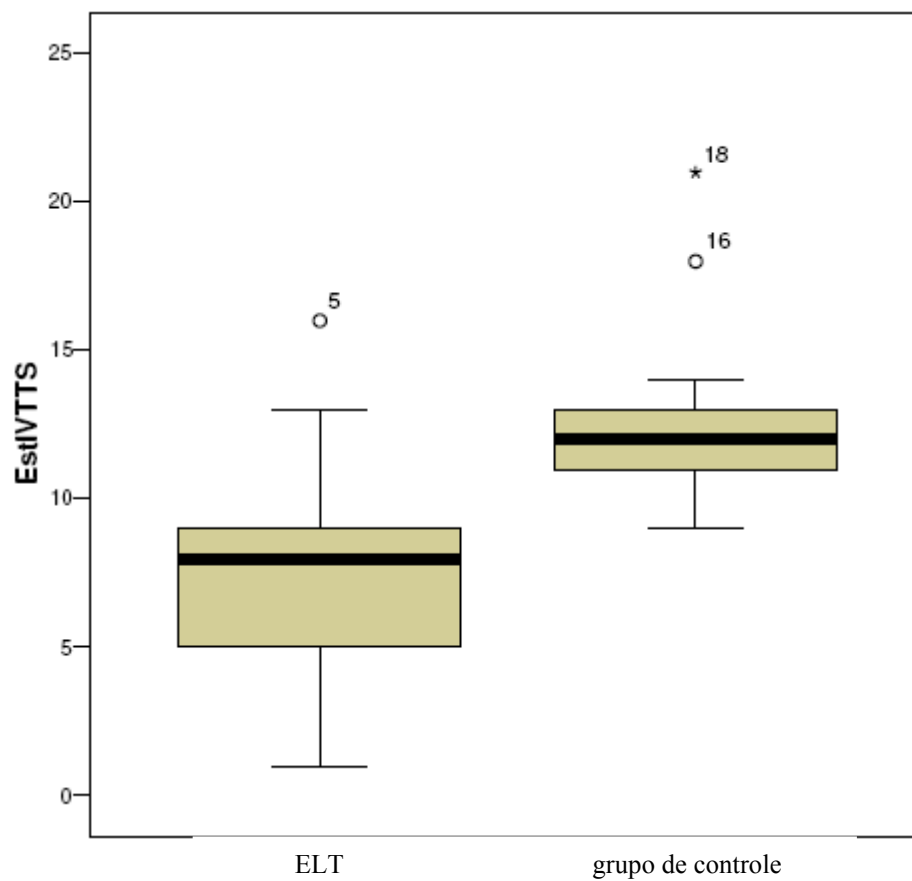
**Gráfico de box-plot 4:** comparação da distribuição da troca de estágios do sono em pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

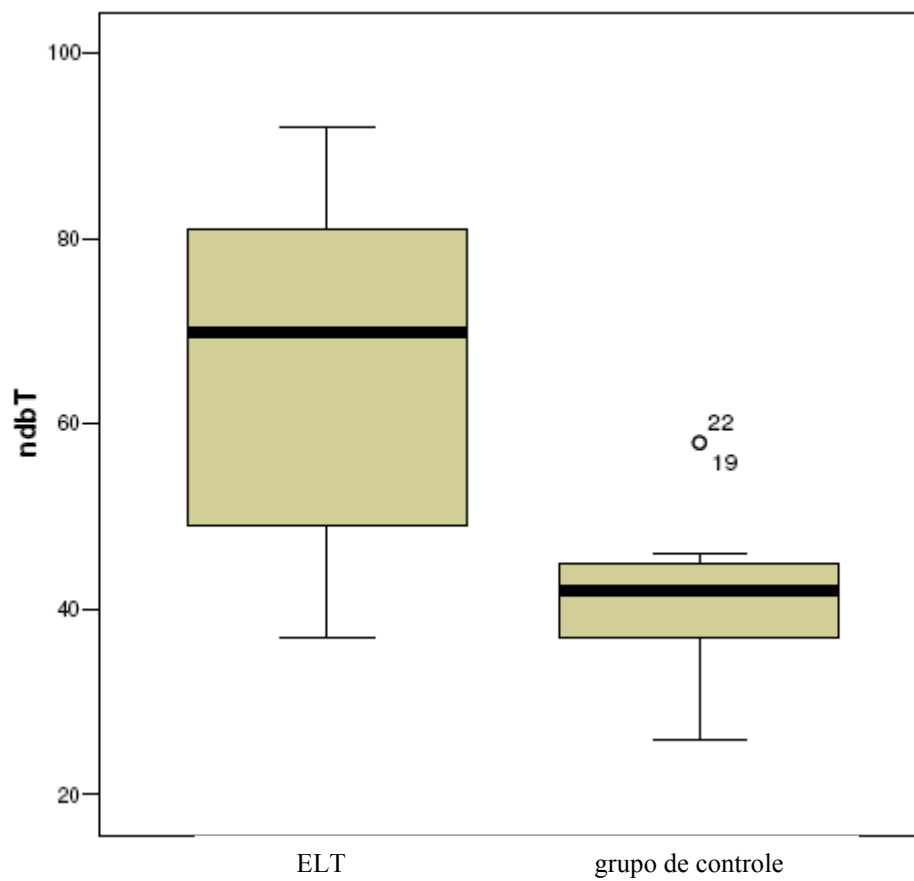
**Gráfico de box-plot 5:** comparação da distribuição da duração do estágio IV em pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

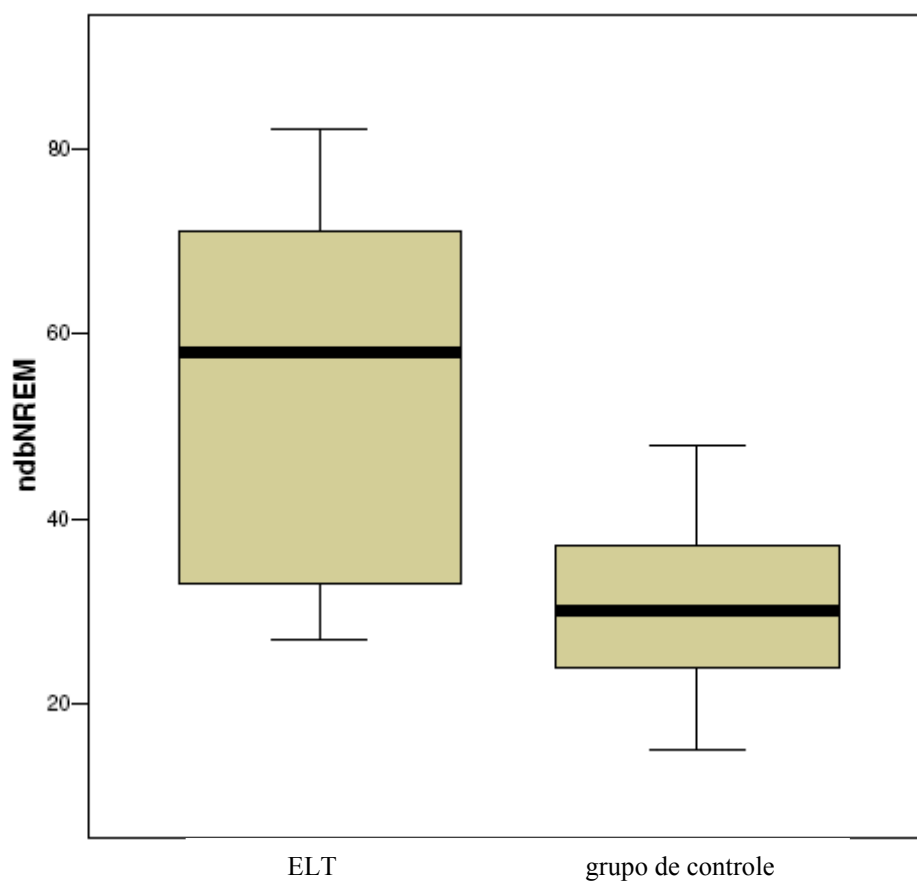
**Gráfico de box-plot 6:** comparação da distribuição de percentual do estágio III em pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

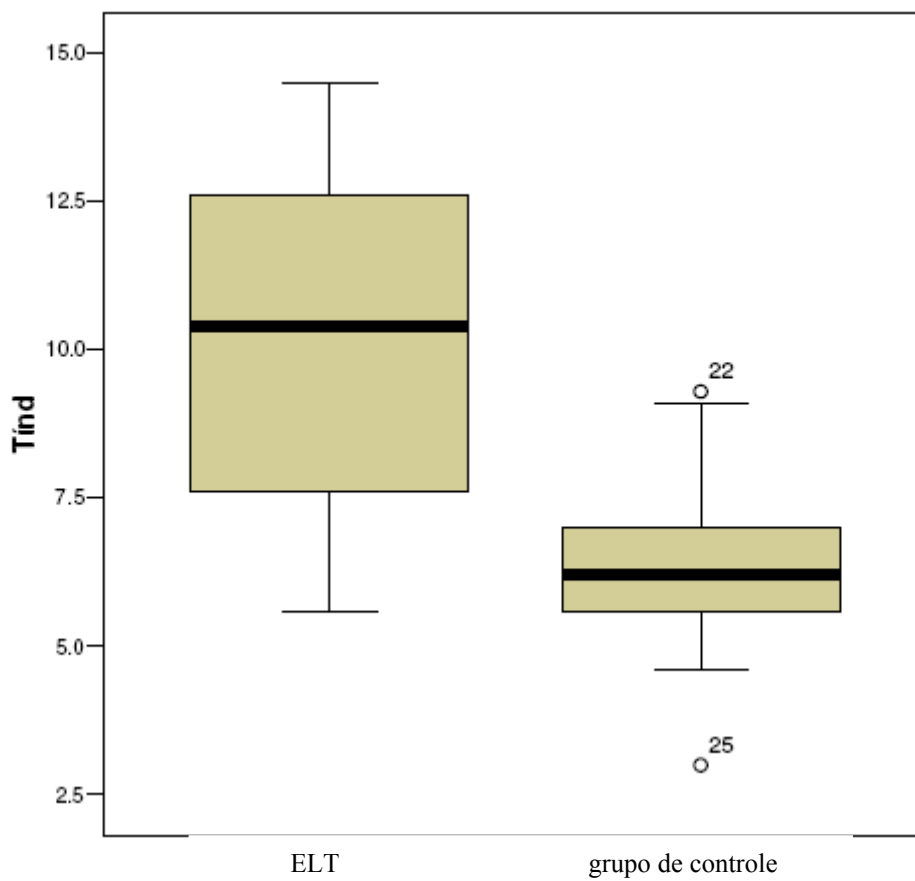
**Gráfico de box-plot 7:** comparação da distribuição de percentual do estágio IV em pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 8:** comparação da distribuição do número de despertares breves em sono nos pacientes com ELT e grupo de controle.

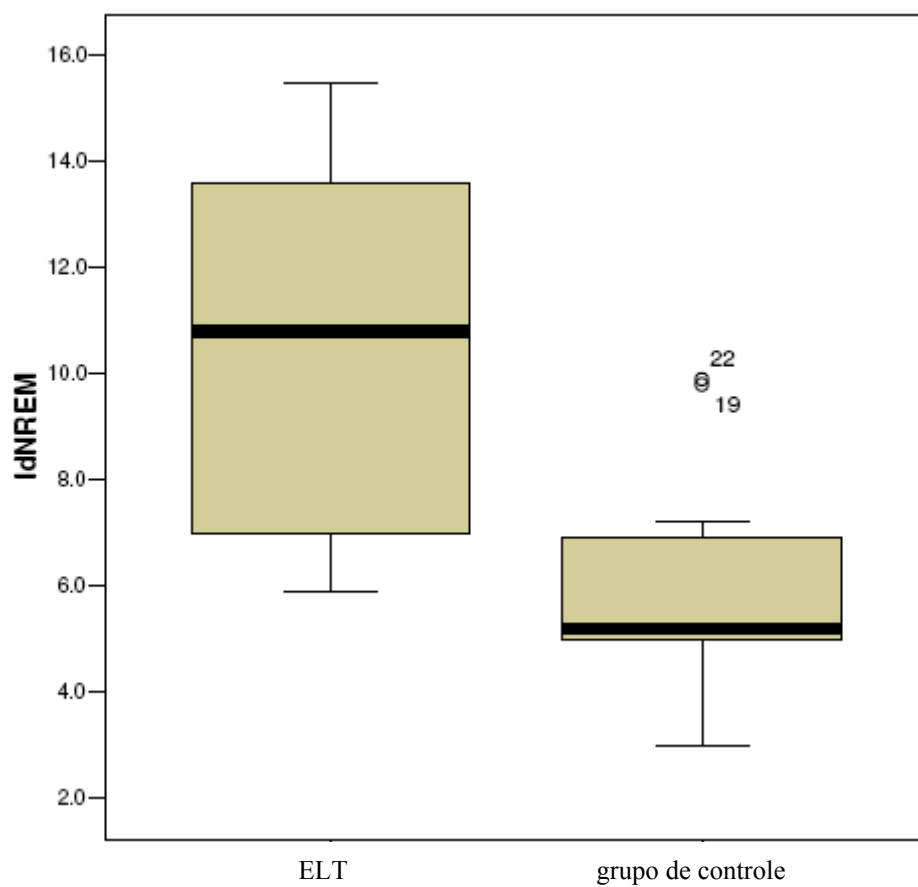
**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 9:** comparação da distribuição do número de despertares breves em sono NREM nos pacientes com ELT e grupo de controle.

**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 12:** comparação da distribuição do índice de despertar breve em sono, nos pacientes com ELT e grupo de controle.



**Anexo 5: Gráficos de box-plot**

**Gráfico de box-plot 13:** comparação da distribuição do índice de despertar breve em sono NREM, nos pacientes com ELT e grupo de controle.