

Avaliação da arquitetura do sono em crianças com epilepsia refratária

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

Faculdade de Medicina – HSL-PUCRS

RESUMO

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

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

ABSTRACT

Evaluation of sleep architecture in children with refractory epilepsy

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

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

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

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

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

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

INTRODUÇÃO

EPILEPSIA NA INFÂNCIA

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

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

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

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

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

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

FISIOPATOLOGIA E DEFINIÇÕES: SONO E EPILEPSIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MACROESTRUTURA DO SONO EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA

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

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

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

MICROESTRUTURA DO SONO E EPILEPSIAS

Uma vez que o sono NREM tenha iniciado, a partir da combinação de fatores homeostáticos e circadianos, ocorre a inibição progressiva do sistema despertar-vigília acompanhada pela fragmentação do ritmo alfa. A progressão para atividades mais lentas leva ao aumento dos ritmos oscilatórios, como as oscilações lentas (<1Hz) e que são a base para o surgimento das ondas lentas (1-4Hz) do sono NREM profundo. Os complexos K e as ondas delta hipersincronizadas são as manifestações eletroencefalográficas mais relevantes do ritmo lento.⁴⁰ O complexo K é considerado uma expressão elementar de despertar durante o sono, representando um marcador do sono NREM, principalmente do estágio 2. O sono NREM, porém, é também caracterizado por outras oscilações com menos de 1 Hz e estudos demonstraram que a medida que mais ondas deltas aparecem no EEG sinalizando o início do estágio 4, oscilações mais lentas (0.05 Hz) se sobrepõem às oscilações regulares.³⁸ Estas oscilações muito lentas são conhecidas como padrão cíclico alternante, cuja sigla em inglês é CAP (*cyclic alternating pattern*).^{40,44} O CAP é um fenômeno eletroencefalográfico organizado em seqüências que ocupam uma grande porção do sono NREM e são constituídas por padrões transitórios e repetitivos com duração de 8-15 segundos (fase A), separados por intervalos de 15-20 segundos (fase B) acompanhados por um nível intermediário de repouso (NCAP). A fase A é considerada excitatória ou de promoção, enquanto a fase B é identificada como inibitória e durante o CAP os ritmos intercalam-se entre uma fase e outra³⁸ com cada condição exercendo uma influência moduladora específica sobre os eventos epiléticos ocorridos durante o sono NREM.^{45,46}

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

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

EPILEPSIA DESENVOLVIMENTAL E SONO

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

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

A polimicrogiria constitui um grupo de doenças com uma característica comum: a presença de córtex irregular devido a giro pequeno e supranumerário com laminação anormal. Mais de 87% dos pacientes com polimicrogiria apresentam epilepsia^{56,57} e assim como na displasia cortical, a polimicrogiria parece possuir um mecanismo de epileptogenicidade intrínseca.⁵⁷

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

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

SONO, EPILEPSIA E ALTERAÇÕES COGNITIVAS

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

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

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

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

Mesmo nas condições consideradas benignas, como a epilepsia benigna com descargas centro-temporais, as descargas interictais também apresentam um efeito significativo na cognição^{35,37,69} e a partir disso, é razoável supor que se descargas isoladas são capazes de induzir a um prejuízo cognitivo, descargas generalizadas, persistentes ou crises de difícil controle possam ter um efeito ainda maior sobre o processo de aprendizado e cognição. Acredita-se que tanto a localização do evento inicial quanto às áreas de propagação possam determinar as alterações comportamentais que irão ocorrer.⁶⁵

CONCLUSÕES

Embora o papel do sono na hipersincronização e a crescente preocupação na geração de crises sejam conhecidos, o grau no qual o sono pode facilitar ou induzir a um fenômeno epileptogênico, nas epilepsias lesionais, permanece indefinido. Além disso, pelo fato da arquitetura do sono estar frequentemente alterada nos pacientes com epilepsia é possível que tais alterações possam ser, por um lado, mais graves em tipos particulares de epilepsias lesionais e, por outro lado, ser particularmente prejudiciais em termos de impacto cognitivo e comportamental para crianças e adolescentes com tipos específicos de lesões epileptogênicas.^{16,25,64,67}

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

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

REFERÊNCIAS

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

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

Endereço para correspondência:
 Alessandra Marques Pereira
 Serviço de Neurologia HSL-PUCRS
 Av. Ipiranga, 6690, sala 220
 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 Fone/Fax: (51) 3339-4936
 E-mail: ampereirabr@yahoo.com.br