



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ESTUDO DO SONO E DE SEUS DISTÚRBIOS EM PACIENTES
COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

CLÁUDIA ÂNGELA VILELA DE ALMEIDA

Recife
2003

ESTUDO DO SONO E DE SEUS DISTÚRBIOS EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

Cláudia Ângela Vilela de Almeida

Tese apresentada ao curso de Doutorado de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Biológicas, área de concentração em Fisiologia, Farmacologia e Química Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Recife
2003

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao grande pesquisador e amigo Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença pelo carinho e orientação nesta tese, de quem espero herdar a paixão pela pesquisa.

Homenagem especial ao Dr. Salustiano Gomes Lins, respeitado epileptologista e neuropsiquiatra, um dos pioneiros da Neurofisiologia Clínica Brasileira e que montou o primeiro laboratório para avaliação clínica do sono no Brasil, pelo respeito e carinho para com os pacientes epiléticos e deprimidos, nas mãos de quem um simples traçado de EEG ganha vida, sem o qual seria impossível a realização deste trabalho.

Homenagem especial ao amigo Prof. Dr. Wilsom Farias da Silva, Professor Titular da disciplina de Neurologia e Psiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, um dos maiores pesquisadores brasileiros na área de cefaléias, pelo carinho e ensinamentos desde a época da residência médica.

Ao grande amigo e Neurofisiologista clínico Prof. Dr. Otávio Gomes Lins pelo carinho, apoio e ajuda indispensável recebida durante a realização deste trabalho.

A Dra Sílvia Laurentino, aos médicos residentes da neurologia e aos funcionários do ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, pelo carinho e encaminhamento dos pacientes epiléticos.

A todos os funcionários dos Laboratórios Integrados de Neurofisiologia e Sono, principalmente às técnicas de polissonografia e eletroencefalografia, pela paciência e ajuda na realização dos exames.

A todos os colegas e funcionários do curso de Doutorado em Ciências Biológicas.

Aos colegas de trabalho da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, especialmente ao Dr. Roberto Barreto Campelo, Dr. Oscar Frederico Raposo, Dra. Catarina Magalhães e Dra. Michele Godoy, pela grande ajuda e apoios recebidos.

Aos voluntários que participaram do grupo controle.

Homenagem especial e dedicação deste trabalho aos pacientes epiléticos que participaram desta pesquisa e que se tornaram meus amigos.

SUMÁRIO

Agradecimentos	ii
Sumário	iii
Lista de abreviaturas	v
Resumo	vi
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	04
2.1. Definição de epilepsia e classificação das crises e síndromes epilépticas	04
2.2. Epilepsia do lobo temporal mesial	12
2.2.1. Evidências das alterações moleculares e celulares progressivas nos modelos de epilepsia	15
2.2.2. Anatomia da formação hipocampal	18
2.2.3. Histopatologia	19
2.2.4. Manifestações clínicas	20
2.2.4.1.1. Manifestações clínicas ictais	21
2.2.4.1.2. Manifestações clínicas interictais	26
2.2.5. Manifestações psiquiátricas nos pacientes com epilepsia do lobo temporal	27
2.3. Avaliação neuropsicológica nos pacientes com epilepsia do lobo temporal	28
2.4. Sono e epilepsia	31
2.5. Aprendizado e memória	37
2.6. Sono, aprendizado e memória	43

2.7.O eletroencefalograma	49
2.8. Ressonância magnética	54
3.JUSTIFICATIVA	59
4. OBJETIVOS	60
4.1. Objetivo geral	60
4.2. Objetivos específicos	60
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
6. RESULTADOS	69
6.1. Capítulo 1. Distúrbios de sono da epilepsia do lobo temporal	70
6.2. Capítulo 2. Avaliação do sono em pacientes com epilepsia do lobo temporal comparados com um grupo controle de indivíduos normais	95
6.3. Capítulo 3. Atividade epileptiforme em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial. Relação com diferentes estágios do ciclo sono-vigília	130
7. CONCLUSÃO	159
8. ABSTRACT	160
ANEXOS	162

LISTA DE ABREVIATURAS

CA1, 2, 3 e 4	Corno Amonis
DAE	Drogas antiepilépticas
DEI	Descargas epileptiformes interictais
EEG	Eletroencefalograma
EHM	Esclerose hipocampal mesial
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
ILAE	International League Against Epilepsy
IR	Inversion Recovery
NREM	Non rapid eye movements
PET	Positron Emission Tomography
PLED	Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas
REM	Rapid eye movements
RM	Ressonância magnética
SPGR	Spoiled Gradient Echo

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de distúrbios do sono e a macroestrutura do sono em um grupo de 45 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) com média de idade de $32,8 \pm 11,0$ anos, outro objetivo foi demonstrar a influência do sono e de seus estágios na ativação das descargas epileptiformes interictais (DEI) e determinar o valor de lateralização das DEI em relação ao provável lado da zona epileptogênica, além de correlacionar a frequência das DEI com a frequência das crises epiléticas e com a arquitetura de sono. Para isto os pacientes se submeteram a questionários sobre hábitos de sono e a escala de sonolência de Epworth (ESE) e realizaram uma polissonografia (PSG) e um teste de latências múltiplas de sono (TLMS).

Quarenta e quatro pacientes (44/45; 98%) apresentaram pelo menos uma queixa de sono. As queixas mais frequentes foram: sonolência diurna (84%), despertares noturnos (80%), roncos (51%) e insônia (26%). Trinta pacientes (67%) referiam história de crises epiléticas durante o sono. As parassonias foram os distúrbios de sono mais frequentes. Sessenta e nove por cento dos pacientes apresentaram pelo menos um tipo de parassonia. Entre as parassonias, os distúrbios do despertar foram responsáveis por 17% delas (despertar confuso, 13%; sonambulismo, 2%; terror noturno, 2%), os distúrbios da transição sono-vigília por 33% (sonilóquios), as parassonias associadas ao sono REM por 42% (pesadelos, 38%; paralisias de sono, 4%) e outras parassonias, por 34% (bruxismo, 18%; enurese noturna, 16%). Apnéia obstrutiva de sono foi encontrado em 5/45 pacientes (11%), síndrome de pernas inquietas em 6/45 pacientes (13%) e movimentos periódicos de membros inferiores em 5/45 (11%).

As principais alterações observadas na análise da macroestrutura do sono nos pacientes com ELTM foram: aumento da latência para o sono REM, redução da eficiência do sono, aumento

do tempo acordado após o início do sono, redução do sono de ondas lentas às custas dos estágios 3 e 4 NREM e redução do sono REM. Houve correlação inversa significativa entre a escala de sonolência de Epworth e o teste de latências múltiplas de sono ($p < 0,05$).

As DEI foram significativamente mais freqüentes durante o sono do que durante a vigília [$20,7 \pm 7,2$ versus $39,5 \pm 10,1$, $p=0,0038$; teste de Mann Whitney]. O índice de DEI foi significativamente menor durante o sono REM [$45,6 \pm 11,1$ versus $11,1 \pm 6,2$ (EP), $p=0,0080$; teste t de Student]. Em 98% dos pacientes as DEI foram mais freqüentes durante o sono NREM. Em apenas 3/26 (12%) dos pacientes não houve concordância entre o predomínio de DEI e o lado da esclerose hipocampal. Os pacientes que apresentaram uma maior freqüência das crises epiléticas, também apresentaram um maior número de DEI ($p=0,0265$; teste de Kruskal-Wallis). Houve uma melhor correlação com o lado da atrofia hipocampal quando se estudava o paciente durante o sono, quando acordado houve lateralização homolateral em 12/27 (44%) pacientes e durante o sono em 22/27 (82%) pacientes ($p=0,0048$; qui-quadrado). Durante o sono REM houve apenas 7/27 (26%) pacientes que lateralizaram para o lado da atrofia hipocampal, havendo uma melhor lateralização durante o sono NREM, com 23/27 (85%) pacientes com mais número de DEI no lado da atrofia ($p=0,0001$; qui-quadrado).

Concluimos que pacientes com ELTM apresentam um sono fragmentado, aumento do numero de mudanças de estágios, de despertares noturnos e do tempo acordado após o início do sono com redução do sono REM. Sonolência diurna é uma das principais queixas dos pacientes com ELTM. Existe uma relação importante entre os distintos estágios do ciclo sono-vigília e o aparecimento espontâneo de atividade paroxística interictal em pacientes com ELTM.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate sleep macrostructure and sleep disturbance in a group of 45 patients (mean age 32.8 ± 11 years, 20 males) with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). Other objectives were to analyze the influence of sleep and sleep stages in activation of interictal epileptic discharge (IED) and to determine the value of the lateralization of IED in relation to the probable side of epileptic focus and to correlate the IED frequency with seizure frequency and sleep architecture. Patients completed questionnaires to evaluate their sleep habits. The Epworth sleepiness scale (ESS) was made to evaluate subjective daytime sleepiness. Polysomnography (PSG) and Multiple Sleep Latency Test (MSLT) were made, the last one to evaluate objective sleepiness.

Nine eight percent of patients (44/45), showed at least one sleep complaint. The most frequent sleep complaints were excessive daytime sleepiness (84%), nocturnal awakenings (80%), snoring (51%) and insomnia (26%). Thirty patients (67%) related history of seizures during sleep. Parasomnias were the most frequent sleep disturbance. Sixty-nine percent of the patients presented at least one parasomnia type. Among the parasomnias, the arousals disturbances represented 17% (confused arousal, 13%; somnambulism, 2%; nocturnal terror, 2%), the sleep-wake transitional disturbance represented 33% (sleep talking), the parasomnias associated with REM sleep 42% (nightmares, 38%; sleep paralyzes, 4%) and other parasomnias 34% (bruxism, 18%; sleep enuresis, 16%). Obstructive sleep apnea was observed in 5/45 patients (11%), restless leg syndrome in 6/45 (13%) and periodic limb movements in 5/45 (11%).

The most frequent changes of sleep patterns were increased REM sleep latency and in time awake after sleep onset, decreased amount of slow wave sleep (stages 3 and 4

NREM) and in REM sleep. There were a significant correlation between the ESS and the MSLT ($p < 0.05$).

The IED were significantly more frequent during sleep than during wakefulness [20.7 ± 7.2 versus 39.5 ± 10.1 , $p = 0,0038$; Mann Whitney test]. The IED index was significantly lower during REM sleep than during NREM sleep [45.6 ± 11.1 versus 11.1 ± 6.2 (EP), $p=0,0080$; Student test]. In 98% of patients the IED were more frequent during NREM sleep. In only 3/26 (12%) patients, there was not concordance between the IED predominance and hippocampal sclerosis side. Patients who presented high seizures frequency, also presented high IED number ($p = 0,0265$, Kruskal–Wallis test). There was better correlation with the hippocampal atrophy side when the patient was sleeping. When the patient was awake there was homolateral lateralization in 12/27 (44%) patients and during sleep in 22/27 (82%) patients ($p = 0,00488$; chi-square). During REM sleep there was only 7/27 (26%) patients who lateralise for the hippocampal atrophy side. The agreement between DIE and the side of hippocampal atrophy was better during NREM than during REM sleep, with 23/27 (85%) patients with major IED number in the atrophic side ($p = 0.0001$; chi-square).

We conclude that MTLE patients have a fragmented sleep, increased number in stages shift, nocturnal arousals and time awake after sleep onset, and decreased REM sleep. Daytime sleepiness is one of the most important complaints in MTLE patients. There was important relationship between the different stages of the sleep-wake cycle and the interictal paroxistic activity in MTLE patients.