

Relação da epilepsia com a síndrome de apneia obstrutiva do sono: revisão

Monique Venturi*, André Valois**, Igor Monteiro Pontes**, Marleide da Mota Gomes***

Instituto de Neurologia da UFRJ

RESUMO

Objetivos: Avaliar principalmente a relação entre síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e crises epilépticas (CE). **Métodos:** Pesquisa no Pubmed com publicações de 2000 até 23.11.2009 a partir dos descritores "Sleep Apnea, Obstructive" [Mesh Major Topic] e epilepsy[title/abstract]. Acrescentado também artigo referente à Classificação Internacional de Transtornos do Sono-2005. **Resultados:** Obtidos 19 artigos (um em alemão, excluído) sendo 1 artigo de revisão, 2 editoriais, 5 relatos de caso, 1 série de casos, 4 transversais, 1 ensaio clínico piloto, 2 longitudinais experimentais sem controle, 1 longitudinal/avaliação polissonográfica em dois momentos, 1 de acurácia. **Conclusão:** A SAOS é subnotificada na população epiléptica farmacorresistente e nos pacientes com sonolência excessiva diurna (pode ser consequência da SAOS) bem como nos que serão submetidos a estimulação do nervo vago (pode exacerbar SAOS em pacientes com SAOS pré-existente) para fim de controle de CE. Os dados dessa revisão levantam a hipótese da relação importante entre SAOS e CE, pois alguns estudos sugerem a relação mútua entre os dois fatores, apesar de não haver significância estatística. Existe uma relação inversa em um relato de caso de lobectomia frontal esquerda com resolução de CE e da apneia, levando a sugestão de que descargas epilépticas interictais extensas bem como a CE em si não pudessem alterar o controle das vias aéreas superiores. A revisão estabelece também a necessidade da realização de novos estudos com análise multivariada e, idealmente, prospectivos e com controles, com amostra maior, observacionais ou de intervenção, com *continuous positive airway pressure* (CPAP) para a conclusão mais fundamentada metodologicamente.

Unitermos: Apneia obstrutiva do sono, epilepsia, sonolência excessiva diurna.

ABSTRACT

The relation between epilepsy and obstructive sleep apnea syndrome: Review

Objectives: Mainly to evaluate the relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and seizure. **Methods:** Search in the Pubmed from 2000 up to November 11, 2009, using the terms "Sleep Apnea, Obstructive" [Mesh Major Topic] and epilepsy [title/abstract]. Included too the International Classification of Sleep Disorders- 2005. **Results:** It was obtained 19 articles (one in German, excluded) being 1 review, 2 editorials, 5 case reports, 1 case series, 4 cross-sectional, 1 clinical pilot study, 2 longitudinal experimental without control, 1 longitudinal study with two polysomnographic estimations, 1 accuracy. **Conclusion:** The OSA is underreported in the pharmaco-resistant epilepsy population and in daily excessive sleepiness patients (that can be consequence of the OSA) such as in that who will be submitted to the vagus nerve stimulation (may enhance OSA in patients with preexisting OSA) with the aim of seizure control. The data of this review raises the hypothesis that there is a important relationship between OSA and seizure, because some studies suggest the mutual relationship between the two factors in spite of not being statistically significant. In other hand, in a case report was hypothesized that the pathophysiology of OSA in patients with epilepsy may be impacted by frequent, extensive interictal epileptiform discharges or seizures altering upper airway control during sleep. This review also establishes the need of carrying out new studies with multivariate analysis and, ideally, prospective and with controls, with bigger sample size (observational/with intervention such as with CPAP) to define the studied relationship in better methodological basis.

Keywords: Epilepsy, obstructive sleep apnea and excessive daytime sleepiness.

* Aluna do estágio probatório da Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

** Aluno do Programa de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

*** Professora associada da Faculdade de Medicina, Instituto de Neurologia da UFRJ.

Received Jan 08, 2010; accepted Feb. 05, 2010.

Há relatos de prevalência significativa de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) em pacientes com epilepsia^{1,2}, apesar de suas taxas serem bem variáveis. Höllinger et al. (2006)¹, apresentam uma revisão sobre a prevalência de SAOS em pacientes com epilepsia (PCE): 5 a 63%, sendo as mais altas naqueles com epilepsia farmacorresistente ou encaminhados a centro de Estudo do Sono, e as mais baixas, em amostras não selecionadas. Há também a particularidade dessa prevalência aumentar com a idade^{1,3}. De acordo com a Classificação Internacional de Transtornos do Sono (2005) (CITS-2005) da American Academy of Sleep Disorders (AASM), apud Downey et al. (2009)⁴, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada por episódios repetitivos de apneia completa ou parcial (hipopnéia) por obstrução das vias aéreas superiores que ocorre durante o sono. Por definição, eventos apneicos ou hipopneicos duram no mínimo 10 segundos. Para caracterizar a SAOS, pelo menos 5 episódios de apneia devem ocorrer por hora de sono em associação a sintomas clínicos ou pelo menos 15 episódios de apneia por hora com ou sem sintomas clínicos. Segundo Chihorek et al. (2007)³, a SAOS é considerada uma das principais causas de sonolência excessiva diurna (SED), costuma aumentar sua incidência com a idade, além de estar relacionada com hipertensão arterial sistêmica, trombose, doenças cardiovasculares e degenerativas não especificadas além de neoplasias. Ainda de acordo com o mesmo autor, a SAOS costuma ser subdiagnosticada em 24% dos homens e 9%

das mulheres de meia idade (30 a 60 anos) considerando-se a população adulta em geral, além disso, essa percentagem sobe para 20% das mulheres e 28% dos homens quando se analisa população geral de maiores de 65 anos. Foi visto que esse transtorno do sono (TS) superficializa o mesmo, o que pode facilitar as crises epiléticas (CE). O conhecimento da fisiologia do sono e da vigília permitiu a classificação de vários TS, como os transtornos respiratórios do sono. Dentre eles nos interessa particularmente a SAOS e a sua eventual relação com as CE estudada através de revisão bibliográfica, a partir do Pubmed e descritores bem definidos.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica se baseou na busca de artigos no Pubmed a partir dos descritores “Sleep Apnea, Obstructive” [Mesh Major Topic] e epilepsy[title/abstract] publicados a partir do ano de 2000 até 23.11.2009. Foram recuperados 19 artigos, mas excluído um redigido em alemão^{1,3,5-19}. Outro artigo, o de Downey et al. (2009)⁴, foi incluído por apresentar conceituações da AASM sobre a CITS-2005.

RESULTADOS

Como ilustrado na Tabela 1, foram incluídos 18 trabalhos sendo: 5 relatos de caso, 1 série de casos, 4 estudos transversais, 1 artigo de revisão, 1 ensaio clínico, 2 editoriais, 1 longitudinal/avaliação polissonográfica em dois momentos, 1 de acurácia, 2 longitudinais experimentais sem controle.

Tabela 1. Estudos sobre apneia do sono em pacientes com epilepsia.

(continua)

Autor, local	Desenho / N	Conceituação de SAOS (índices usados)	Conclusões
Ebben R. et al. (2008) ⁵ , New York	Relato de caso / 1	IAH ponto de corte – não mencionado	Deve-se realizar a PSG antes da Estimulação do nervo vago (ENV) a fim de identificar pacientes com SAOS e evitar o seu agravamento.
Selwa L. et al. (2008) ⁶ , Michigan	Estudo longitudinal observacional / 40 Avaliação PSG em dois momentos.	IAH \geq 5/h.	Os parâmetros respiratórios não costumam variar muito entre duas PSG seguidas, logo só é necessário um exame para diagnosticar SAOS em PCE sintomática.
Malow et al. (2008) ⁷ , Nashville	Ensaio clínico piloto / 35	PSG – IAH \geq 5/h.	Sugere estudo maior para confirmar sua hipótese de que o tratamento da SAOS em pacientes com epilepsias melhora o controle das CE.
Foldvary-Schaefer et al. (2008) ⁸ , Cleveland	Relato de caso / 1	IAH corte – não mencionado	Descargas interictais e CE afetam controle das vias aéreas superiores em pacientes vulneráveis favorecendo a SAOS. Relação inversa: CE vs SAOS.
Miano S et al. (2008) ⁹ , Roma	Relato de caso / 1	IAH corte – não mencionado	A terapia com CPAP pode instabilizar o sono NREM o que seria um ponto de gatilho para CE noturnas do lobo frontal.
Chihorek et al. (2007) ³ , Nashville	Transversal / 21 (adultos 58 anos – DP 9,7)	IAH \geq 5/h.	SAOS está associada com exacerbação de CE em pacientes adultos com epilepsia e seu tratamento pode significar controle significativo das CE
Benbadis R. et al. (2007) ¹⁰ , Flórida	Editorial	–	Correção da SAOS pode implicar em controle das CE.
Nechay A et al. (2006) ¹¹ , Kiev	Relato de caso / 1	–	Criança com síndrome de Cornéia de Lange e CE hipóxicas que diminuíram pós- aspiração de vias aéreas superiores, o que sugere a necessidade de se procurar causas secundárias para as CE atribuídas a malformações cerebrais.

Tabela 1. Estudos sobre apneia do sono em pacientes com epilepsia.

(conclusão)

Autor, local	Desenho / N	Conceituação de SAOS (índices usados)	Conclusões
Höllinger P et al. (2006) ¹ , Zürich	Longitudinal experimental, sem controle / 29 (boa aderência ao CPAP, apenas 12/23)	IAH \geq 10/h	Importância do diagnóstico e tratamento de SAOS em epilepsias refratárias : ↓ CE, 4/12.
Becker et al. (2003) ¹² , Flórida	Transversal / 28 crianças: 14 com epilepsia e 14 controles	Questionário. IAH \geq 10/h	Problemas neurocomportamentais em crianças com epilepsia podem ser em parte atribuídos a transtornos do sono subdiagnosticados.
Weatherwax et al. (2003) ¹³ , Michigan	Estudo de acurácia / 125	IAH \geq 5/h	O SA-SDQ (<i>Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire</i>) é um instrumento acurado de triagem para SAOS em pessoas com epilepsia. Sugere-se a adoção de pontos de corte: 29 para homens e 26 para mulheres. Na população não epiléptica o ponto de corte para homens é de 36 (sensibilidade, 75%; especificidade, 65%), e mulheres, 32 (sensibilidade, 80%; especificidade, 67%).
Malow et al. (2003) ¹⁴ , Michigan	Estudo longitudinal experimental sem controle – CPAP / 9	Questionários IAH Adultos: IAH \geq 10/h, Crianças: IA \geq 10/h ou IDO de 4% > 1, 5/h	Tratamento de SAOS em PCE pode melhorar CE. Uso CPAP: 3/6 adultos; 1/3 crianças. Os quatro tiveram ao menos 45% redução das CE.
Foldvary-Schaefer et al. (2003) ¹⁵ , Cleveland	Editorial	–	Valorizar as queixas do sono são importantes para a avaliação e tratamento adequado nas pessoas com epilepsia farmacorresistentes
Vaughn et al. (2003) ¹⁶ , North Carolina	Revisão	–	A qualidade de vida e controle das CE em PCE pode ser otimizada com o tratamento correto da SAOS. A SAOS pode coexistir com a epilepsia e potencialmente exacerbar-se mutuamente.
Manni et al. (2003) ¹⁷ , Pádua	Transversal / 29	IAH: 5-15, brando; 16-30, moderado; > 30, grave.	A população epiléptica e não epiléptica apresenta mesmos fatores de risco para SAOS. As PCE e SAOS eram mais velhos de maior peso corporal, mais frequentemente homens e sonolentos.
Larner AJ et al. (2003) ¹⁸ , Londres	Série de casos / 4	IAH / IDR: 10-20, apneia leve; 20-50 moderada; e maior que 50, severa. IDO \geq 4%/h, se IDO \geq 5/h configura-se distúrbio respiratório existente.	Pacientes com SAOS devem ser bem conduzidos clinicamente. Os 4 relatados tiveram episódios de perda de consciência, AVC, SED, cefaléia matinal e declínio cognitivo.
Malow et al. (2000) ² , Michigan	Transversal / 39	Questionários. IDR \geq 5/h	A SAOS costuma ser subdiagnosticada em PCE mais velhos, homens e com CE noturnas. Não avaliada redução CE com CPAP.
Takhar et al. (2000) ¹⁹ , Londres	Relato de caso / 1	–	Avaliar na hipersônia inexplicada causas comuns tratáveis e comorbidades subdiagnosticadas, tais como uso de politerapia, drogas depressoras do sistema nervoso, obesidade e SAOS.

Siglas: crise epiléptica (CE); *continuous positive airway pressure* (CPAP); desvio padrão (DP); índice de apnéia (IA); índice de apnéia-hipopnéia (IAH); índice de dessaturação de oxigênio (IDO); índice de distúrbios respiratórios (IDR); *non-rapid eye movement* (NREM); sonolência excessiva diurna (SED); pessoa com epilepsia (PCE); polissonografia (PSG); síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Todos artigos versam sobre SAOS e epilepsia. Takhar et al. (2000)¹⁹, lembra também que a SAOS pode estar presente em uma série de pacientes neurológicos como comorbidade ou diagnóstico falso-negativo. Dois estudos abordam mais especificamente uma questão diagnóstica, não causal^{6,13}. Verifica-se relação importante entre SED e SAOS com refratariedade das CE. A SAOS normalmente é subdiagnosticada em pacientes do sexo masculino e mais velhos com epilepsia e com CE noturnas¹. Além disso, muitas vezes a SAOS não é considerada como um possível fator da cadeia causal de algumas doenças

como demência, AVC e epilepsia¹⁸. Malow et al. (2008)⁷, construíram um estudo randomizado duplo cego piloto com uma amostra populacional constituída por pacientes com CE refratárias e SAOS caracterizada pela polissonografia (PSG): 35 pacientes (22, com a intervenção, e outra de 13 com a falsa intervenção) que foram acompanhados por um período de 10 semanas. O resultado encontrado foi a de redução significativa do Índice de apneia-hipopneia (IAH) observado com uso do CPAP terapêutico: 50% das crises em 28% dos pacientes do grupo terapêutico versus 15% do grupo placebo. No entanto, esse resultado não foi

estatisticamente significante ($p=0,40$). O estudo poderia estar incorrendo em erro do tipo beta, conseqüentemente os autores aconselham a construção de estudos maiores envolvendo PCE com SAOS, o que pode estabelecer melhor a importância dessa intervenção na população estudada: 150 pacientes para cada grupo. Ressaltamos que se o *follow-up* for maior esse cálculo tende a diminuir, mas em compensação, o estudo tenderá também a ser mais complexo e difícil de ser conduzido, principalmente por necessitar da aderência ao uso do CPAP. Em um relato de caso de lobectomia frontal esquerda com resolução de CE e da apneia, foi aventada a hipótese de que descargas epilépticas interictais extensas bem como a CE em si no sono pudessem facilitar a SAOS⁸. Em uma relação comparativa de um estudo transversal, constatou-se que pacientes com e sem epilepsia possuem os mesmos fatores de risco para SAOS¹⁷. Deve-se considerar que a hipersonia inexplicada possui causas comuns tratáveis e comorbidades subdiagnosticadas, como por exemplo, o uso de politerapia, drogas depressoras do sistema nervoso, obesidade e a SAOS¹⁹. Observa-se também a importância da realização da PSG em certos grupos de pacientes como nos portadores de SED, bem como naqueles que serão submetidos a Estimulação no Nervo Vago (ENV), isto porque parte-se do princípio de que nestes últimos, a ENV pode exacerbar o quadro de apneia em pacientes já portadores de SAOS⁵. A ressaltar que Lerner et al. (2003)¹⁸, usam também o índice de dessaturação de oxigênio – IDO constando como anormal o decréscimo de saturação de oxigênio de $\geq 4\%/h$ de sono para avaliar a SAOS.

DISCUSSÃO

A maioria dos artigos revisados refere a SAOS como uma possível causa de refratariedade de CE, assim como alguns trabalhos sugerem controle de CE refratárias em pacientes com o referido transtorno ao utilizarem CPAP^{1-3,7,14}. Existe somente um trabalho que sugere uma relação inversa, ou seja, que CE e descargas interictais afetam controle da via aérea superior em pacientes predispostos levando a SAOS⁸. Há ainda outro estudo tipo relato de caso sobre a ocorrência de CE do lobo frontal em criança com SAOS prévia ao utilizar o CPAP⁹. É importante ressaltar que PCE e controles não apresentaram diferença significativa com relação aos fatores de risco para a síndrome em destaque¹⁷. Muitos artigos não revelam o conceito de SAOS e adotam pontos de corte diferentes para classificação da mesma e conseqüente inclusão de participantes na pesquisa (IAH variando de 5 a 10). Encontra-se ainda uma falha no reconhecimento dessa síndrome, principalmente em homens, mais velhos e com CE noturnas, o que sugere a necessidade uma melhor avaliação quanto à indicação da PSG². Além disso, comumente a SAOS é negligenciada até como fator causal contribuinte frente a doenças como

narcolepsia, cefaléia, epilepsia e AVC ocasionando erros diagnósticos sobre etiologia, principalmente em obesos de meia idade e em pacientes envolvidos em acidentes automobilísticos ainda inexplicados¹⁸. É necessária investigação com PSG em PCE com história de SED, bem como em PCE que serão submetidos à ENV para fins de controle de CE, já que um estudo descreve a ocorrência da SAOS como complicação da ENV para fins de tratamento de epilepsia refratária⁵. Além disso, o transtorno respiratório do sono em questão pode ser uma das causas tratáveis de hipersonia inexplicada. Finalmente, apesar da existência de uma limitação metodológica dos estudos, há indícios favoráveis de que a SAOS está presente em alguns casos de pacientes com CE refratárias e o uso do CPAP está indicado, melhorando a SAOS e diminuindo inclusive o número de CE em alguns casos. Apesar da existência de uma limitação metodológica encontrou-se uma relação importante entre a SAOS e CE refratárias, assim como melhora da SAOS e conseqüentemente das CE com uso do CPAP. A questão diagnóstica da SAOS em pacientes com epilepsia merece uma abordagem mais pormenorizada.

CONCLUSÃO

Conclui-se que há sugestões de relação relevante entre SAOS e CE assim como o benefício do uso de CPAP em determinados casos. No entanto, necessita-se de uma avaliação mais precisa entre estas variáveis, SAOS e CE, além de outros fatores intervenientes (idade, sexo, índice de massa corporal, tipo de CE, frequência das CE, SED, p.ex.). Os estudos *a posteriori* deveriam também abarcar uma análise multivariada e não apenas univariada com base em estudos longitudinais metodologicamente consistentes, tipo coorte (observacional em relação à ação da SAOS vs CE) ou ensaio clínico com o uso do CPAP em determinados grupos de PCE e tendo como efeito clínico a ser estudado a frequência das CE. Há de se ressaltar a dificuldade do ensaio clínico que envolveria idealmente o uso prolongado de CPAP, e as implicações de aderência na aplicação do recurso terapêutico, para avaliar o efeito redução de CE. As avaliações dos transtornos respiratórios sono-relacionados também devem ter maior uniformidade. O objetivo desses novos ensaio clínico seria o estabelecimento da melhor conduta/tratamento para cada caso a ser abordado. Independentemente da repercussão positiva nas CE, o controle da SAOS se faz imperioso para a redução de eventos cardiovasculares, SED e repercussões deletérias na memória e atenção.

REFERÊNCIAS

1. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol* 2006;55(2):74-9.
2. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55(7):1002-7.

3. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*. 2007;69(19):1823-7.
4. Downey R, Gold PM, Wickramasinghe H. Obstructive Sleep Apnea. Updated: Jul 30, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/295807-print>. [Obtido em: 14 dez. 2009].
5. Ebben MR, Sethi NK, Conte M, Pollak CP, Labar D. Vagus nerve stimulation, sleep apnea, and CPAP titration. *J Clin Sleep Med* 2008;4(5):471-3.
6. Selwa LM, Marzec ML, Chervin RD, Weatherwax KJ, Vaughn BV, Foldvary-Schaefer N, Wang L, Song Y, Malow BA. Sleep staging and respiratory events in refractory epilepsy patients: Is there a first night effect? *Epilepsia*. 2008;49(12):2063-8.
7. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, Selwa LM, Chervin RD, Weatherwax KJ, Wang L, Song Y. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. *Neurology* 2008;71(8):572-7.
8. Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(8):1457-9.
9. Miano S, Pelliccia A, Evangelisti M, Pagani J, Villa MP. Role of continuous positive airway pressure therapy on the pathogenesis of sleep-related frontal lobe epilepsy in a child with obstructive sleep apnea syndrome. *J Child Neurol* 23(1):124-8.
10. Benbadis SR, Liu L. CPAP: a treatment for epilepsy? *Neurology* 2007;69(19):1814-5.
11. Nechay A, Smulska N, Chepiga L. Anoxic-epileptic seizures in Cornelia de Lange syndrome: case report of epileptic seizures induced by obstructive apnea. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(3):142-4.
12. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):651-8.
13. Weatherwax KJ, Wang L, Song Y. Obstructive sleep apnea in epilepsy patients: the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) is a useful screening instrument for obstructive sleep apnea in a disease-specific population. *Sleep Med* 2003;4(6):517-21.
14. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, Hoban TF, Marzec ML, Martin C, Binns LA. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003;4(6):509-15.
15. Foldvary-Schaefer N. Obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: does treatment affect seizure control? *Sleep Med* 2003;4(6):483-4.
16. Vaughn BV, D'Cruz OF. Obstructive sleep apnea in epilepsy. *Clin Chest Med* 2003;24(2):239-48.
17. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003;44(6):836-40.
18. Larner AJ. Obstructive sleep apnoea syndrome presenting in a neurology outpatient clinic. *Int J Clin Pract* 2003;57(2):150-2.
19. Takhar J, Bishop J. Influence of chronic barbiturate administration on sleep apnea after hypersomnia presentation: case study. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(4):321-4.

Endereço para correspondência:

Marleide da Mota Gomes
Instituto de Neurologia da UFRJ
Programa de Epilepsia
Av. Venceslau Braz, 95 – Botafogo
CEP 22290-140, Rio de Janeiro, RJ, Brasil