

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina de Lisboa**



**OCORRÊNCIA CIRCADIÁRIA DE CRISES EM DOENTES COM  
EPILEPSIA**

**Hipólito José da Silva Nzwalo**

**Mestrado em Ciências do Sono**

**2013**

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 25 de Novembro de 2014.**

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina de Lisboa**



**OCORRÊNCIA CIRCADIÁRIA DE CRISES EM DOENTES COM  
EPILEPSIA**

**Hipólito José da Silva Nzwalo**

**Orientador: Prof. Doutora Teresa Paiva, Faculdade de Medicina de Lisboa**

**Co-Orientador: Dra. Carla Bentes, Hospital de Santa Maria**

**Mestrado em Ciências do Sono**

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

## RESUMO:

A ocorrência de crises epiléticas em determinados tipos de epilepsia pode obedecer a um padrão circadiano não uniforme ou não aleatório. Pretendeu-se com este trabalho caracterizar o padrão circadiano de crises epiléticas em doentes com epilepsia focal submetidos a monitorização vídeo-eletroencefalográfica. Realizou-se uma revisão retrospectiva dos registos consecutivos de 123 doentes com epilepsia focal incluídos no programa de cirurgia da epilepsia, que realizaram a monitorização vídeo-eletroencefalográfica. As crises foram distribuídas em blocos de 3 e 4 horas ao longo de 24 horas. Somente doentes cuja localização da epilepsia foi definida o suficiente para serem candidatos a cirurgia da epilepsia foram incluídos. A idade média dos doentes foi de 37.7 anos, com desvio padrão de 11.5 anos, e mediana de 37. A maioria (70/56%) era do sexo feminino. Em termos etiológicos, a esclerose mesial temporal (86/69.9%) foi a forma mais comum de epilepsia focal. Tumores (18/14.6%), malformações do desenvolvimento cortical (7/5.7%), gliose reativa (5/4%), lesões vasculares (4/3.2), e perturbações da migração neuronal (3/2.6%) contribuíram como lesões causativas da epilepsia focal nesta série. A maior parte dos doentes teve a sua epilepsia focal topograficamente localizada ao lobo temporal mesial (102/83%) e no lobo temporal neocortical (13/11%). Os restantes doentes, agrupados na categoria epilepsia focal extra-temporal (8/6%) tinham lesões localizadas no lobo frontal (4) e parietal (4). Oitenta e quatro (68.3%) doentes foram operados, com evolução favorável em todos: classe 1 (74/88%), classe 2 (6/7.1%), e classe 3 (4/4.9%), validando a correta localização topográfica do foco epilético nesta série. Foi identificado um padrão não uniforme de distribuição de crises

com origem no lobo temporal, em localização mesial e neocortical, com dois picos de ocorrência, tanto na distribuição por bins de 3 ou 4 horas, entre as 10:00–13:00/16:00-19:00 e 08:00-12:00/16:00-20:00 horas respectivamente ( $p=0.004$ ). Não foi identificado nenhum padrão circadiário em doentes com crises com origem extra-temporal. A ocorrência circadiária de crises é reconhecida em determinados tipos de epilepsia, mas estudos sobre a ritmicidade da ocorrência de crises são escassos. Neste sentido, a sua replicação e validação é fundamental. O presente estudo confirma o padrão bimodal de crises na epilepsia com origem no lobo temporal. No entanto, o pico de crises varia entre os diferentes estudos, sugerindo que o ambiente, fatores exógenos rítmicos ou ainda zeitgebers sociais possam modular o ritmo endógeno circadiário de ocorrência de crises epiléticas. A caracterização da ritmicidade circadiária de crises pode influenciar o diagnóstico e o tratamento de determinados tipos de epilepsia, em concreto da epilepsia do lobo temporal, que é a forma mais comum de epilepsia refractária ao tratamento médico.

Palavras-chave: epilepsia, crises, “ocorrência circadiária”

## **ABSTRACT:**

The occurrence of seizures in specific types of epilepsies can follow a circadian non uniform or non-random pattern. This study aimed to characterize the circadian patterns of clinical seizures associated with focal epilepsy who underwent video-encephalography. We retrospectively reviewed the scalp EEG recordings from 125 consecutive adult patients with FE, included in our epilepsy surgery program and undergoing video-EEG. Distribution along 3 or 4 hour time blocks or bins throughout 24 hours. Only those patients in whom the epilepsy focus was defined and then candidates to epilepsy surgery were included and etiology were analyzed. The mean age was 37.7 years, with standard deviation of 11.5 years, median of 37. The majority were females (70/56%). The most common etiology was mesial temporal sclerosis (86/69.9%). Neoplasms (18/14.6%), malformations of cortical development (7/5.7%), reactive gliosis (5/4%), vascular lesions (4/3.2) and neuronal migration disorders (3/2.6%) also contributed as a causative lesions in this series. The majority of patient had their focal epilepsy located in the mesial temporal lobe (102/83%) and in the neocortical temporal lobe (13/11%). The remaining patients with extra-temporal lobe location (8/6%) had their lesions located in the frontal lobe (4) and parietal lobe (4). Favorable Engel outcome occurred in all patients submitted to surgery (n=84), class 1 (74/89%), class 2 (6/7.1%) and 3 (4/4.9%), supporting correct localization of epileptogenic zone in this series. Non-uniform seizure distribution was observed in seizures arising from the temporal lobe (mesial temporal lobe and neocortical temporal lobe), with two peaks in both 3 and 4 hours bins between 10:00–13:00/16:00–19:00 and 08:00–12:00/16:00–20:00 respectively (p=0.004) identified. No specific circadian pattern was identified in seizures from

extra-temporal location. Circadian pattern is recognized in certain types of epilepsy, but studies on 24-h rhythmicity in seizure occurrence are scarce. Their replication and validation is therefore fundamental. Our study confirms the bimodal pattern of temporal lobe epilepsy independently of the nature of the lesion. However, peak times differ between different studies, suggesting that the ambient, or rhythmic exogenous factors or environmental/social zeitgebers, may modulate the endogenous circadian rhythms of seizures. Characterization of chronotypes can influence diagnosis and treatment in selected types of epilepsy, such as the case of temporal lobe epilepsy, which is the most common medical refractory epilepsy.

Key- words: epilepsy , seizures, "circadian occurrence"

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	14
2.1. Neurobiologia do sono.....	14
2.1.1. Alternância sono e vigília .....	14
2.1.1.A. Sistema ativador ascendente .....	14
2.1.1.B. Sistema indutor do sono.....	16
2.2. Ritmo circadiano.....	19
2.3. Ritmo ultradiano no sono.....	25
2.4. Interação sono e epilepsia.....	26
2.4.1. Influência da epilepsia no sono .....	26
2.4.2. Influência do sono na epilepsia .....	27
2.5. Ciclo circadiano e epilepsia .....	30
2.7. Epilepsia focal .....	32
3. IMPORTANCIA DA CARACTERIZAÇÃO DOS RITMOS CIRCADIÁRIOS NA EPILEPSIA .....	34
4. OBJETIVOS.....	36
5. HIPÓTESE DE TRABALHO.....	36
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	36
6.1. Local do estudo e amostragem .....	36

6.2. Critérios de inclusão e exclusão .....	36
6.3. Instrumentos e variáveis.....	37
6.4. Registo de crises e caracterização da epilepsia .....	38
6.5. Análise estatística .....	39
7. QUESTÕES ÉTICAS.....	40
8. RESULTADOS .....	41
8.1. Amostra final .....	41
8.2. Características sociodemográficas .....	41
8.3. Caracterização da epilepsia .....	42
8.4. Distribuição temporal das crises ao longo de 24 horas.....	43
8.4.1. Intervalos de 4 horas .....	43
8.4.2. Intervalos de 3 horas .....	44
9. DISCUSSÃO.....	46
10. CONCLUSÃO .....	59
11. BIBLIOGRAFIA.....	61

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

**Figura 1 A:** Ativação cognitiva, neuroafectiva promovida pelo sistema ativador ascendente

**Figura 1 B:** Ação moduladora do núcleo supraquiasmático sobre vários núcleos componentes do sistema reticular ascendente

**Figura 1 C:** Ação modulatória do núcleo supraquiasmático sobre vários núcleos componentes do sistema indutor do sono

**Figura 2:** Relação entre o processo circadiano e homeostático regulador do sono

**Figura 3:** Variação circadiana da concentração do cortisol, da melatonina e da temperatura corporal

**Figura 4:** Fatores exógenos cíclicos (zeitgebers) e ritmo circadiano endógeno

**Figura 5:** Organização do sistema circadiano mamífero - do grande marcapasso (núcleo supraquiasmático) para os seus diferentes alvos no cérebro e no corpo

**Figura 6:** Hipnograma com a variação normal das fases do sono

**Figura 7:** Distribuição por grupo etário da série de doentes com epilepsia focal

**Figura 8:** Distribuição por zona epileptógena estimada na série de doentes com epilepsia focal

**Figura 9:** Distribuição de crises em intervalos de 4 horas, em função da localização da zona epileptógena estimada

**Figura 10:** Distribuição de crises em intervalos de 4 horas, em função da localização zona epileptógena estimada

**Figura 11:** Representação gráfica dos padrões circadianos de crises nos diferentes estudos (intervalos de 3 e de 6 horas)

**Figura 12:** Representação gráfica dos padrões circadianos de crises nos diferentes estudos (intervalos de 2 e de 4 horas)

**Figura 13:** Representação no mapa-mundo dos resultados dos estudos com monitorização eletroencefalográfica relacionados com a ritmicidade circadiana de crises

**Figura 14:** Representação dos possíveis fatores que contribuem para o padrão ou natureza circadiana da epilepsia

**Tabela 1:** Estudos publicados sobre o padrão circadiano de crises documentadas por EEG em doente com crises focais

## **ABREVIATURAS**

CTCG: Crises tónico--clónicas generalizadas

EEG: Eletroencefalograma

ENLF: Epilepsia noturna do lobo frontal

ELT: Epilepsia do lobo temporal

EET: Epilepsia extra-temporal

ETNC: Epilepsia temporal neocortical

EMT: Epilepsia mesial temporal

EM: Esclerose Mesial

GABA: Ácido gama-aminobutírico

NREM: Sono não REM

NSQ: Núcleo supraquiasmático

PSG: Polissonografia

SAOS: Síndrome de apneia obstrutiva do sono

SAA: Sistema ativador ascendente

SIS: Sistema indutor do sono

REM: " Rapid eye movement" ou movimentos rápidos dos olhos

Vídeo-EEG: Vídeo-eletroencefalografia

## 1. INTRODUÇÃO

A relação entre a epilepsia e o sono é conhecida desde tempos ancestrais. Há mais de um século atrás, Gowers (1885) classificou a ocorrência de crises epiléticas em diurnas, noturnas e difusas. Demonstrou-se mais tarde que em determinados tipos de epilepsia havia uma tendência para a ocorrência de crises em “clusters” durante períodos específicos do dia, como por exemplo, no despertar, nas horas precedentes ao despertar, ou final da tarde (Langdon-Down e Brain, 1929; Griffiths e Fox, 1938; Wilson e Reynolds, 1990). No entanto, somente com o advento da polissonografia (PSG), e da vídeo-eletroencefalografia (vídeo-EEG) se registaram avanços significativos na caracterização desta complexa e bidirecional relação (van Golde et al., 2011). A atividade epilética interfere e perturba o sono, e o sono por sua vez, modula e condiciona o comportamento da epilepsia (Hofstra e de Weerd, 2009; Manni e Terzaghi, 2010). Apesar de se reconhecer uma elevada prevalência de patologias do sono em doentes epiléticos, os distúrbios do sono nestes doentes são frequentemente sub-diagnosticados (Kothare e Kaleyias, 2010; Manni e Terzaghi, 2010). Por exemplo, a prevalência da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) em comparação com a população geral, é maior em epiléticos (Sonka et al., 2000; van Golde et al., 2011); a insónia e a hipersónia podem estar presentes em até dois terços dos doentes com epilepsia (Miller et al., 1996; de Weerd et al., 2004; van Golde et al., 2011). A esta relação complexa acrescenta-se a ritmicidade circadiária de ocorrência de crises epiléticas. Estudos publicados nas últimas décadas têm demonstrado que em determinados tipos de epilepsia, a ocorrência de crises não é um evento completamente aleatório. Pelo contrário, têm sido descritos padrões de

ocorrência variável de crises epiléticas em ciclos de aproximadamente 24 horas, ou seja em relação com os ciclos circadianos (Hofstra e de Weerd, 2009).

## **2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **2.1. Neurobiologia do sono**

O sono é um estado fisiológico periódico de atividade cerebral caracterizado por uma redução reversível da sensibilidade aos estímulos ambientais (Lee-Chiong,2008). Apresenta características motoras, posturais e alterações autonómicas próprias que dependem de uma complexa interação de atividades e circuitos cerebrais interdependentes associados à diversas estruturas e neurotransmissores do sistema nervoso central (Fuller et al., 2006; Saper., 2013).

#### **2.1.1. Alternância sono e vigília**

Do ponto de vista funcional, o estado de sono ou de vigília está dependente da relação reciprocamente inibitória entre o sistema ativador ascendente (SAA), responsável pela ativação cortical e o sistema indutor do sono (SIS), responsável pela inibição cortical.

##### **2.1.1.A. Sistema ativador ascendente**

Tradicionalmente, a vigília é explicada pela integridade da formação reticular ascendente, uma formação heterogénea de localização central e longitudinal, da medula ao mesencéfalo, do mesencéfalo ao hipotálamo posterior (España e Scammell, 2011). Do ponto de vista neuroquímico é possível atualmente identificar topograficamente as estruturas que diretamente fazem parte do SAA. Tais estruturas localizam-se no tronco cerebral, prosencéfalo basal e hipotálamo posterior (Figura 1). Os seus principais neurotransmissores são a acetilcolina, dopamina, glutamato, histamina, norepinefrina, serotonina e a

hipocretina (Wright et al.,2012) (Figura 1a, e 1b). Estas substâncias são responsáveis pela inervação excitatória do córtex cerebral e pela dessincronização da atividade elétrica cerebral durante a vigília (Jones, 2005).

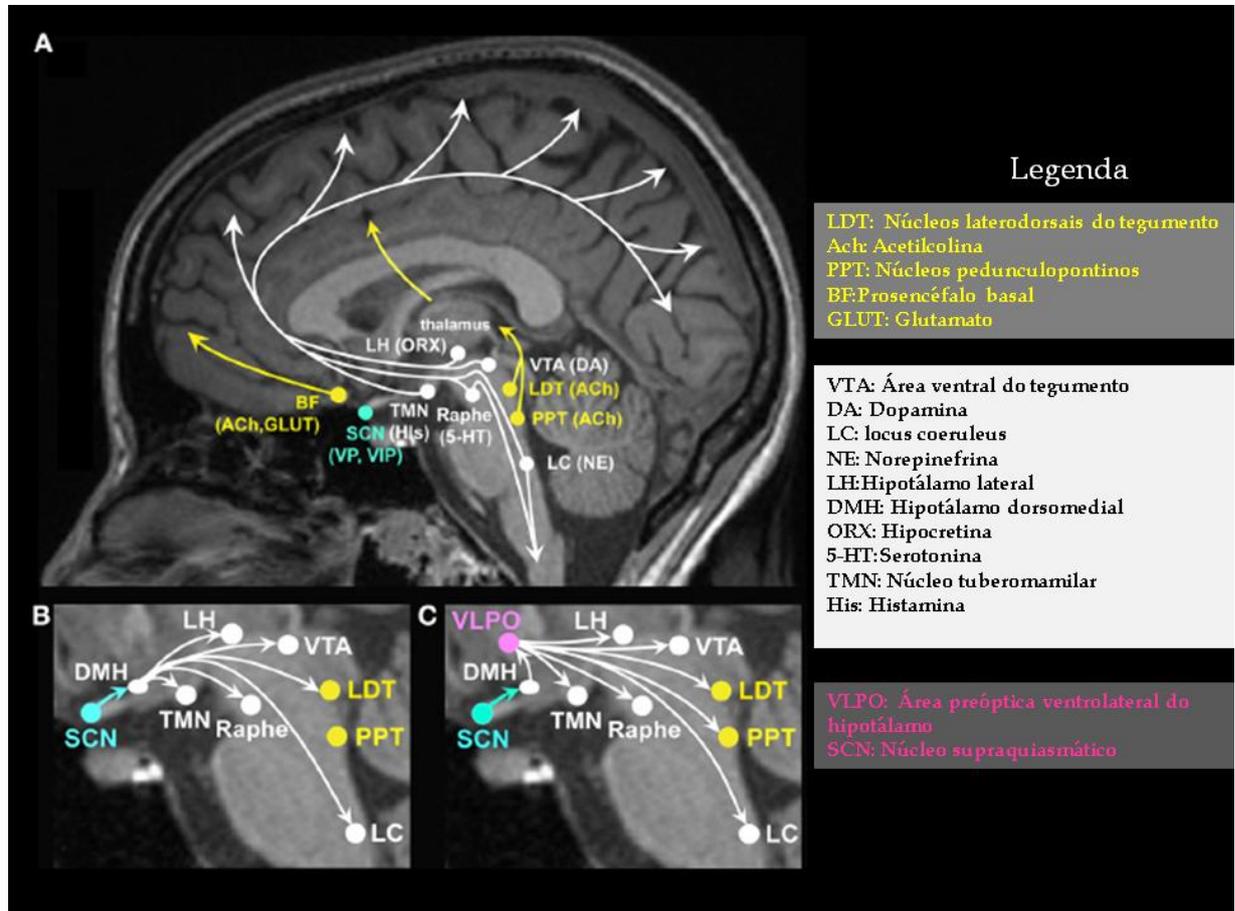


Figura 1: (A) Ativação cognitiva, neuroafectiva promovida pelo sistema ativador ascendente (SAA), com projeções do tronco, prosencéfalo basal, e hipotálamo; vários neurotransmissores envolvidos; (B) Ação moduladora do núcleo supraquiasmático sobre vários núcleos componentes do SAA; (C) Ação modulatória do núcleo supraquiasmático sobre vários núcleos componentes do sistema indutor do sono . Adaptado de Wright et al ., 2012.

O SAA subdivide-se em duas vias ascendentes principais: a via colinérgica, com origem em núcleos pedunculopontinos e laterodorsais do tegumento (Figura 1a), que se projeta para o tálamo, facilitando a transmissão de impulsos sensoriais; e uma via mais difusa, que contém neurónios monoaminérgicos, e inclui entre outros, o locus coeruleus noradrenérgico, o núcleo glutaminérgico do prosencéfalo basal, o núcleo histaminérgico tuberomamilar (Figura 1a), todos enviando axónios para o hipotálamo lateral, prosencéfalo basal e córtex

cerebral (Wright et al.,2012; Saper,2013). Os neurónios peptidérgicos produtores da hipocretina e os neurónios glutaminérgicos localizados no hipotálamo lateral são também constituintes desta via, e contribuem para a manutenção da ativação do córtex cerebral (España e Scammell, 2011; Saper,2013). Isoladamente, nenhum destes sistemas ou neuromediadores é por si só absolutamente necessário para a manutenção da vigília (Jones, 2005).

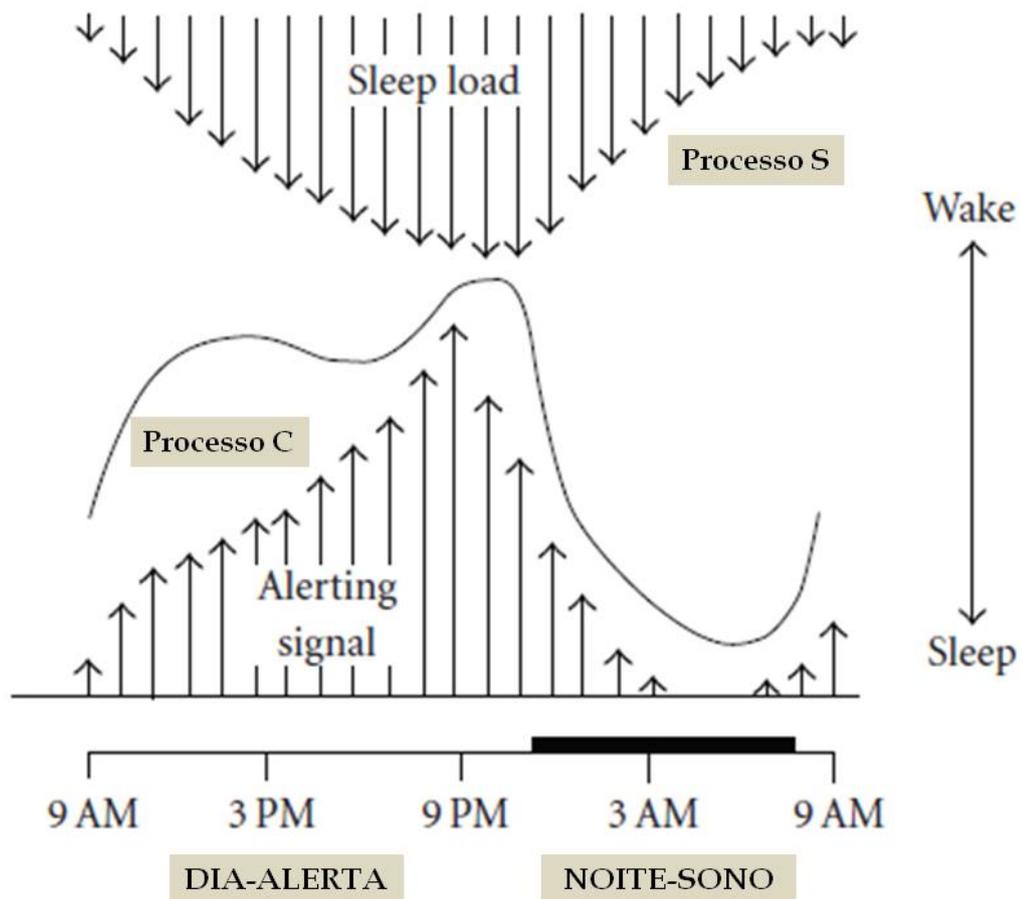
### **2.1.1.B. Sistema indutor do sono**

O SIS através de impulsos gabaérgicos inibe a atividade dos neurónios do SAA durante o sono. A maior fonte destes impulsos inibitórios provém de neurónios da área pré-óptica ventrolateral do hipotálamo (Figura 1c). Nesta área, além de neurónios produtores de ácido gama-aminobutírico (GABA), existem neurónios produtores do neuropéptido galanina, que inervam e inibem a maior parte das estruturas do SAA. (España e Scammell, 2011; Wright et al.,2012; Saper,2013). A região pré-óptica medial também tem uma atividade gabaérgica, mas não contém galanina. Aparentemente responde a sinais como o aumento da adenosina extracelular, cuja acumulação sinaliza a necessidade de sono. Os neurónios da área pré-óptica medial projetam-se para a área pré-óptica ventrolateral, ativando-a, e para os neurónios constituintes do SAA, inibindo-os (Saper et al, 2010). Os neurónios do SIS são também inervados e inibidos por neurónios constituintes do SAA (España e Scammell, 2011; Wright et al.,2012; Saper.,2013). Esta relação de inibição bidirecional entre o SAA e o SIS, funciona como uma espécie de sistema interruptor “flip-flop”, com transições

em segundos a minutos, onde o ganho de um lado do sistema, estabiliza a sua própria função (Saper et al., 2010).

### **2.1.2. Homeostasia do sono**

O sono é conceptualizado de forma macroscópica em termos da sua regulação como o resultado da interação entre dois processos fisiológicos, o processo C, e o processo S (Figura 2). O processo C, mediado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), está relacionado com a alternância ao longo de 24 horas da transcrição e expressão de substâncias promotoras da manutenção da vigília. Este processo está sincronizado com os ciclos dia/noite. O processo S tem um carácter homeostático e é responsável pelo aumento da tendência do sono relacionada com a duração da vigília, dissipando-se durante o sono (Achermann e Borbely, 1994; Pace-Schott e Hobson, 2002; España e Scammell, 2011). O processo S representa "a necessidade de dormir", podendo estar relacionado com a acumulação em vigília de moléculas indutoras do sono, por exemplo, a adenosina que simultaneamente tem capacidade de inibição dos neurónios colinérgicos do SAA e dos neurónios hipotalâmicos produtores da hipocretina, e também de ativação da área pré-óptica ventrolateral (Achermann e Borbely, 1994, Schwartz e Roth, 2008; Bjorness e Greene, 2009). Todavia, os estudos com protocolos de dessincronização forçada têm demonstrado que o processo C e o processo S são na prática "*pseudo-antagónicos*", isto é, embora aparentemente opostos, funcionam com relativa independência entre si, sendo o processo C mais robusto e persistente (Van Dongen e Dinges, 2003).



**Figura 2:** Relação de "quási-oposição" entre os processos circadiário (C) e homeostático (S) que resulta em um período relativamente ininterrupto de 8 horas de sono noturno. Adaptado de Dijk and Edgar 1999.

Verifica-se também que a propensão para o sono ao longo do dia não é totalmente uniforme. Por exemplo, em condições relativamente constantes, indivíduos confinados ao leito ao longo do dia podem exibir no início da noite, durante o período antes do início do sono noturno, uma fase de aumento marcado da vigília, designada por "forbidden zone" ou "zona proibida" para o sono, aparentemente relacionada com o processo C do sono (Lavie, 1986). Entretanto, na presença de uma maior pressão homeostática do sono

(processo S), o sono pode ocorrer mesmo na "zona proibida" (Dijk et al., 1997; Paech et al., 2012).

Estes padrões são aparentemente mediados pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), e estão potencialmente relacionados com variações circadiárias da produção de hormonas como a melatonina (Dijk e Czeisler., 1995; Dijk et al., 1997). Reconhece-se também um padrão circadiário de propensão para o sono, com máxima intensidade no nadir da temperatura corporal central. Só depois de 4-8 horas do nadir da temperatura central, é que o "drive" circadiário para a vigília (processo C) começa a aumentar de forma sustentada (Dijk e Czeisler, 1995). Os processos S e C, fisiologicamente opostos, alternam muito gradualmente ao longo do dia, de tal forma que se não existisse o "sistema" interruptor "flip-flop", as pessoas alternariam necessariamente de forma lenta, entre estado de sono e vigília durante o dia (Saper et al., 2010; Saper,2013). O "sistema" de manutenção dos ritmos circadiários interage com o sistema regulatório da vigília/sono de forma a modular o estado de alerta cortical e as respetivas funções neurocognitivas e afetivas (Wright et al.,2012).

## **2.2. Ritmo circadiário**

Entende-se por ritmo circadiário, o conjunto de processos biológicos bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais com uma oscilação relativamente estável ao longo de um período de aproximadamente 24 horas (Roenneberg et al., 2007; Albrecht, 2012). A concentração da melatonina e do cortisol, e a temperatura corporal são exemplos de fenómenos fisiológicos que reproduzem o ritmo circadiário em humanos (Figura 3).

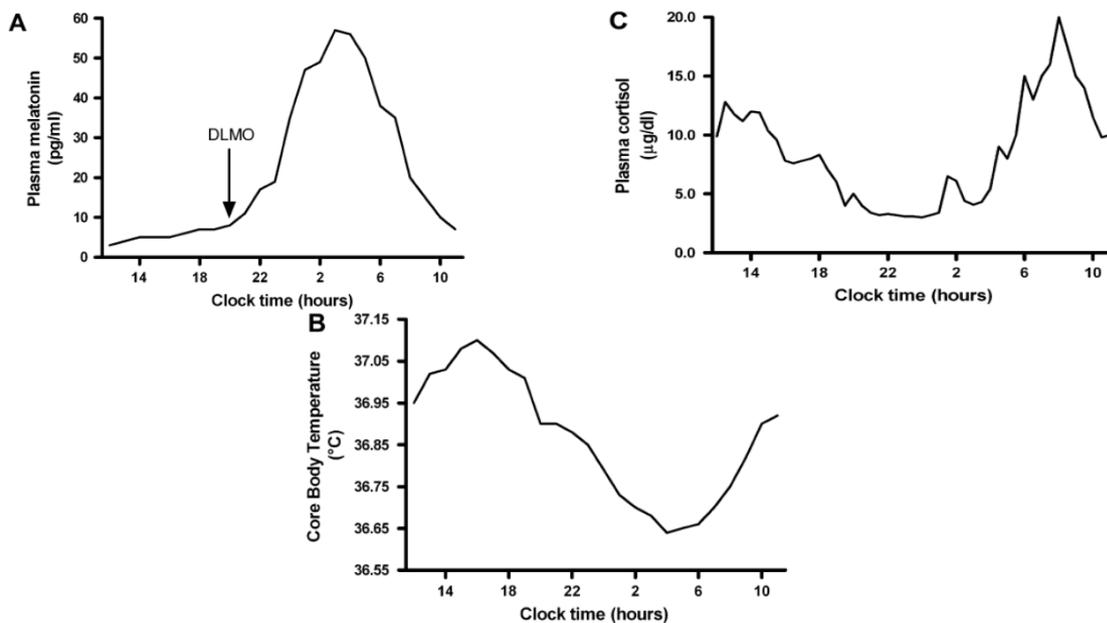


Figura 3: Variação circadiana da concentração do cortisol, da melatonina e da temperatura corporal. Adaptado de Hofstra e de Weerd, 2009.

Estes processos biológicos circadianos existem em todas as espécies, e são fundamentais para antecipação do organismo em relação a fase do dia e aos eventos cíclicos diários do ambiente (Murphy e Campbell, 1996; Roenneberg et al., 2007; Albrecht, 2012). Acredita-se que na presença de condições do ambiente relativamente estáveis, esta natureza proativa do organismo confere uma vantagem para a capacitação fisiológica às condições cíclicas do ambiente (Murphy e Campbell, 1996; Albrecht, 2012). Em mamíferos, o ritmo circadiano está sob influência variável de um relógio biológico endógeno, o NSQ, que é o grande marca-passo circadiano, com capacidade de controlo sobre ritmos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais (Albrecht, 2006; Roenneberg et al., 2007). O NSQ é um oscilador autónomo composto por aproximadamente 10 mil células organizadas numa estrutura heterogénea, com células funcionalmente distintas (Antle et al., 2007; Zee e Manthena, 2007).

Localiza-se no hipotálamo anterior, por cima do quiasma ótico (Antle et al., 2007). A luz, através da via aferente do sistema circadiário, é o principal sincronizador do NSQ com o ambiente externo. Fazem parte desta via sensorial de entrada, fotorreceptores retinianos específicos que transmitem a informação ao NSQ pela via retino-hipotalâmica (Antle et al., 2007; Zee e Manthena, 2007). Vários outros estímulos exógenos, sejam psicossociais ou ambientais podem condicionar o seu funcionamento (Figura 4) (Roenneberg et al., 2007; Korszak et al., 2008).

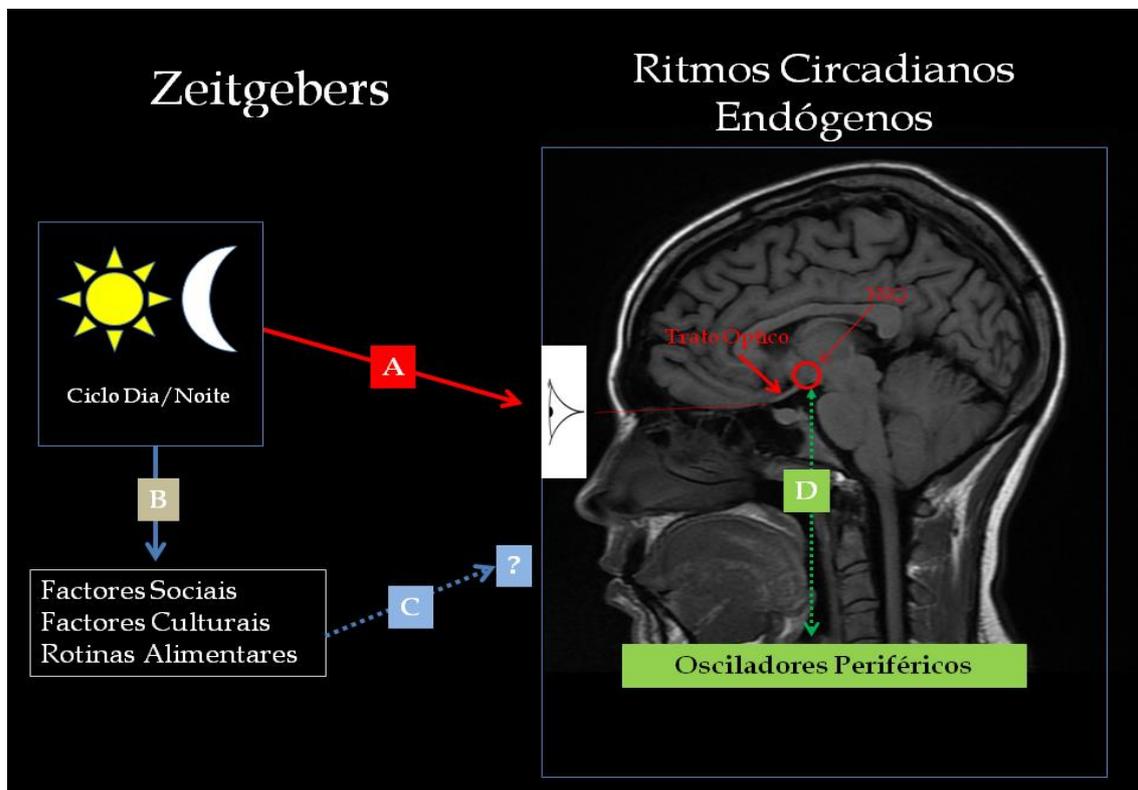
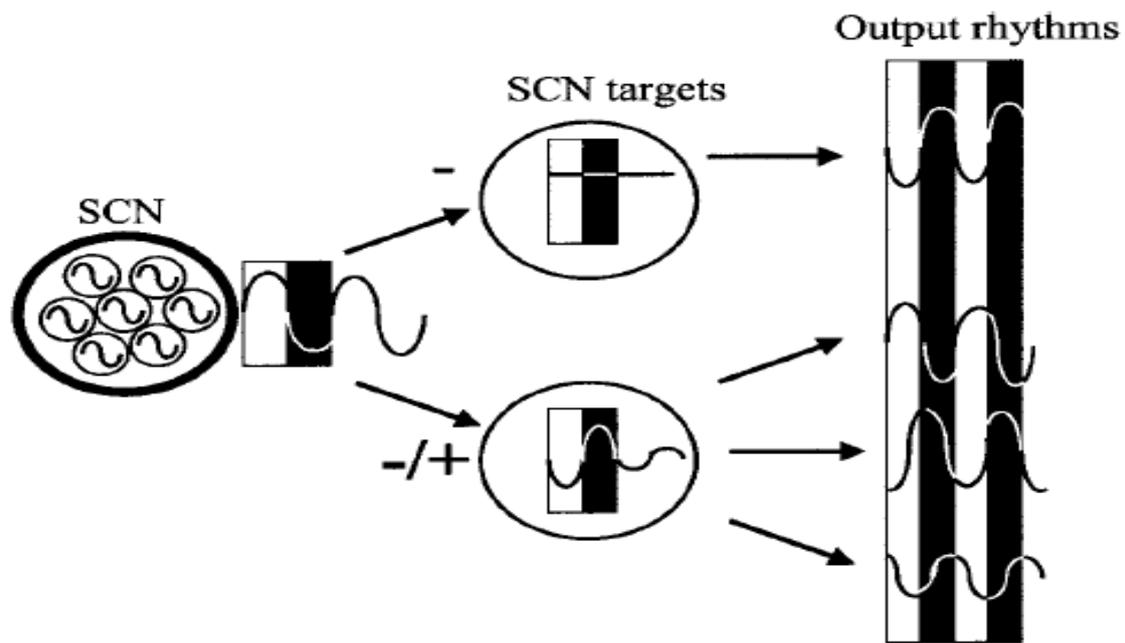


Figura 4: Fatores exógenos cíclicos (zeitgebers) e ritmo circadiário endógeno

A manutenção do relógio circadiano envolve um sistema molecular de retroalimentação com transcrição e translação coordenada dos "clock genes" ou "genes relógio" que são um grupo de genes encarregues de controlar a atividade circadiana de todos os seres vivos. A alça positiva deste sistema de retroalimentação é controlada pelos genes Clock y Bmal1, e a alça negativa pelos genes Per y Cry (Guilding e Piggins, 2007; Albrecht, 2012). Muitas, mas não todas áreas do SNC, incluindo as envolvidas no SAA, na cognição e afeto, entre elas, o córtex pré-frontal, a amígdala, o hipocampo, possuem uma expressão rítmica ultradiana dos "clock genes" ou "genes relógio ou genes da alternância" (Guilding e Piggins, 2007). Curiosamente, não existem estudos publicados acerca do funcionamento dos "genes relógio" em doentes com epilepsias focais (Hofstra e de Weerd, 2009). O NSQ não é a única estrutura do SNC com atividade intrínseca osciladora. A amígdala, o hipocampo, o bulbo olfativo também possuem atividade oscilatória intrínseca, com ritmos circadianos robustos (Guilding e Piggins, 2007). Os estímulos ou fatores com capacidade de modificar ou alterar de forma sustentada os ritmos biológicos circadianos designam-se "zeitgebers" - do alemão "sincronizador" ou "doador de tempo" (Aschoff e Pohl, 1978). Além do NSQ e da via aferente sensorial, o sistema circadiano é composto também por uma via eferente, que funciona como um sistema efetor do marca-passo, responsável pelos diferentes "ritmos de saída" (Figura 5).



**Figura 5:** Organização do sistema circadiano mamífero, do grande marcapasso - SCN ou NSQ (núcleo supraquiasmático) para os seus diferentes alvos no cérebro e no corpo (output rhythms = "ritmos de saída").

Adaptado de Herzog e Schwartz, 2002.

O sistema efector determina a regulação temporal dos diferentes ritmos circadianos. O hipotálamo, tálamo, prosencéfalo basal, e a glândula pineal são as principais estruturas do SNC constituintes da via eferente ou efectora (Herzog e Schwartz, 2002). Existem outros marcapassos periféricos com relativa autonomia em relação ao NSQ, localizados por exemplo no fígado, músculo, pulmão, que funcionam de forma interdependente, num sistema de retroalimentação relativamente robusto. Estes marcapassos "secundários" são determinantes para a expressão ultradiária (frequência cíclica inferior a 20 horas) de vários aspectos fisiológicos. (Herzog e Schwartz, 2002; Zee e Manthena, 2007).

### 2.2.1. Zeitgebers

Como previamente dito, os ritmos circadianos sob regulação do NSQ tem uma periodicidade de um pouco mais de 24 horas. Os estímulos externos ou zeitgebers atuam sobre o NSQ providenciando pistas externas que ajudam a manter a precisão ou robustez destes ritmos circadianos (Duffy e Wright, 2005). A luz do dia é o principal zeitgeber em humanos. O efeito da luz do dia sobre o ritmo circadiano é dependente do *timing* específico da exposição. A exposição antes do nadir da temperatura provoca um atraso de fase do ritmo circadiano, e a exposição depois do nadir provoca um avanço da fase do ritmo circadiano (Khalsa et al., 2003). Já em relação ao impacto do fotoperíodo ou duração da exposição à luz do dia sobre os ritmos circadianos, os poucos estudos tem revelado resultados conflituosos. Considera-se em geral, que a resposta nos humanos às variações nos fotoperíodos é discreta, não havendo por exemplo, diferenças significativas nas curvas da melatonina entre o verão e o inverno (Illnerova et al., 1985; Kennaway et al., 1986). Entretanto, há estudos que demonstram que a redução controlada do fotoperíodo durante o verão encurta por exemplo, a curva da melatonina (Vondrasová-Jelínková et al., 1999). A luz artificial deve ser considerada como um fator de rebatimento da influência da duração dos fotoperíodos sobre os ritmos circadianos (Vondrasová-Jelínková et al., 1999). Outros estímulos não fóticos como os horários de sono, rotinas alimentares e de exercício, ritmos e hábitos sociais, desde que relativamente periódicos e constantes, podem também funcionar como zeitgebers (Antle et al., 2007; Korczak et al., 2008; Martin et al., 2012).

### 2.3. Ritmo ultradiário no sono

O sono não é um estado uniforme. É caracterizado por uma alternância cíclica entre o sono REM e o sono NREM, com uma periodicidade de 90-110 minutos (Carskadon e Dement, 2005; Paiva e Penzel, 2011). Efetivamente, a alternância sono REM e sono NREM constitui um exemplo paradigmático de um fenómeno neurofisiológico com características ultradiárias (Carskadon e Dement, 2005). A atividade delta, típica do sono NREM profundo (fase 3 do sono NREM ou sono de ondas delta) oscila de forma síncrona com os ciclos de alternância sono REM e sono NREM (Figura 6).

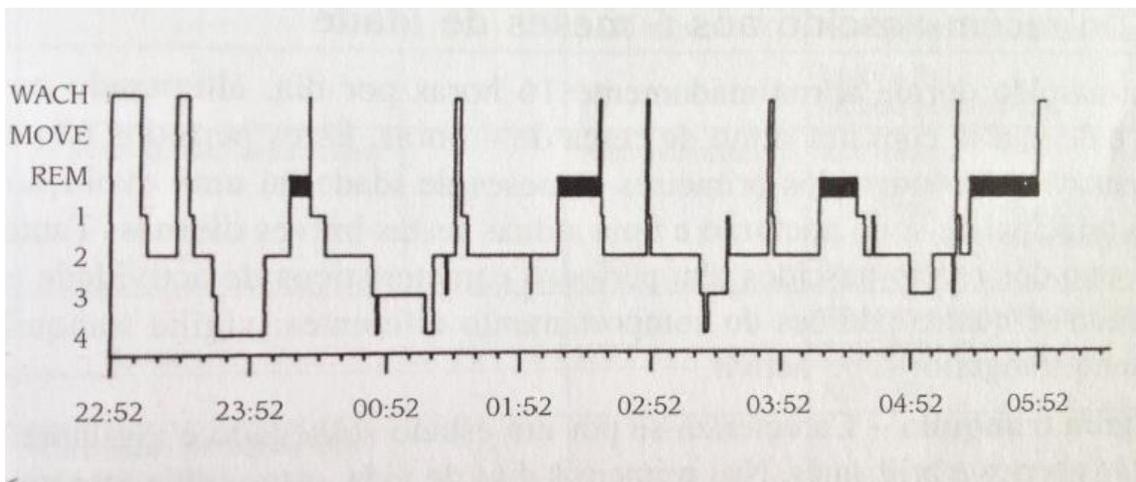


Figura 6: Hipnograma com a variação normal das fases do sono. In Paiva e Penzel.,2011

Hormonas fundamentais como a hormona de crescimento, a hormona estimuladora da tiroide, cuja produção circadiária é conhecida, têm também uma relação positiva com a atividade delta do sono (Gronfier at al., 1995; Gronfier at al., 1996), estando assim intrinsecamente associadas ao ciclo ultradiário do sono. A oscilação da atividade delta, a atividade adrenocorticotrópica, incluindo a libertação do cortisol, e a atividade adrenérgica estão intimamente relacionadas. A redução da atividade adrenocorticotrópica, da libertação do cortisol, e a diminuição da atividade

simpática parecem ser requisitos para o desenvolvimento da atividade delta durante o sono (Gronfier et al., 1999). Efetivamente, à medida que a densidade da atividade delta se vai reduzindo, e o sono se vai tornando mais superficial pelo final da madrugada, a atividade pulsátil do cortisol aumenta (Hofstra e de Weerd, 2009; Paiva e Penzel, 2011).

Existe uma evidência crescente sobre a influência dos corticosteroides endógenos na capacidade de modulação da excitabilidade neuronal, e potencialmente no controlo de alguns tipos de epilepsia, incluindo a ELT (Reddy, 2011). Assim sendo, é possível que as oscilações cíclicas ultradiárias do sono possam através de diferentes mecanismos, incluindo variações hormonais, modular a atividade epilética.

## **2.4. Interação sono e epilepsia**

### **2.4.1. Influência da epilepsia no sono**

As alterações da macroestrutura e microestrutura do sono ocorrem tanto nas epilepsias primárias como nas epilepsias secundárias (van Golde et al., 2011; Zanzmera et al., 2012). Além da epilepsia propriamente dita, a medicação antiepilética, e a presença de comorbilidades psiquiátricas, contribuem para a ocorrência de alterações do sono (Shouse et al., 1996; Hofstra e Weerd, 2009; Bentes, 2012). A epilepsia está associada a um aumento do número e da duração dos despertares, com fragmentação do sono e redução da eficiência do sono. Nas crises generalizadas em particular, ocorre um aumento da fase N1 e N2 do sono, e uma redução do sono NREM. As crises focais simples estão também associadas a uma redução do sono REM (Touchon et al., 1991; Crespel et al., 2000; Bazil et al., 2000; Zanzmera et al., 2012; Bentes, 2012). As crises noturnas causam instabilidade do sono, aumento da latência do sono,

aumento da fase N1 e diminuição da fase N3 do sono NREM (Rajna et al., 1993; Provini et al., 1999; Crespel et al., 2000). O impacto negativo da epilepsia no sono depende do tipo e da gravidade da epilepsia, parecendo ser particularmente elevado na epilepsia do lobo temporal (ELT) em comparação com a epilepsia com origem extra-temporal (EET) (Crespel et al., 2000; Matos G et al., 2010; Hofstra et al., 2009a). Os fármacos antiepiléticos podem também influenciar a qualidade do sono em doentes epiléticos (Declerck e Wauquier, 1991; Zanzmera et al., 2012). Os barbitúricos e as benzodiazepinas por exemplo, causam hipersonolência, e reduzem o sono REM. Alguns antiepiléticos mais recentes, como o levetiracetam, ou a gabapentina, aumentam a fase 3 do sono NREM, melhorando em teoria, a qualidade do sono (Bazil, 2003; van Golde et al., 2011). A avaliação direta destes efeitos é contudo limitada pela existência de fatores confundentes como a polifarmácia, coexistência de patologias do sono e tipos de epilepsia.

#### **2.4.2. Influência do sono na epilepsia**

A influência do sono na epilepsia é notável em alguns tipos de epilepsia. Na epilepsia noturna do lobo frontal (ENLF) ou na epilepsia rolândica benigna da infância, as crises ocorrem quase exclusivamente durante o sono (Dalla Bernardina et al., 1991; Provini et al., 1999). Em determinados tipos de epilepsia, o sono aumenta a atividade epileptiforme interictal (Martins da Silva 1985; Shouse et al., 1995; Malow et al., 1997; Malow et al., 1998; Ferrillo et al., 2000; Minecan et al., 2002). Em relação a ELT, a maior parte dos estudos demonstra que a privação do sono aumenta a excitabilidade cortical, aumenta a atividade epilética interictal, diminui o limiar epilético, facilitando a ocorrência

de crises (Sammaritano et al., 1991; Rajna e Veres, 1993). No entanto, discute-se se efetivamente é a privação do sono por si só responsável pelo aumento da atividade epilética, ou se outros fatores associados à privação do sono, como o stress físico e emocional, uso de substâncias psicoativas incluindo o álcool poderiam estar implicados (Malow, 2004). Efetivamente, constatou-se que em doentes com ELT monitorizados, a privação do sono não esteve associada a um aumento da frequência de crises (Malow et al., 2002). O sono influencia a ocorrência e a gravidade das crises em função da localização da zona de início ictal (Herman et al., 2001; Hofstra e de Weerde, 2009). Num estudo prospetivo envolvendo 133 doentes com epilepsia focal temporal e extra-temporal, verificou-se após análise de 613 crises, que o sono promovia a generalização secundária de crises focais temporais, occipitais e parietais, mas não de crises frontais (Herman et al., 2001). Mais recentemente, Loddenkemper et al. (2011) avaliou registos vídeo-EEG de 389 doentes pediátricos com ELT e EET, tendo analisado 1008 crises. Neste estudo, além de se identificar padrões circadiários específicos de ocorrência de crises em função da localização do foco epilético, demonstrou-se que mais do que a relação dia/noite, a relação sono/vigília seria mais sensível para diferenciar alguns tipos de epilepsia.

Os efeitos do sono na atividade epilética variam em função do estadio do sono. A ocorrência de atividade epileptiforme está facilitada nas fases 1 e 2 de sono NREM, reduzida na fase 3 do sono NREM. Esta variação da suscetibilidade no próprio sono NREM sugere a existência de outros fatores por determinar, com capacidade de modulação da suscetibilidade de crises no sono NREM (Herman et al., 2001). No sono REM, muitas vezes designado por “sono antiepilético“, a atividade epileptiforme encontra-se inibida (Sammaritano et al., 1991; Kellaway

1995; Shouse et al., 1995; Malow et al., 1997; Malow et al., 1998; Minecan et al.,2002). Além da depressão da sincronização talâmica, o sono REM é acompanhado por uma redução da transmissão elétrica inter-hemisférica que reduz a generalização das crises epiléticas. A atonia que acompanha o sono REM pode funcionar como uma limitação a ocorrência de crises motoras evidentes (Minecan et al., 2002).

Ao contrário do que se sucede no sono REM, no sono NREM ocorre um aumento da sincronização da atividade cerebral mediada pelas interações entre o sistema reticular ativador, o tálamo, e o córtex cerebral, potenciando a propagação da atividade epilética (Steriade et al., 1995; Herman et al., 2001, Minecan et al.,2002).

Foi ainda descrita a existência de uma periodicidade das descargas interictais em registos de EEG diurnos e noturnos não síncronas com os ciclos de NREM/REM, o que acrescenta à discussão a possibilidade de ocorrência de alterações na suscetibilidade da atividade interictal dependentes do "tempo per si", e não necessariamente da fase específica do sono (Martins da Silva et al., 1984; Martins da Silva et al., 1985).

Finalmente, admite-se que em epiléticos, a melhoria das condições de higiene do sono, e o tratamento de doenças do sono coexistentes, por exemplo do SAOS, pode contribuir para o controlo da epilepsia (van Golde et al., 2011; DeWolfe et al. 2013).

## 2.5. Ciclo circadiano e epilepsia

A interação entre os ritmos circadianos e a epilepsia está insuficientemente estudada, apesar de se reconhecer a sua importância (Hofstra e de Weerde, 2009). A tabela 1 resume os principais resultados dos estudos em adultos sobre a ocorrência circadiana de crises epiléticas em internamento para vídeo-EEG. Na ENLF ou na EMT, a demonstração da ocorrência circadiana de crises tem sido quase sempre reproduzida, embora se reconheçam diferenças nos padrões identificados nos diferentes estudos. Quigg (1998) avaliou a ocorrência circadiana de crises epiléticas em 98 doentes com ELT e EET comparando com um modelo animal (ratos) de epilepsia focal lesional. Após análise de 1287 crises, verificou-se que na ELT tanto em humanos como em ratos, as crises obedeciam a um padrão circadiano não aleatório, ao contrário do que se sucedia na EET, cujas crises foram aleatórias. Pavlova (2004) avaliou retrospectivamente a distribuição dia/noite de crises na ELT e na EET de 26 doentes. A análise revelou a presença de um padrão de distribuição dia/noite e circadiano não aleatório para ELT. Durazzo (2008) analisou retrospectivamente os registos vídeo-EEG de 131 doentes com ELT e EET. A análise de 669 crises permitiu a identificação de padrões de distribuição circadiana não aleatórios, com uma distribuição específica em função da localização do foco cerebral epilético. Hofstra (2009a) estudou retrospectivamente os registos vídeo-EEG de 176 doentes. A análise de 800 crises epiléticas permitiu identificar a ocorrência de padrões circadianos em vários tipos de epilepsia focal em crianças e adultos. No entanto, na epilepsia EET não foi identificada nenhuma distribuição circadiana de crises específica. O mesmo autor (Hofstra et al., 2009b) avaliou prospectivamente a ocorrência circadiana de crises em 33 doentes com

epilepsia focal submetidos a monitorização cerebral invasiva. A análise de 450 crises constatou novamente um padrão temporal de distribuição de crises variável em função da área de origem do foco. Existem inquestionavelmente vários fatores que contribuem ou modulam a interação epilepsia/sono, epilepsia/ritmo circadiano.

No entanto, a relação entre a epilepsia e o ritmo circadiano pode ser vista como bidirecional. A epilepsia *per se*, em função da sua duração e gravidade provoca alterações transitórias ou permanentes do ritmo circadiano, da síntese de hormonas ou mediadores químicos cuja concentração obedece a um ritmo circadiano (Sperling et al., 1986; Meierkord et al., 1994; Quigg et al., 2001).

**Tabela 1:** Estudos publicados sobre o padrão circadiano de crises documentadas por vídeo-EEG em doentes com epilepsia focal (adaptado de Hofstra e de Weerde 2009)

Referencia	Tipo de estudo	Número de doentes	Número de crises	Distribuição não aleatória de crises nas 24 horas (S/N)	Distribuição Temporal
Quigg et al., 1998	Retrospectivo	96	EMT - 774, EET 465, ETNC - 48	S (ETNC, EET) N (EM)	Pico as 15:00-18:00 h (EM) Aleatório na ETNC e na EET;
Pavlova et al., 2005	Retrospectivo	26	ELT - 41; EET - 49	S	Pico: 15:00-19:00 h (ELT) Pico: 19:00-23:00 h (EET)
Durazzo et al., 2008	Retrospectivo	131	EMT - 217; ETNC - 160; Parietais -77; Frontais -132; Occipitais - 83	S	Pico: 07:00-10:00h (ELT) Pico: 16:00-19:00 h (ELT) Pico: 04:00-07:00 h (crises frontais e parietais) Pico: 16:00-19:00 h (crises occipitais)
Hofstra et al., 2009	Retrospectivo	176	ELT - 315; EET - 493	S	Pico: 11:00– 17:00 h (ELT, EET)
Hofstra et al., 2009	Retrospectivo	33	EMT - 85; ETNC -72; Parietal - 99; Frontal - 190	S	Pico: 11:00– 17:00 h (EMT , ETNC) Pico: 23:00– 05:00 h (crises frontais) Pico: 17:00 – 23:00 h (crises parietais)
Karafin et al., 2010	Retrospectivo	60	EMT -694	S	Pico: 06:00-08:00 (EMT) Pico: 15:00-17:00 (EMT)

## 2.7. Epilepsia focal

A epilepsia focal ou parcial é definida pela recorrência de crises com origem em redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, sejam elas discretamente localizadas ou mais amplamente distribuídas (Berg et al., 2010; Tufenkjian e Lüders, 2012). São entidades diagnósticas próprias definidas pelas suas características clínico-encefalográficas (Berg et al., 2010). As manifestações clínicas normalmente refletem a área do córtex cerebral envolvido. No entanto, a clínica muitas vezes é insuficiente para localizar topograficamente a área do córtex de início ictal (Tufenkjian e Lüders, 2012). O EEG e os meios de imagem (tomografia craniana, ressonância magnética encefálica) são os exames complementares de diagnóstico mais frequentemente usados durante a investigação da epilepsia (Manford, 2001). A monitorização vídeo-EEG permite a caracterização do registo do EEG concomitante à gravação de um evento

clínico, fornecendo a correlação relativamente inequívoca entre ambos dados. A monitorização vídeo-EEG é indispensável em candidatos com epilepsia focal propostos para tratamento cirúrgico (Duncan, 2007; Ryvlin e Rheims, 2008). A maior parte dos doentes operados a epilepsia tem ELT (Duncan, 2007; Volcy Gómez, 2004; Blümcke, 2009). A esclerose do hipocampo, definida por perda neuronal e gliose em regiões específicas do hipocampo é o substrato patológico associado a maior parte dos casos de ELT (Volcy Gómez, 2004; Malmgren e Thom, 2009; Blümcke, 2009). No entanto, tal como nas formas de EET, ETNC, a ELT pode ser secundária a tumores, displasias, lesões vasculares, cicatriciais, entre outros (Thom, 2004; Blümcke, 2009).

As outras formas de epilepsia focal com foco extra-temporal, são habitualmente avaliadas do ponto de vista de prognóstico, gravidade, e resposta clínica em comparação com a EMT (Blümcke., 2009).

### **3. IMPORTÂNCIA DA CARACTERIZAÇÃO DOS RITMOS CIRCADIÁRIOS NA EPILEPSIA**

Apesar dos avanços no tratamento da epilepsia, em aproximadamente 30% dos doentes a epilepsia permanece refractária ao tratamento (Granata et al., 2009). A ocorrência de crises em relação com o ciclo circadiano é uma potencial janela de oportunidade para a optimização terapêutica e diagnóstica em determinados tipos de epilepsia (Zee e Manthena, 2006; Ramgopal et al., 2013). A cronoterapia visa a optimização terapêutica em função do período do dia de maior intensidade da doença e/ou de maior probabilidade de eficácia de uma determinada intervenção terapêutica (Loddenkemper et al., 2011). Em relação à epilepsia, a diferenciação das doses dos antiepiléticos ao longo do dia e/ou a introdução de sistemas pulsáteis de libertação dos antiepiléticos são alternativas tangíveis (Guilhoto et al., 2011; Ramgopal et al., 2013). O impacto da fototerapia no controlo da epilepsia ainda está por definir, e intuitivamente antecipa-se um efeito variável em função do período específico do tratamento (Loddenkemper et al., 2011). Os resultados de um ensaio recente sobre a eficácia da luz intensa como "add on" na epilepsia refractária foram negativos (Baxendale et al., 2012). Entretanto, embora não estatisticamente significativo, em doentes com EM com crises tónico clónicas generalizadas (CTCG), a fototerapia resultou em uma redução de pelo menos 50% das crises CTCG (Baxendale et al., 2012).

A melatonina é um dos neuroquímicos com potencial cronoterapêutico na epilepsia. Em comparação com controlos, os níveis de melatonina são mais baixos em epiléticos (Yalyn et al., 2006), e tem tendência a aumentar no

período após a ocorrência de crises (Molina-Carballo et al., 2007). Por este facto, e pelo reconhecimento das suas propriedades antioxidantes e gabaérgicas (Niles et al., 1987; Kabuto et al., 1998) tem sido usada em “off-label” como tratamento adjuvante da epilepsia. No entanto, os resultados dos estudos clínicos com melatonina para epilepsia tem sido inconsistentes (Brigo e Del Felice, 2012). Por outro lado, não se pode ignorar a importância que pode ter a melatonina na estabilização, ou alinhamento do ritmo circadiano em doentes com epilepsia (Ramgopal et al., 2013).

A caracterização dos ritmos circadianos na epilepsia tem importância no planeamento de exames complementares de diagnóstico no contexto do estudo pré-cirúrgico de uma epilepsia, por exemplo na programação do especto ictal. É também atrativo pelo contributo para a redução da imprevisibilidade das crises, um componente com grandes repercussões na qualidade de vida de um doente com epilepsia, facilitando a tomada de medidas específicas de proteção. Finalmente, é uma oportunidade para a investigação de fatores ou neuromoduladores circadianos que possam contribuir para uma maior ou menor suscetibilidade transitória para as crises em determinados tipos de epilepsia (Durazzo et al., 2008).

## **4. OBJETIVOS**

O objetivo geral deste trabalho foi o de avaliar o padrão temporal de ocorrência de crises epiléticas em ciclos de 24 horas em doentes com epilepsia focal submetidos a monitorização vídeo-EEG. Especificamente, pretendeu-se perceber se a distribuição de crises epiléticas em doentes com epilepsia mesial temporal, temporal neocortical e extra-temporal era não uniforme ao longo do ciclo circadiário e se as diferenças demonstradas em estudos prévios similares seriam reproduzidas em contexto local.

## **5. HIPÓTESE DE TRABALHO**

A distribuição temporal de crises epiléticas em doentes com epilepsia mesial temporal, temporal neocortical e extra-temporal obedece a um padrão circadiário específico e não aleatório.

## **6. MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1. Local do estudo e amostragem**

O estudo decorreu no Laboratório EEG e Sono do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria (HSM) de Lisboa. A amostra foi constituída por uma série consecutiva retrospectiva de doentes com crises focais internados para monitorização vídeo-EEG de crises epiléticas no Laboratório, no período compreendido entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2012.

### **6.2. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos doentes com crises focais com mais de 18 anos submetidos a monitorização vídeo-EEG por pelo menos 24 horas e que tinham tido pelo

menos uma crise epilética durante a monitorização. Somente doentes cuja avaliação clínica, imagiológica e eletroencefalográfica tenha sido conclusiva em relação à natureza focal das crises foram incluídos. Foram excluídos doentes com patologia do sono ou psiquiátrica conhecida, gravidez, antecedentes de cirurgia da epilepsia, estado de mal, e com complicações médicas infecciosas, metabólicas. Foram também excluídos doentes com mais de 15 crises em qualquer período consecutivo de 6 horas de modo a minimizar pico artefactuais de crises (Hofstra et al., 2009).

### **6.3. Instrumentos e variáveis**

A fonte primária de dados foi o processo clínico (papel/eletrónico), e o relatório da monitorização vídeo-EEG. Os dados foram registados primariamente em folha Excel (Microsoft Office 2007®). Foram obtidas e analisadas as seguintes variáveis:

- Sociodemográficas: Idade, sexo, escolaridade
- História da epilepsia: Duração (anos); número de antiepiléticos, classificação das crises (focais simples, complexas, com generalização\*1)
- Classificação: localização da lesão epiléptogénica - temporal mesial, temporal neocortical, extra-temporal (lobo frontal, parietal, occipital); semiologia das crises (simples, complexas, generalizadas).
- Horário de crises e caracterização da distribuição das crises por intervalos de 3 e 4 horas \*2 (8 - 11 - 14 - 17 - 20 - 23 - 02 - 05) -

Marcação das primeiras crises em internamento, não mais do que 8 crises por doente\*<sup>3</sup>,

**Notas:**

\*1Se coexistência de dois tipos, classificação pelo nível mais alto de gravidade

\*2 Método previamente usado com consistência para representação temporal das crises ao longo das 24 horas (Durazzo et al., 2008; Loddenkemper et al 2011).

\*3 Para evitar que indivíduos com um grande número de crises possam de forma desproporcionada influenciar a distribuição do grupo.

#### **6.4. Registo de crises e caracterização da epilepsia**

Os doentes foram todos previamente submetidos a monitorização vídeo-EEG contínua usando eléctrodos de superfície (21- 72 canais), com registo de escalpe, segundo o sistema internacional 10-10, usando o aparelho Nihon Kohden Neurofax EEG-1200 EEG System<sup>®</sup>. A medicação antiepiléptica foi descontinuada obedecendo a uma avaliação individualizada em função da frequência de crises de base, gravidade das crises, história de complicações. Em geral, pelo risco de precipitar um estado de mal, a descontinuação de benzodiazepinas e barbitúricos raramente foi implementada. As rotinas e hábitos individuais de sono, as práticas habituais dos doentes não foram alteradas, estando contudo, condicionadas pelo facto do doente estar relativamente confinado ao leito pelo dispositivo de monitorização, e também pelas rotinas hospitalares, como o horário de refeições, as visitas médicas, cuidados de enfermagem e os horários de visitas (Anexo 1). A análise vídeo-EEG foi realizada inicialmente por técnicos neurofisiologistas do laboratório e, posteriormente, por neurofisiologistas epileptologistas, encarregues de realizar o relatório final com a descrição semiológica das crises, com marcação horária

e determinação de zona de início ictal no escalpe. A zona epileptogénica foi estimada pré-cirurgicamente integrando a história clínica, a semiologia das crises, o EEG interictal, a zona de início ictal, resultados da RM CE e ocasionalmente pelos resultados da PET, SPECT ictal ou interictal cerebrais. Após a integração destes dados a zona epileptogénica estimada foi classificada em temporal mesial, temporal neo cortical e extra-temporal.

## **6.5. Análise estatística**

Para a análise estatística foi usado o programa estatístico o Spearman's rank correlation coefficient - SPSS 21.0<sup>®</sup> (SPSS Inc, Chicago, IL). Foi realizada uma análise exploratória dos dados, incluindo uma análise descritiva e univariada das variáveis demográficas (idade, género, raça, escolaridade), clínicas (tipo de epilepsia - focal simples, complexa, com generalização secundária, duração da epilepsia; Engel pós cirurgia), localização da zona epileptogénica (localização temporal neocortical, temporal mesial, extra-temporal) e natureza da lesão epileptogénica (esclerose mesial, displasia, malformações do desenvolvimento cortical, gliose reativa, lesões vasculares e alterações da migração neuronal).

Para testar a associação bivariada entre a distribuição das crises por intervalos de tempo (3 e 4 horas), varável dependente principal, e as restantes variáveis foram usados os testes de Qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), Mann-Whitney (U) ou Kruskal-Wallis ( $\chi^2$ ). O valor  $p \leq 0.05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

## **7. QUESTÕES ÉTICAS**

Após o parecer favorável da Comissão Científica do Mestrado em Ciências do Sono, este trabalho foi submetido e aprovado sem reparos pela Comissão Ética e pela Direção Clínica do HSM. Durante a realização deste estudo de natureza não intervencional não houve nenhuma interferência ou modificação das rotinas, procedimentos de avaliação, tratamento e seguimento dos doentes. Os dados foram tratados de forma sigilosa e o acesso à base de dados codificada restrita aos autores do trabalho.

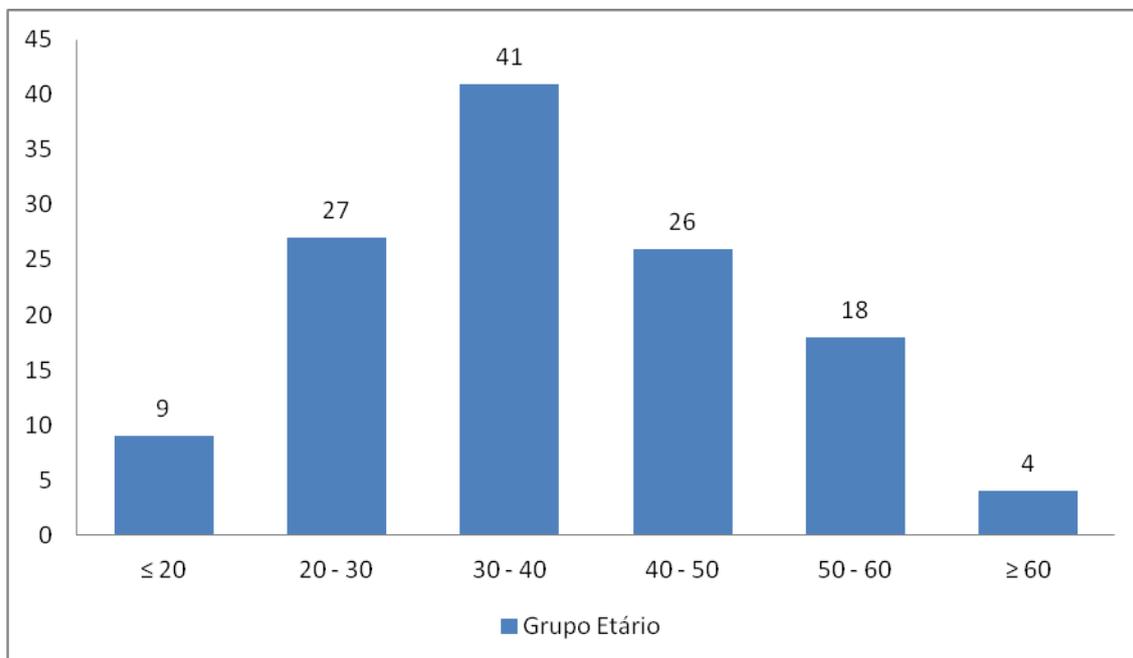
## 8. RESULTADOS

### 8.1. Amostra final

Foram analisados 192 processos de doentes submetidos a monitorização vídeo-EEG. Destes, 123 doentes foram incluídos no estudo. Sessenta e cinco doentes foram excluídos por processo incompleto ou por alterações discordantes entre a clínica, EEG e o estudo de imagem ainda não esclarecidas (30), por epilepsia não focal (26), por ausência de crises na monitorização (13) e devido a ocorrência de mais de 15 crises num período de 6 horas consecutivas (4).

### 8.2. Características sociodemográficas

A média de idades foi de 37.7 anos (desvio padrão de 11.5) e a mediana de 37. A maior parte dos doentes pertenceu a faixa etária dos 30 aos 40 anos (Figura 7).

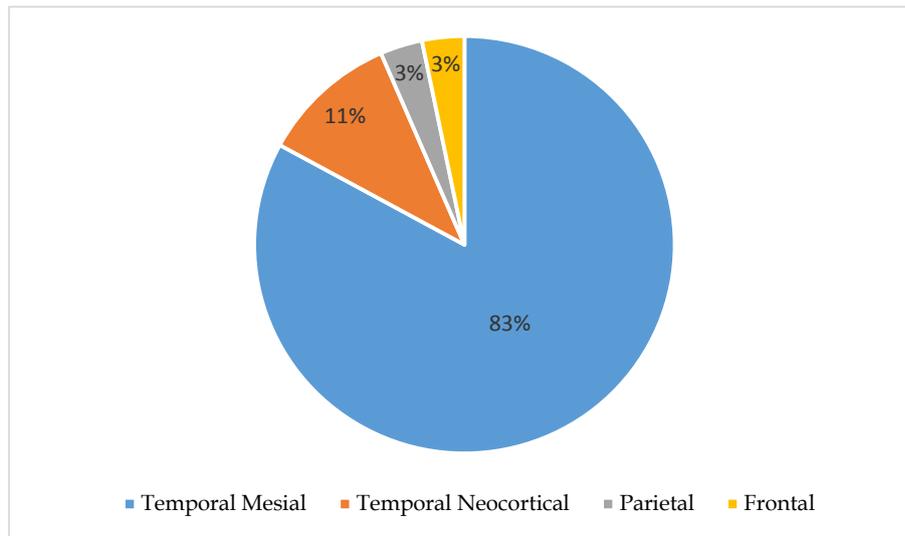


**Figura 7:** Distribuição por grupo etário da série de doentes com epilepsia focal

A maioria dos doentes foi do sexo feminino 70 (56.9 %) e de raça caucasiana (122/99.1%). Em relação ao grau de instrução académica, 104 (84.6%) tinham frequência de ensino pré-universitário, 13 (10.6%) com licenciatura, e 6 (4.8%) eram iletrados.

### **8.3. Caracterização da epilepsia**

A duração média estimada da epilepsia antes da monitorização foi de 22.6 anos (1-54 anos), e a mediana de 21 anos. As crises foram focais complexas em 69 (56 %), focais simples em 7 (5.7%), e focais com generalização secundária em 47 (38.3%). A maioria dos doentes estava em polifarmácia para epilepsia: 66 (53.6%) com dois fármacos antiepiléticos, 45 (36.6%) com três antiepiléticos, e 5 (4%) com 4 antiepiléticos. Sete (5.8%) doentes estavam em monoterapia. Do ponto de vista etiológico, a EM foi o tipo de epilepsia mais frequente (86/69.9%), seguidas dos tumores (18/14.6%), malformações do desenvolvimento cortical (7/5.7%), gliose reativa (5/4%), lesões vasculares (4/3.2), e alterações da migração neuronal (3/2.6%). A maior parte das lesões estruturais identificadas localizaram-se na região temporal mesial (102/83%) e temporal neocortical (13/11%) (Figura 8). As restantes lesões (8/6%) foram agrupadas na categoria extra-temporal - 4 parietais e 4 frontais. Oitenta e quatro (68.3%) doentes foram operados, com evolução favorável em todos (classe I (74/88%), classe II (6/7.1%), e classe III (4/4.9%) de Engel. O tempo médio de follow up nestes doentes foi de 57.4 semanas (7-95 semanas), e a mediana de 53 semanas.



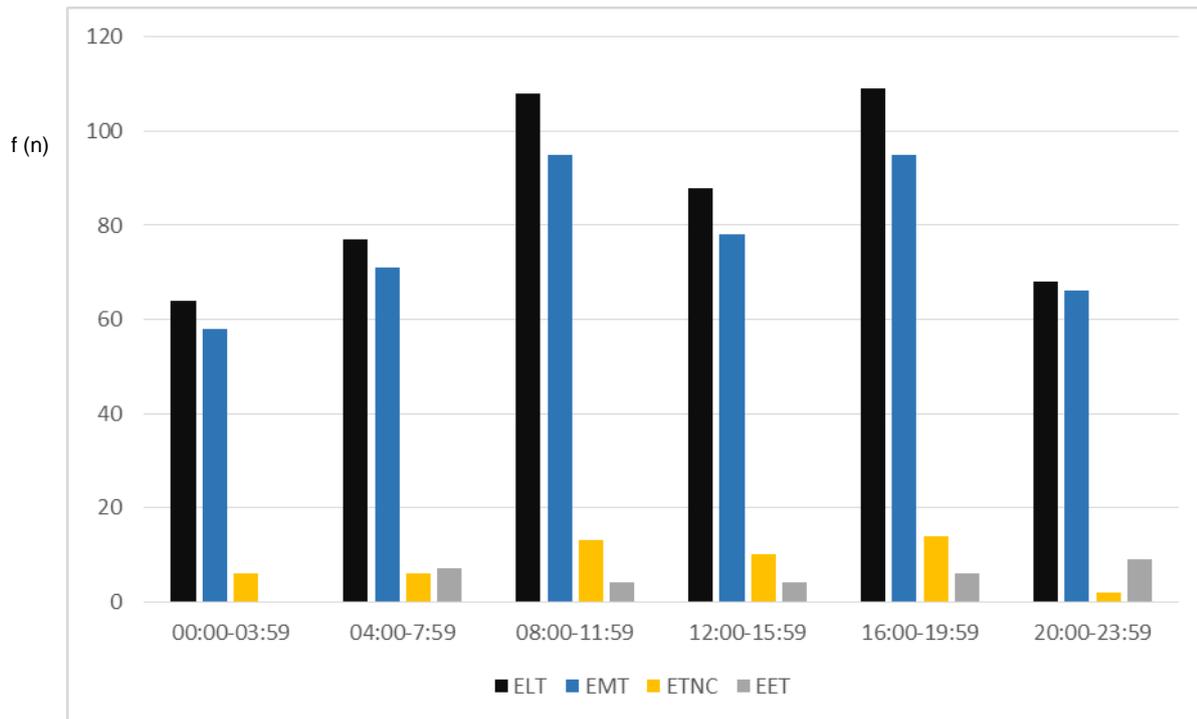
**Figura 8:** Distribuição por zona epileptogénica estimada da série de doentes com epilepsia focal

#### 8.4. Distribuição temporal das crises ao longo de 24 horas

Foram incluídas na análise 544 crises epiléticas, aproximadamente 4.4 crises por doente. Para comparar com os resultados de estudos prévios sobre o tema, foi feita a distribuição de crises por intervalos de 3, e de 4 horas.

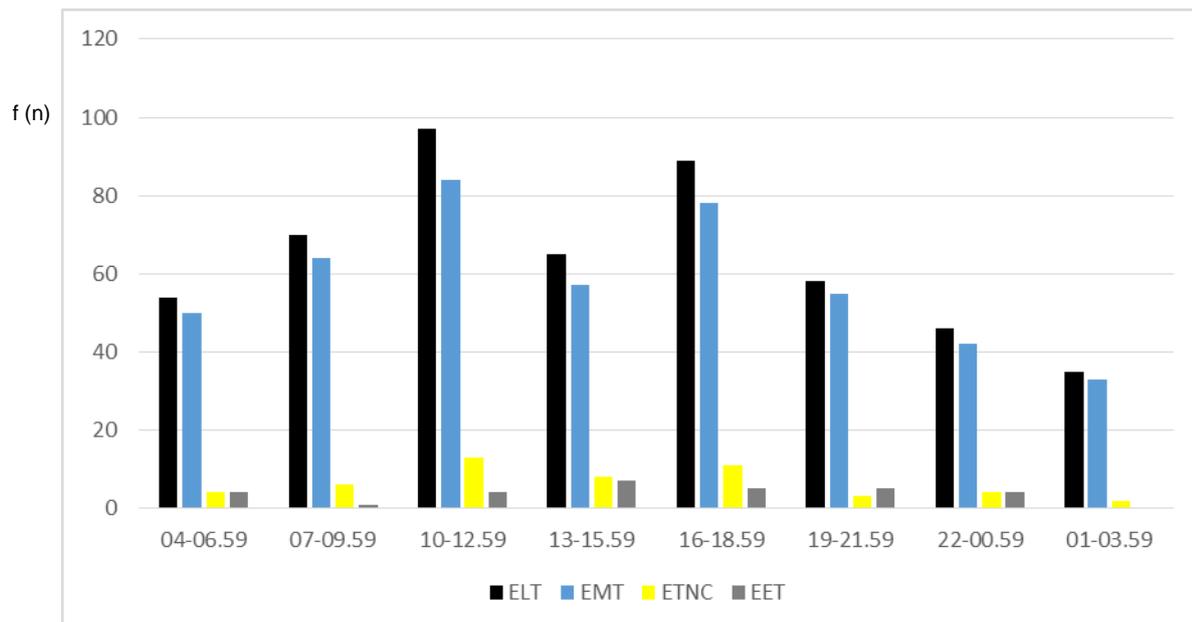
##### 8.4.1. Intervalos de 4 horas

A análise da distribuição por intervalos de 4 horas (Figura 9) permitiu identificar dois picos de ocorrência de crises epiléticas com origem na zona epileptogénica temporal, temporal mesial e temporal neocortical, sem diferença estatística entre ambos, um no período da manhã entre as 08h às 12 horas e outro no período do final da tarde, entre as 16 às 20 horas ( $\chi^2$ :27.316,  $p=0.004$ ). Em relação à epilepsia com origem extra-temporal não foi observado nenhum padrão circadiano ou pico de crises, isto é, as crises ocorreram de forma aleatória.



**Figura 9:** Distribuição de crises em intervalos de 4 horas, em função da origem cerebral, ELT (todas crises com zona estimada epileptogénica no lobo temporal), EMT (crises da zona epileptogénica estimada mesial temporal), ETNC (crises da zona estimada epileptogénica temporal neocortical), EET (crises com zona epileptogénica estimada extra-temporal).

A análise da distribuição por intervalos de 3 horas (Figura 10) mostrou novamente a presença de dois picos de crises, 10–13 horas, e 16-19 horas ( $\chi^2$ : 26.312,  $p=0.004$ ). Tal como verificado previamente, para as crises com origem extra-temporal não foi verificado um padrão específico de ocorrência circadiária.



**Figura 10:** Distribuição de crises em intervalos de 3 horas, em função da origem cerebral, ELT (todas crises com zona epileptogénica estimada no lobo temporal), EMT (crises com zona epileptogénica estimada mesial temporal), ETNC (crises com zona epileptogénica estimada o temporal neocortical), EET (crises com zona epileptogénica estimada extra-temporal).

### 8.5. Relação entre variáveis socio-demográficas e padrão circadiário

Não foram identificadas diferenças na distribuição do padrão circadiário de crises quanto ao género, idade ou duração prévia da epilepsia.

## 9. DISCUSSÃO

Os resultados aqui apresentados estão em concordância com a maioria das publicações recentes que descrevem os ritmos circadianos de crises focais em adultos num ambiente de monitorização vídeo-EEG. (Quigg et al., 1998, Pavlova et al., 2004, Durazzo et al., 2008; Hofstra et al., 2009a; Hofstra et al., 2009b; Karafin et al., 2010). Em concreto, o trabalho demonstrou que nos doentes com ELT a ocorrência de crises obedece a um padrão específico, não completamente aleatório. Este achado é consistente com os dados da literatura que sustentam a existência de padrões circadianos de crises epiléticas específicos, e dependentes da localização lobar de foco epilético (Durazzo et al., 2008; Hofstra et al., 2009; Loddenkemper et al., 2011). Realça-se que os doentes com ELT incluídos neste estudo foram na sua maioria (68.3 %) submetidos a cirurgia da epilepsia com um bom resultado cirúrgico avaliado pela escala de Engel. Este facto permite afirmar que a zona epileptogénica foi corretamente estimada sendo uma das vantagens do presente trabalho sobre os estudos anteriores publicados sobre o padrão circadiano de crises.

Ao contrário do verificado na ELT, no grupo de doentes com EET constatou-se que as crises ocorriam de forma aleatória. Efectivamente, há estudos que demonstram que em grupo, a EET não revela um padrão circadiano não uniforme ou não aleatório (Quigg et al., 1998). O número reduzido de doentes com crises focais EET impediu que se fizesse uma análise comparativa do padrão circadiano de crises em função da origem lobar do foco epilético no presente estudo. Assim sendo, a não identificação de um padrão não aleatório de crises nos doentes com EET, pode ser explicada pela natureza heterogénea

do grupo, e pela análise agrupada de crises com origem diferente extra-temporal.

Permanece por explicar a natureza circadiária da ocorrência de crises na ELT. Diversos fatores ou substâncias com reconhecida flutuação circadiária (Figura 3) tem sido implicados como potenciais influenciadores do ritmo de circadiário de crises epiléticas (Hofstra e de Weerd, 2009). Embora isoladamente nenhuma delas tenha demonstrado consistentemente a sua influência no ritmo circadiário de crises epiléticas, substâncias endógenas com propriedades neuromoduladoras como a adenosina, melatonina, hormona adrenocorticotrópica, cortisol, serotonina entre outras, tem sido avançadas como potenciais determinantes para a ocorrência não completamente aleatória de crises epiléticas em tipos específicos de epilepsia (Durazzo et al., 2008; Hofstra et al., 2009; Loddenkemper et al., 2011). O contributo dos estados de sonolência, da ocorrência de micro-sonos para os picos circadiários das crises na ELT permanece por esclarecer (Sammaritano et al., 1991). Para Karafin (2010), o pico matinal de crises pode ser explicado por estadio de alternância entre o despertar e a sonolência, que reconhecidamente tem um potencial de ativação da atividade epileptiforme (Niedermeyer 1996). Conforme previamente discutido, o equilíbrio entre o SAA, responsável pela ativação cortical, e o SIS, responsável pela indução do sono é complexo e envolve uma diversidade de neuromediadores. A transição do sono para a vigília está associada a um incremento do risco de crises na epilepsia mioclónica juvenil (Panayiotopoulos et al., 1994). Na epilepsia do lobo temporal, os períodos de transição do sono REM para vigília e da fase 3 do sono NREM para o sono REM estão associados a uma maior atividade interictal (Popoviciu et al., 1993). O pico da

tarde ou do início da noite é consistentemente reproduzido nos estudos sobre a ritmicidade circadiária de crises. Sabe-se que os neurónios do NSQ mesmo tendo uma atividade circadiária mantida ao longo das 24 horas, tem maior pico de atividade durante o período diurno (Schwartz e Roth, 2008; Saper, 2013). Especula-se que pela existência de projeções cerebrais extensas, muitas delas para a região mesial temporal e/ou pela produção/inibição de um neuromediador ainda desconhecido, ocorra uma redução do limiar convulsivo durante determinado período (Karafin et al.,2010). Por outro lado, este pico de crises pode estar associado a um intervalo de sono “minor” frequentemente observado em indivíduos em curso livre de ciclo de sono e vigília (Quigg et al., 1998). A análise dos padrões circadiários na ELT e/ou EMT identificados nos estudos publicados até a data evidencia algumas diferenças. Uma delas é a diferença nos “timings” específicos dos picos de ocorrência de crises (Figura 13).

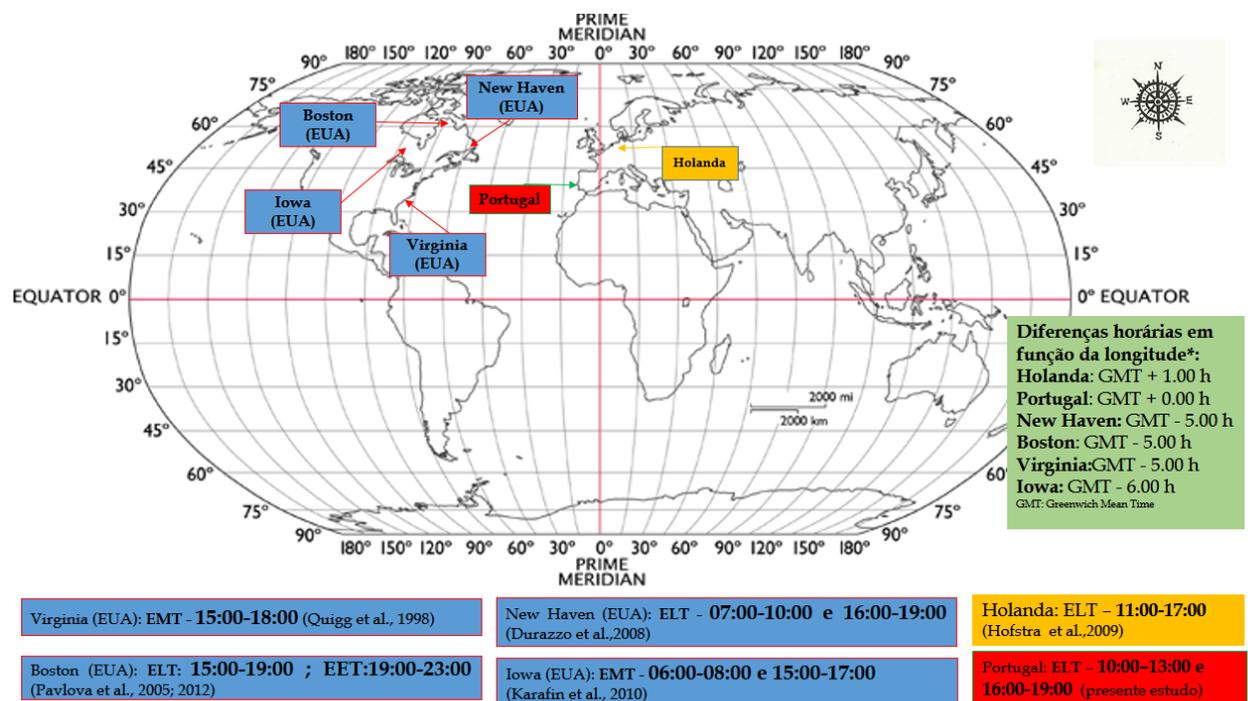


Figura 13: Representação no mapa mundo dos resultados dos estudos com monitorização eletroencefalográfica sobre com a ritmicidade circadiária de crises. \*Fonte: [www.worldtimezone.com](http://www.worldtimezone.com)

A avaliação e comparação da influência de aspetos geográficos como a latitude ou a longitude é limitada pela existência de poucos estudos sobre o tema; pelas diferenças metodológicas entre os mesmos; pelo facto dos dados terem sido colhidos em anos diferentes, e eventualmente, em estações do ano diferentes. A partir da análise dos dados da figura 13 não é possível afirmar ou negar, que fatores como a latitude, e indiretamente a duração do fotoperíodo, possam explicar as diferenças verificadas nos diferentes estudos. Em três estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), todos na mesma longitude (GMT – 05.00 h) - Boston, New Haven, e Virgínia, mas em latitudes diferentes, 60, 40, e 30 graus respetivamente, os resultados foram sobreponíveis em relação ao *timing* do pico de ocorrência de crises no período da tarde (15:00 -18-19:00 h). Entretanto, a natureza da curva foi diferente entre os estudos, com padrão unimodal em dois (Figura 12 A-D) e bimodal em um (Figura 11 A-B). O pico matinal de ocorrência de crises no presente trabalho (10:00-13:00 h) foi mais tardio do que o verificado nos dois estudos que revelaram uma curva circadiária bimodal (Figuras 11A, 11B, e 11E), ambos realizados mais a norte, nos EUA. A influência da duração do fotoperíodo poderia ser considerada como fator contribuinte para esta diferença. Fatores dependentes da latitude como a duração do fotoperíodo, da intensidade da luz, podem explicar diferenças de comportamentos biológicos em humanos (Vondrasová-Jelínková et al.,1999). Por exemplo, o polimorfismo do comprimento do gene hPer3 implicado na síndrome de atraso de fase do sono, e na definição da tendência matutina-vespertina parece ter um impacto diferente dependente da latitude onde o indivíduo se encontra (Pereira et al.,2005). Entretanto, no estudo realizado na Holanda, o pico de ocorrência de

crises foi também mais tardio (11:00-17:00 h) do que o pico verificado nos estudos realizados mais a oeste, nos EUA, e na mesma latitude. A revisão da literatura não permitiu identificar qualquer fator geográfico, e relacionado com a longitude que pudesse potencialmente explicar estas diferenças.

Outra diferença que se verifica nos estudos sobre a ocorrência circadiária de crises é a natureza da curva circadiária. Em alguns estudos, o padrão circadiário contempla apenas um único pico de crises, ou seja um padrão unimodal, enquanto que em outros, incluindo o presente estudo, revelam dois picos de crise, ou seja um padrão bimodal (Tabela 1, Figuras 11 e 12).

Os dois estudos que revelaram uma curva circadiária bimodal (Figuras 11 A, 11 B, 11 E) têm em comum o facto de terem incluído exclusivamente doentes submetidos a monitorização vídeo-EEG em contexto de programas da cirurgia da epilepsia, ambos com séries homogéneas de doentes com EM (Durazzo et al., 2008; Karafin et al., 2010). Os três restantes estudos mostraram uma curva circadiária com um único pico (Figuras 12 A-D). Tanto o estudo de Pavlova (2004) como o de Hofstra (2009) incluíram uma população mista de doentes monitorizados para fins diagnósticos/caracterização da epilepsia, como também em contexto do programa da cirurgia da epilepsia. À partida, os doentes em programa da cirurgia da epilepsia, com ELT, tem na maior parte dos casos EM (Volcy Gómez, 2004; Malmgren e Thom, 2009; Blümcke, 2009), e têm também potencialmente mais crises, e/ou crises mais graves ou incapacitantes. Não existem estudos que comparem especificamente o padrão da curva circadiária com a gravidade da ELT, mas em teoria, um amostra mais homogénea ou mais heterogénea, com doentes mais ou menos graves, poderia pela frequência de crises, ou pela diferença de suscetibilidade a crises,

explicar ou não o surgimento de um ou dois picos circadiários de crises. Hofstra (2009) por exemplo, na subanálise por características semiológicas de crises, descreveu apenas no grupo de doentes com crises focais complexas dois picos significativos de crises (12:00-14:00 h e 18:00-20:00 h), apesar da análise global ou conjunta (crises focais simples, focais complexas, focais com generalização secundária) demonstrar uma curva circadiária unimodal (Figura 12B).

No estudo de Karafin (2010), a contribuição maior para o pico de crises no período da tarde foi de mulheres e de indivíduos entre os 30-39 anos. A influência de fatores sociodemográficos (idade, sexo, etc.) e da duração e gravidade da epilepsia sobre a natureza circadiária de crises permanece por esclarecer.

O condicionamento dos horários e rotinas do sono por zeitgebers sociais poderia explicar as diferenças nos horários específicos e na natureza das curvas circadiárias identificadas em diferentes locais.

Não existem estudos específicos sobre os horários do sono na população portuguesa em geral, mas reconhece-se em estudantes a existência de uma tendência para horários de início e término do sono mais tardios em comparação com seus pares europeus (Henriques e Paiva, 2008; Rocha et al., 2011). Em hipótese, o atraso nos picos de ocorrência de crises verificado neste trabalho poderá estar associado aos hábitos de sono da sociedade portuguesa, que podem por sua vez estar relacionados com diversos zeitgebers sociais (horários de trabalho, refeições, atividade de lazer etc.).

A possível influência de fatores como o nível de ruído, interações com as rotinas do internamento (horário da alimentação dos doentes, horário da medicação, visitas de enfermagem e familiares) e o “timing” da administração dos antiepiléticos sobre a distribuição de crises ao longo do período de 24 horas deve ser considerada na interpretação do perfil circadiano de crises em doentes internados (Quigg et al., 1998; Durazzo et al., 2008; Durazzo et al., 2012). Hofstra (2009) comparou os picos de ocorrência de crises com as rotinas de cuidados de enfermagem, não tendo encontrado qualquer relação, exceto a existência de um pico insignificante de crises complexas focais em adultos (18:00-20:00 h) coincidente com o horário do jantar. Coincidentemente na realidade da Enfermaria de Neurologia do Hospital de Santa Maria, a densidade de cuidados e rotinas de enfermagem é maior no período anterior e durante os picos de ocorrência de crises (anexo 1). O internamento e o ambiente da enfermaria podem efetivamente perturbar o sono (Thomas et al., 2012). Na presença de restrição do sono, a pressão homeostática (processo S) aumenta, originando normalmente compensações do sono no período imediatamente disponível (Dijk e Czeisler., 1995; Fuller et al., 2006). Teoricamente, os “ambientes” das enfermarias poderiam causar restrição do sono ou induzir alterações na fase do sono em epiléticos suscetíveis, condicionando por exemplo sonolência matinal, ou inércia do despertar. Sabe-se que a restrição do sono reduz o limiar de crises na epilepsia do lobo temporal (Rajna e Veres., 1993). Deste modo, as características do local aonde é realizada a monitorização vídeo-EEG pode ser determinante para explicar algumas diferenças nos “timings” específicos matinais ou vespertinos dos picos de crise verificados nos diferentes estudos, mas não explica a natureza não

aleatória de ocorrência de crises, uma vez que o padrão circadiano de crises é reproduzido mesmo quando os dados clínicos e eletroencefalográficos são obtidos em doentes no domicílio (Pavlova et al., 2012).

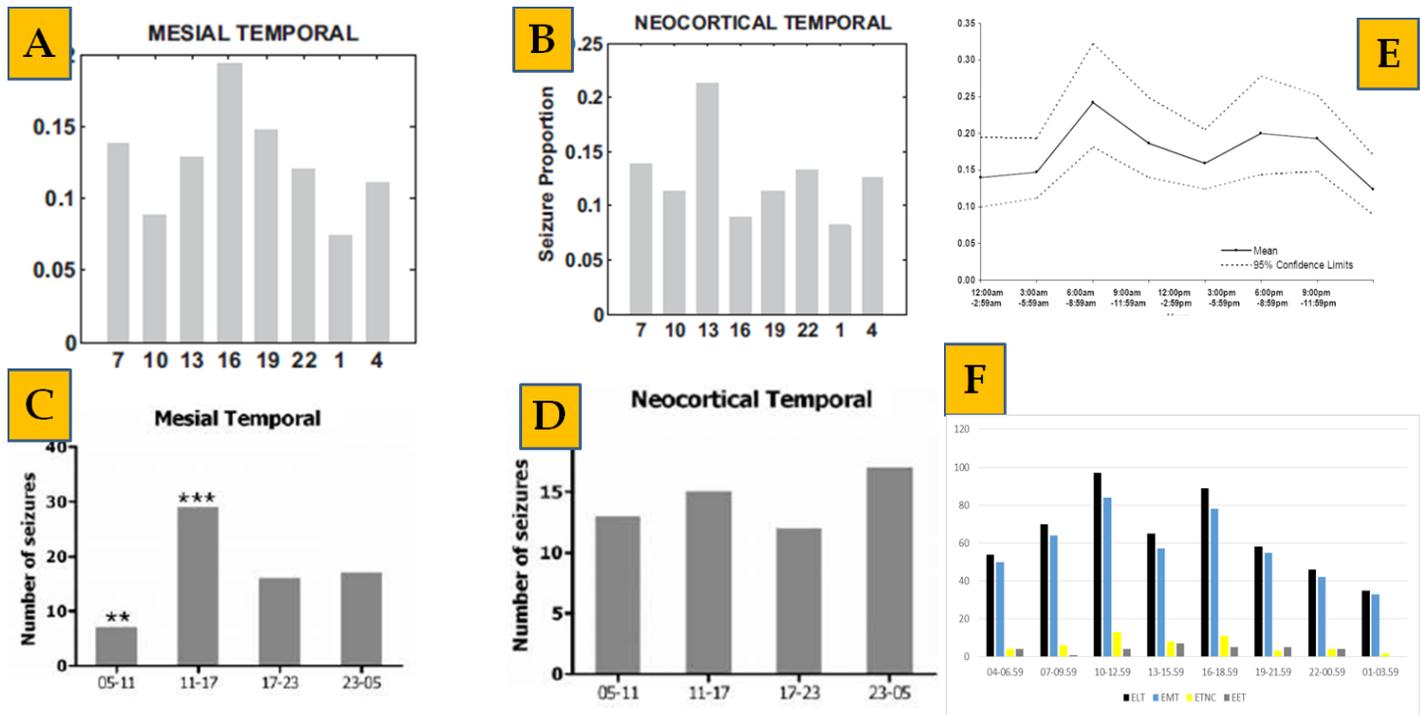
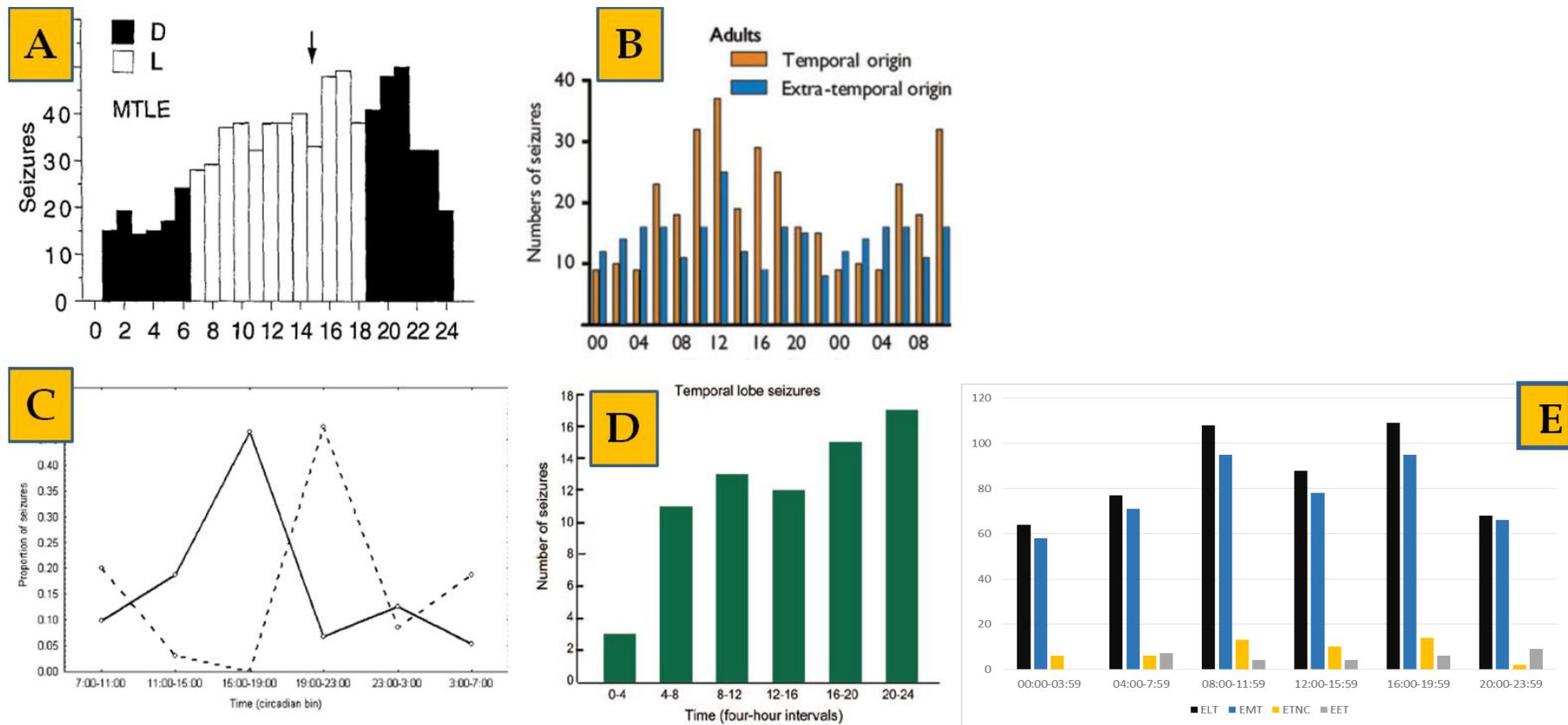


Figura 11: Padrão circadiano de crises : [A] e [B] - intervalos de 3 horas, doentes com EMT e ETNC respetivamente (adaptado de Durazzo et al., 2008); [C] e [D] - intervalos de 6 horas, doentes com EMT e ETNC (adaptado de Hofstra et al., 2009); [E] - intervalos de 3 horas, doentes com EMT (adaptado de Karafin et al., 2010) ; [F]: intervalos de 3 horas (presente estudo).



**Figura 12:** Padrão circadiário de crises de crises : [A] - intervalos de 2 horas, doentes com EMT ( adaptado de Quigg et al., 1988); [B]- intervalos de 2 horas, doentes com ELT, EET (adaptado de Hofsra et al.,2009); [C] - intervalos de 4 horas, doentes com ELT (linha sólida), doentes com EET (linha pontilhada) (adaptado de Pavlova et al., 2004); [D] - intervalos de 4 horas, doentes com ELT (adaptado de Pavlova et al.,2012); [E] intervalos de 3 horas (presente estudo).

Há ainda poucos dados sólidos que ajudem a compreender a natureza circadiana da ocorrência de crises, mas é bem possível que a mesma seja um resultado final da interação de vários fatores (Figura 14).

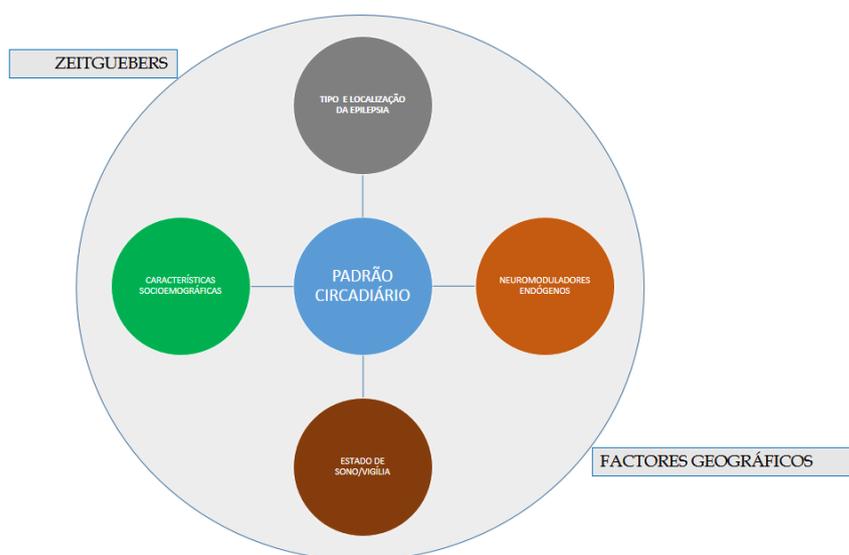


Figura 14: Representação dos possíveis fatores que contribuem para o padrão ou natureza circadiana da epilepsia

Este estudo tem algumas vantagens que importa realçar. Incluiu uma população numerosa de doentes com epilepsia do lobo temporal, 115 doentes, constituindo a maior população de doentes adultos com epilepsia do lobo temporal incluída num estudo sobre a ocorrência circadiana de crises epilépticas em adultos submetidos a monitorização vídeo-EEG. A amostra do estudo é relativamente homogénea em relação a ELT, e incluiu somente doentes cujo estudo complementar permitiu identificar a zona epileptógena estimada com confiança suficiente para inclusão como candidatos a cirurgia da epilepsia. Nesse sentido, ao se verificar em doentes já operados, que a cirurgia resultou em controlo da epilepsia, reforçou-se a robustez em relação a correta localização topográfica da zona epileptógena. A análise da distribuição de

crises por intervalos de 3 e de 4 horas permite que os dados deste estudo sejam mais facilmente comparáveis com os demais estudos publicados sobre o tema. Finalmente, o estudo teve em consideração a limitação do efeito de agregação ou “clustering” de crises, limitando por doente o máximo de 8 crises, e excluindo doentes com mais de 15 crises em qualquer período consecutivo de 6 horas.

Há limitações a ter em consideração no presente estudo. Foi realizado num centro terciário de referência, acarretando por isso, o risco de viés de representação, pelo potencial de seleção de doentes com epilepsias mais graves, e/ou com características clínicas que encerrem maior dificuldade no diagnóstico e/ou tratamento. Os dados foram obtidos a partir da análise do EEG de escalpe, o que implica um risco de subdiagnóstico de crises com origem cerebral mais profunda. Os doentes não realizaram sistematicamente PSG, pelo que o estadiamento do sono não foi incluído na análise, não se podendo avaliar assim o impacto do sono/vigília na ocorrência de crises nem caracterizar a relação das crises com o ciclo ultradiário do sono. A comparação com os resultados dos estudos sobre a ocorrência circadiana de crises está limitada por vários fatores. Os estudos foram realizados em contextos geográficos e laboratoriais diferentes e a possível influência destes fatores não está estabelecida. Os doentes incluídos nos diferentes estudos tem características demográficas e clínicas nem sempre comparáveis. Por exemplo, a idade, o género condicionam cronótipos diferentes, logo com potencial de influenciar os resultados da análise de fenómenos circadianos (Hofstra et al., 2010). A duração e gravidade da epilepsia, a natureza dos antiepiléticos usados também devem ser considerados na comparação entre os estudos

(Hofstra et al., 2009 a, Hofstra et al., 2009 b). Epilepsias de maior gravidade, com maior duração tendem a ter um padrão de distribuição de crises mais difuso e aleatório, com maior autonomia do foco epilético, bem como menor suscetibilidade a modulação pelo sono (Langdon-Down e Brain, 1929; Janz et al., 1974; Clemens et al.,2005). Finalmente, as metodologias usadas nos estudos são diferentes, com uso de intervalos arbitrariamente diferentes, métodos de registo de crises também diferentes, por exemplo monitorização intracraniana vs registo do EEG de escalpe, deteção automática de crises com revisão subsequente vs análise sem leitura automática.

## 10. CONCLUSÃO

Este estudo descreve numa amostra de doentes com crises focais em Portugal a ocorrência não aleatória de crises epiléticas. Em concreto, ficou demonstrado que em doentes monitorizados por vídeo-EEG, com epilepsia focal temporal, existe um padrão circadiário de crises bimodal, com um pico matinal e outro vespertino. Assim, o estudo acrescenta conhecimento sobre a ritmicidade circadiária de crises na epilepsia, em concreto na epilepsia do lobo temporal. Para a epilepsia com origem extra-temporal não ficou demonstrada a existência de um padrão circadiário não aleatório, o que ficou muito provavelmente a dever-se a natureza heterogénea do grupo dos doentes agrupados nesta categoria. O conhecimento proveniente de estudos sobre o ritmo circadiário de crises na epilepsia tem um potencial prático de benefício dos doentes com epilepsia (Hofstra et al., 2009a; Loddenkemper et al., 2011). A seleção apropriada do horário de administração dos antiepiléticos de modo a favorecer a coincidência dos picos de antiepiléticos com os períodos de maior ocorrência de crises é uma estratégia potencialmente eficaz, e dependente do conhecimento dos padrões circadiários de ocorrência de crises em subtipos específicos de epilepsia (Loddenkemper et al., 2011 a; Loddenkemper et al., 2011 a; Ramgopal et al., 2013). As estratégias de dessincronização de ritmos circadiários, a fototerapia tem também um potencial modificador da epilepsia, quando se identificam ritmos circadiários específicos (Loddenkemper et al., 2011 a; Loddenkemper et al., 2011 a). Estes resultados também sustentam uma estratégia de rentabilização dos resultados dos EEGs de rotina, programando-os para o horário de maior probabilidade de ocorrência de crises (Ramgopal et al., 2013; Loddenkemper et al., 2011b). É necessário aprofundar

o conhecimento acerca da suscetibilidade cíclica de ocorrência crises na epilepsia, explorando a correlação entre as diversas curvas circadianas de neuromediadores e a ocorrência de picos de crises epiléticas. O estudo de características específicas como as curvas de melatonina, cortisol, adenosina, da temperatura corporal relacionadas com o ciclo circadiano e das características da microestrutura do sono, poderá oferecer pistas importantes para a caracterização da complexa interação sono-ritmo circadiano e epilepsia.

## 11. BIBLIOGRAFIA

Aschoff J, Pohl H. Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment. *Naturwissenschaften*. 1978 Feb;65(2):80-4.

Achermann, P. and Borbely, A. A. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biol. Cybern.* 1994, 71: 115–121.

Albrecht U. Orchestration of gene expression and physiology by the circadian clock. *J. Physiol* 2006; 100:243–51.

Antle MC, Foley NC, Foley DK, Silver R. Gates and oscillators II: zeitgebers and the network model of the brain clock. *J Biol Rhythms*. 2007 Feb;22(1):14-25.

Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012 Apr 26;74(2):246-60.

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

Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure : are all drugs equal? *CNS Drugs*. 2003;17(10):719-28.

Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and Sleep. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7: 238-45.

Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):34-9.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.

Baxendale S, O'Sullivan J, Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;24:359–64.

Brigo F, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD006967.

Bentes C Relações entre o sono e a epilepsia. Congresso Nacional de Neurologia, SPN. 2012 Novembro.

Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:S54-9.

Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005:13-23.

Clemens Z, Janszky J, Clemens B, Szucs A, Halász P. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure*. 2005 Jan;14(1):52-7.

Declerck AC, Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:153–163.

Dalla Bernardina B, Sgro V, Caraballo R, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:83–96.

Dijk D-J, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-38.

Dijk DJ, Shanahan TL, Duffy JF, Ronda JM, Czeisler CA. Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol Lond* 1997;505:851–858.

de Weerd A, de Haas S, Otte A, et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia* 2004;45(11):1397–404.

Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med*. 2007 Apr;7(2):137-42.

Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, Novotny EJ, Spencer DD, Zaveri HP. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology*. 2008 Apr 8;70(15):1265-71.

Dewolfe JL, Malow B, Huguenard J, Stickgold R, Bourgeois B, Holmes GL. Sleep and epilepsy: a summary of the 2011 merritt-putnam symposium. *Epilepsy Curr*. 2013 Jan;13(1):42-9.

España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*. 2011 Jul 1;34(7):845-58.

Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:916–923.

Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006 Dec;21(6):482-93.

Griffiths GM, Fox JT. Rhythm in epilepsy. *Lancet* 1938. 2:409–416.

Gowers W. Course of epilepsy. In Gowers W (Eds) *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment*. William Wood, New York, 1985. pp. 157–164.

Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, et al. Temporal link between plasma thyrotropin levels and electroencephalographic activity in man. *Neurosci Lett*. 1995. 200:97–100.

Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, et al. A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep* 1996. 19:817– 824.

Guilding, C., Piggins, H.D. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur. J. Neurosci*. 2007 25, 3195–3216.

Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, Janigro D. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1791-802.

Guilhoto LM, Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):334-7.

Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep–wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56(11):1453–9.

Herzog ED, Schwartz WJ. A neural clockwork for encoding circadian time. *J Appl Physiol*. 2002 Jan;92(1):401-8.

Horne J, Anderson C, Platten C. Sleep extension versus nap or coffee, within the context of 'sleep debt'. *J Sleep Res.* 2008 Dec;17(4):432-6.

Henriques A, Paiva T. Caracterização do Sono dos Estudantes do Ensino Superior Politecnico. Dissertação de Tese de Mestrado. Universidade de Lisboa. 2008.

Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, van Rijen PC, Gosselaar P, van der Palen J, de Weerd AW. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study. *Epilepsy Behav.* 2009 Apr;14(4):617-21.

Hofstra WA, de Weerd AW. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Med Rev.* 2009 Dec;13(6):413-20.

Hofstra WA, Gordijn MC, van Hemert-van der Poel JC, van der Palen J, De Weerd AW. Chronotypes and subjective sleep parameters in epilepsy patients: a large questionnaire study. *Chronobiol Int.* 2010 Jul;27(6):1271-86.

Janz D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: Magnus O, Lorentz De Haas A, eds. *The epilepsies*, vol 15. Amsterdam: North Holland, 1974:457-490.

Kellaway P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia* 1985;26(Suppl):S15- S30.

Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia.* 1998;39:237-43.

Korczak AL, Martynhak BJ, Pedrazzoli M, Brito AF, Louzada FM. Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Braz J Med Biol Res.* 2008 Oct;41(10):914-9.

Karafin M, St Louis EK, Zimmerman MB, Sparks JD, Granner MA. Bimodal ultradian seizure periodicity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2010 Jul;19(6):347-51. Epub 2010 Jun 26.

Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Med.* 2010 Aug;11(7):674-85.

Langdon-Down M, Brain W. The relationship of time of day, sleep, and other factors to the incidence of epileptic seizures. *Lancet* 1929;1:1029–1032.

Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986 May;63(5):414-25.

Lee-Chiong T Jr. *Sleep Medicine Essentials.* Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ. p. 280, 2008 ISBN: 978-0-470-19566-6

Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, et al. Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(2):146–53.

Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, Gregas M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology.* 2011 Jan 11;76(2):145-53.

Martins da Silva A, Aarts JHP, Binnie CD, Laxminarayan R, Lopes da Silva FH, Meijer JWA, Nagelkerke N. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. *Electroencephalogr 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.

Martins da Silva A. *Atividade epileptiforme interictal e ritmos biológicos.* Universidade do Porto, no Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar". Tese de Doutoramento. 1986.

Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasmaconcentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 1994;90:73–77.

Murphy P, Campbell S. Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:2-16

Miller MT, Vaughn BV, Messenheimer JA, et al. Subjective sleep quality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996;36(Suppl 4):43.

Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology* 1997;48(5):1389–94.

Malow BA, Kushwaha R, Lin X, et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:20–26.

Malow BA, Lin XH, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1309–1316.

Malow BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1371-4.

Malow BA. Sleep deprivation and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2004 Sep-Oct;4(5):193-5.

Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001, Mar;18(2):106-27.

Manford M. Assessment and investigation of possible epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jun;70 Suppl 2:II3-8.

Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002; 25 : 899-904.

Jones, B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*, 2005. 26:578-586.

Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Uberos-Fernandez J, Moreno-Madrid F, Acuna-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*.2007;38:122–5.

Matos G, Andersen ML, do Valle AC, Tufik S. The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models. *J Neurol Sci*. 2010 Aug 15;295(1-2):1-7. Jun 8.

Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*. 2010 Aug;90(3):171-7.

Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:19-33.

Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm*. 1987;70:117–24.

Niedermeyer E. Primary (idiopathic) generalized epilepsy and underlying mechanisms. *Clinical Electroencephalography* 1996;27:1–21.

Popoviciu L, Roman V, Bagathai I, Tudosie-Goria M, Delast-Popoviciu D. Clinical, polysomnographic and computerized electroencephalographic research in temporal lobe epilepsies. *Rom J Neurol Psychiatry*. 1993 Jan-Mar;31(1):29-37.

Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994 Mar-Apr;35(2):285-96.

Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy: a clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122:1017-1031.

Pace-Schott E, Hobson J. The Neurobiology of Sleep: Genetics, Cellular Physiology and Subcortical Networks. *Nature Reviews*. 2002 Aug;3:591-605.

Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:44–49

Pavlova MK, Woo Lee J, Yilmaz F, Dworetzky BA. Diurnal pattern of seizures outside the hospital: is there a time of circadian vulnerability? *Neurology*. 2012 May 8;78(19):1488-92

Paech GM, Ferguson SA, Sargent C, Kennaway DJ, Roach GD. The relative contributions of the homeostatic and circadian processes to sleep regulation under conditions of severe sleep restriction. *Sleep*. 2012 Jul 1;35(7):941-8.

Paiva T, Penzel T. Centro de Medicina do Sono. Manual Prático. Lidel Ed. 1ª Edição. 2011. ISBN 978-972-757-719-4.

Quigg M, Straume M, Menaker M, et al. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43(6):748–55.

Quigg M, Straume M, Smith T, et al. Seizures induce phase shifts of rat circadian rhythms. *Brain Res* 2001;913(2):165–9.

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

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):429-38.

Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):91-103.

Rocha D, Jesus A, Oliveira R, Sepp A. Hábitos de sono e performance académica: Estudo comparativo entre Estónia e Portugal. 2011. Cartaz. [Repositório Científico do Instituto Politécnico de Lisboa.](#)

Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013 Jul 31;7:115.

Ramgopal S, Thome-Souza S, Loddenkemper T. Chronopharmacology of anti-convulsive therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):339.

Sammaritano 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.

Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):367-78.

Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, et al. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68(6):1023Y1042.

Saper CB. The neurobiology of sleep. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013 Feb;19:1

Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsia* 1991;2:73–81.

Thom M. Recent advances in the neuropathology of focal lesions in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2004 Nov;4(6):973-84.

Thomas KP, Salas RE, Gamaldo C, Chik Y, Huffman L, Rasquinha R, Hoesch RE. Sleep rounds: a multidisciplinary approach to optimize sleep quality and satisfaction in hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012 Jul-Aug;7(6):508-12.

Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012 Dec;8(4):243-50.

Sperling MR, Pritchard PB, Engel J, Daniel C, Sagel J. Prolactin in partial epilepsy: an indicator of limbic seizures. *Ann Neurol* 1986;20:716–722.

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

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.

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

Sonka K, Juklichova M, Pretl M, et al. Seizures in sleep apnea patients: Occurrence and time distribution. *Sb Lekarsky* 2000;1(3):229–32.

Van Dongen HP, Dinges DF. Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep-wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *J Sleep Res*. 2003 Sep;12(3):181-7.

Volcy Gómez M. Mesial temporal lobe epilepsy: its physiopathology, clinical characteristics, treatment and prognosis]. *Rev Neurol*. 2004 Apr 1-15;38(7):663-7.

Van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev.* 2011 Dec;15(6):357-68.

Yalyn O, Arman F, Erdogan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2006;8:542–6.

Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents: translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990; 34:185–198.

Wright KP, Lowry CA, Lebourgeois MK. Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Front Mol Neurosci.* 2012;5:50.

Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2007 Feb;11(1):59-70.

Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy - A clinical and polysomnography study. *Seizure* 2012 May 24.

ANEXO 1 : Rotinas de cuidados de enfermagem na enfermaria do Hospital de Santa Maria

	Horário (hh.mm)										
	08:00- 9:59	10:00- 11.59	12:00- 13.59	14:00- 15.59	16:00- 17.59	18:00-19- 59	20:00- 21.59	22:00-23.59	00:00- 01.59	02:00- 06.59	06:00- 07.59
Refeições	X		X (13:00)		X (16:30)	X (19:00)		X (22:00)			
Higiene		X									
Visitas			X (13:00)	X	X	X					
Avaliação do equipamento											
Sinais Vitais											
Terapêutica/Registos de enfermagem*	X		X			X (19:00)					
Passagem de turno	X			X				X			

\*Ajustável às necessidades do doente

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Teresa Paiva, pelo exemplo de rigor científico, e pela forma entusiasmante com que sempre transmitiu os fundamentos da ciência do sono, que se revelaram imprescindíveis à realização deste trabalho.

À Dra. Carla Bentes, que me acolheu no laboratório do Sono e EEG, pela confiança que em mim depositou, estando presente em todas as fases deste trabalho, incentivando e disponibilizando o seu tempo e conhecimento.

Aos elementos do laboratório do Sono e Eletroencefalografia, Dra. Rita Peralta, as técnicas de neurofisiologia (Rosa Santos, Lígia Ferreira e Joana Espírito Santo), e administrativa Benvinda Ribeiro, que estiveram sempre disponíveis em colaborar para o sucesso deste trabalho.

À Dra. Ana Catarina Santos pelo apoio na análise estatística.

À minha família, em particular ao meu núcleo duro, Isa, Luezi e Ilundi, pelo tempo que a privei para a realização deste trabalho

