

Cronobiologia e Epilepsias

Sueli Rizzutti*

Mauro Muszkat**

Carlos José Reis de Campos***

RESUMO

A cronobiologia é o estudo dos ritmos biológicos e de seus mecanismos subjacentes. A cronobiologia médica, em particular, tem interesse com o ritmo circadiano. O momento exato e as circunstâncias em que ocorre a crise epiléptica, como também a recorrência de crises, são motivos de apreensão para o paciente e para o neurologista. Em alguns pacientes, as crises epilépticas têm uma recorrência regular; em outros, há um quadro periódico sem crise e, após alguns dias, surge um surto de crises epilépticas. Este trabalho discute a cronobiologia médica e sua aplicação nas epilepsias.

UNITERMOS

Cronobiologia, epilepsia, ritmos circadianos.

Em neurociência, tem-se preocupado muito com o estudo do que se convencionou chamar de "organização temporal dos seres vivos". Os seres vivos estão organizados em todas as dimensões físicas, inclusive no espaço, no tempo e no processo evolutivo. Os seres vivos adaptaram-se não só à organização espacial do meio ambiente (adaptações anatômicas, bioquímicas), mas também à organização temporal desse meio ambiente. Pode-se estabelecer dois tipos de organização temporal no meio ambiente: a primeira estrutura temporal é composta por seqüência de eventos únicos, não-recorrentes; e a segunda tem sua estrutura composta por seqüências de eventos recorrentes.

O estudo dos ritmos biológicos e de seus mecanismos subjacentes denomina-se "cronobiologia". A estrutura temporal biológica, que possibilitou sua adaptação a fatores recorrentes ambientais, implica em flutuações periódicas dos diversos eventos biológicos. A essa variação sistemática, regular e periódica, dá-se o nome de "ritmicidade biológica". Os ritmos biológicos podem ser classificados em três grandes grupos, dependendo da freqüência ou do período de recorrência do evento considerado:

- Ritmos circadianos: aqueles cujas flutuações completam-se a cada 24 horas, aproximadamente (24 ± 4 horas).
- Ritmos ultradianos: aqueles que apresentam mais de um ciclo completo a cada 24 horas (período menor que 20 horas).
- Ritmos infradianos: aqueles com período de repetição > 28 horas.

Mistlberger e Rusak¹ referem que os ritmos diários, em uma grande variedade de espécies, incluindo os seres humanos, mostram-se duradouros, desde que sob condições ambientais constantes. A persistência de ritmos diários constantes sugere que eles são gerados internamente pelo organismo e não são passivos de respostas aos estímulos ambientais.

As estruturas capazes de gerar os vários períodos dos diversos ritmos observados são chamados osciladores endógenos, marcapassos ou relógios biológicos^{2,3}.

Os osciladores endógenos têm a propriedade de ser sincronizados (ou arrastados) por fatores cíclicos ambientais. Esses fatores recorrentes ambientais que podem regular o período e a fase dos osciladores endógenos

* Médica Neuropediatra, Mestre em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

** Médico Neurologista, Doutor em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

*** Professor Adjunto e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Epilepsias (SITE) da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

são chamados de agentes sincronizadores, agentes arrastadores ou *zeitgebers*.

O principal sincronizador ambiental dos ritmos circadianos, para a maioria dos seres vivos, é a alternância entre claro-escuro do dia e da noite. No caso dos seres humanos, em particular, além do ciclo iluminação, fatores cíclicos decorrentes da organização social do trabalho e do lazer agem como poderosos *zeitgebers*^{1,2,3}.

Os ritmos circadianos são relevantes no processo de adaptação dos organismos a seu meio ambiente. Importantes processos ocorrem nos mamíferos para que o meio interno adapte-se ao meio externo. O conceito clássico de homeostase refere-se à integração de sistemas fisiológicos que tendem a uma estabilização (*steady-state*) das funções celulares e bioquímicas. A homeostase é um princípio essencial na organização dos sistemas biológicos e permite variações recorrentes, às vezes rítmicas. Os ritmos de maior complexidade são observados nos sistemas nervoso, circulatório e respiratório e são caracterizados por grande variabilidade individual.

Uma grande variedade de ritmos circadianos tem sido observada no homem, tais como a produção dos constituintes do sangue (crase sanguínea), funções fisiológicas, como temperatura corpórea, pulso, pressão arterial, incidência da fase do movimento rápido dos olhos, e padrões de comportamento^{4,5}.

Encontramos, comumente, um padrão circadiano e um padrão sazonal na sintomatologia de doenças crônicas como rinite alérgica, angina, artrite reumatóide, osteoartrite, asma, epilepsia, hipertensão arterial e úlcera⁵. Autores como Smonlenski e D'Alonzo⁵ reforçam que o objetivo maior da cronobiologia médica está na cronofarmacologia (estudo dos ritmos biológicos e das medicações), levando em consideração o ritmo da cinética e da dinâmica das medicações com a manifestação rítmica da doença.

Lothman⁶ refere que as características cronobiológicas da epilepsia são pouco compreendidas e muito intrigantes. Nesse caso, o principal objetivo da cronobiologia é tentar responder duas grandes questões. Por que as crises epiléticas ocorrem de modo aleatório em alguns pacientes e com um padrão de distribuição bem definido em outros? Por que as crises epiléticas ocorrem freqüentemente como eventos separados e ocasionalmente juntas, como no caso do *status epilepticus*?

Nota-se uma grande heterogeneidade quanto à freqüência de crises, encontrando-se, também, ciclos mensais com uma freqüência aleatória. O momento de

recorrência das crises sempre tem despertado grande interesse, originando estudos de avaliação sobre a predisposição de alguns pacientes terem suas crises em determinadas horas do dia^{7,8}.

No final da década de 20 e início da de 30, alguns autores já mostravam interesse pelo momento da recorrência das crises, verificando a predisposição de alguns pacientes terem suas crises em determinadas horas do dia^{7,8}. Embora pouco se conheça sobre o momento da recorrência de crises epiléticas⁹, alguns autores procuraram relacionar o estresse e a recorrência de crises¹⁰, sendo propostos modelos matemáticos para explicar e prever o momento de recorrência de novas crises¹¹.

Stevens *et al.*¹² analisaram 20 exames, com duração entre 17 e 72 horas, obtidos com telemetria em 5 pacientes com epilepsia, observaram que a crise epilética ocorria sempre em um intervalo de 90 a 100 minutos ou múltiplos desses intervalos e concluíram que a taxa de atividade epileptiforme interictal tende a flutuar em torno de uma média, variável para cada paciente. Kellaway *et al.*¹³ notaram ocorrência cíclica dos complexos ponta-onda em pacientes com epilepsia generalizada.

Lange *et al.*¹⁴ encontraram mudanças mínimas da atividade epileptiforme nos minutos que precedem as crises epiléticas.

Poucos autores investigaram ritmos circadianos endógenos ou ritmos ultradianos modulando o fenômeno epilético independentemente do sono, vigília ou do ciclo REM-REM^{13,15}.

A monitorização prolongada tem mostrado que a atividade epileptiforme interictal não se distribui aleatoriamente e que tende a se modular de uma maneira que sugere a interação de influências ultradianas e circadianas^{13,16}.

Bowman *et al.*¹⁷ estudaram a periodicidade das crises parciais complexas em nove pacientes e mostraram que as crises ocorriam de modo agrupado e obedeciam a um ritmo circadiano (24 horas) para alguns pacientes e circavigintiano para outros (a cada 21 dias).

Segundo Martins da Silva *et al.*¹⁵, não há evidências de que ritmos circadianos afetem as atividades epiléticas interictais; contudo, a marcada periodicidade vista em alguns pacientes, mesmo em vigília, sugere ritmicidade ultradiana. A flutuação da atividade epilética interictal com aumento noturno pode refletir ritmos endógenos. Esses autores verificaram também que o padrão noturno da atividade epilética refletia ritmos endógenos circadianos ou ultradianos provavelmente idênticos àqueles que determinam os ciclos sono-vigília e REM-REM.

Poirel¹⁸ sugere que a alta susceptibilidade para crises generalizadas tônico-clônicas corresponde a um baixo nível de atenção. Esse autor refere que, conhecendo os fatores temporais para a eventual ocorrência de uma crise epiléptica, se pode programar algumas estratégias para ajudar o paciente e também conclui que a cronobiologia permite o desenvolvimento de novos conceitos heurísticos no campo de neurociências.

Milton *et al.*⁹ realizaram um estudo prospectivo de 24 pacientes com a utilização de um diário com dados referentes às datas de ocorrência de crises epiléticas, durante cerca de 8 meses consecutivos, e concluíram que foi aleatória a ocorrência de crises cíclicas e/ou agrupadas (definidas como um aumento do número de dias com duas ou mais crises e/ou um aumento no número de intervalos curtos entre as crises). Balish *et al.*²⁰ avaliaram também, com auxílio de calendários, a frequência de crises de pacientes com epilepsia parcial, detectando tanto um padrão aleatório como ciclos mensais de recorrência.

Gotman e Koffler¹⁹ observaram uma grande correlação entre regiões mostrando atividade epileptiforme interictal e as regiões nas quais as crises epiléticas se iniciam, não encontrando correlação entre a atividade epileptiforme e o nível sérico das drogas antiepilépticas. Concluíram que a flutuação da atividade epileptiforme interictal é decorrente das próprias crises epiléticas.

Pacientes na faixa etária entre 5 e 10 anos, com crises de ausência típica, foram avaliados com videoeletrencefalografia por telemetria, sendo observadas manifestações eletroclínicas mais frequentes pela manhã em comparação com o período da tarde, e mais à tarde em comparação com o sono. Foi observado também que os componentes lentos dos complexos ponta-onda foram mais deformados e menos frequentes durante o sono^{21,22}.

Horita *et al.*²² avaliaram quatro crianças que apresentavam crises de ausência típica, com monitorização ambulatorial eletrencefalográfica, utilizando gravador em fitas cassete, em registros com duração de 22 horas, e não encontraram maior frequência dos complexos ponta-onda durante a vigília.

Ellis²³ refere que pesquisas cronobiológicas usando a atividade epileptiforme ictal apresentam algumas dificuldades, como: pacientes com epilepsia podem ter eventos ictais sem nenhuma manifestação clínica detectada por observadores; os pacientes podem, em muitos episódios, não lembrar das manifestações epiléticas ocorridas; e também a manifestação epilética pode ocorrer durante a noite e não ser

detectada.

Existe uma questão importante sobre a aplicação dos princípios cronobiológicos em epilepsia, focalizando principalmente o momento preciso em que ocorre a crise epiléptica. É de fundamental importância saber qual é o momento crítico em que ocorre a crise epiléptica, pois a habilidade em prever esse momento facilitaria muito os cuidados para com o paciente epiléptico. Embora prever a ocorrência de eventos, conhecendo a sua periodicidade de acordo com mudanças cíclicas, tenha um grande interesse na prática médica diária, o estudo cronobiológico das crises epiléticas ainda precisa ser ampliado e consolidado, levando-se em conta, especialmente, o fato de as epilepsias serem constituídas por grupo heterogêneo de crise com mecanismos fisiopatológicos distintos.

SUMMARY

Chronobiology and epilepsies

Chronobiology is the study of biologic rhythms and biologic time structure. Medical chronobiology, in particular, is concerned with circadian (24-hs) and other bioperiodic influences on human diseases. The timing and circumstances of seizure recurrence are a source of apprehension for the patient and a mystery for the neurologist. In some patients, seizures appear to recur regularly. In others, there are fairly long seizure-free intervals and then, within a few days, there is a "burst" of seizure activity, referred to as clustering. Some important papers from medical chronobiology have been chosen for their relevance to epilepsy, although we need more studies applied to epilepsies, due to its syndromic nature and heterogenic physiopathology.

KEYWORDS

Chronobiology, epilepsy, circadian rhythms.

Referências

1. Mistlberger R & Rusak B. Mechanisms and Models of the Circadian Timekeeping System. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.) WB Saunders Company, 1989, Cap. 11, p. 141-150.
2. Aschoff J. Circadian Rhythms in man. Science, 148:1427-1433, 1965.
3. Dinges DF. The influence of the human circadian timekeeping system on sleep. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.) WB Saunders Company, 1989, Cap. 12, p. 153-162.
4. Giannella Neto D & Minanni S. In: Wajchenberg BL (Ed.). Ritmos endócrinos. Tratado de Endocrinologia. Roca, São Paulo, 1992. cap. 3, p.71-82.
5. Smolensky MH & D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. Am Rev Respir Dis, 147:S2-S19, 1993.
6. Lothman EW. Functional anatomy: a challenge for the decade of the brain. Epilepsia, 32 (Suppl.5):S3-S13, 1991.
7. Langdon-Down & Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. Lancet, i:1029-1932, 1929.
8. Patry FL. The relation of time of day, sleep and other factors to incidence of epileptic seizures. Am J Psychiatry, 87:789-813, 1931.

9. Milton JG, Gotman J, Remillard GM, Andermann F. Timing of seizure recurrence in epileptic patients: A statistical analysis. *Epilepsia*, 28:471-478, 1987.
10. Temkin NR & Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*, 25:450-456, 1984.
11. Poirel C & Ennaji M. Circadian aspects of epileptic behavior in comparative psychophysiology. *Psychol Rep*, 68:783-801, 1991.
12. Stevens JR, Lonsbury BL, Goel SL. Seizure occurrence and interspike interval. *Arch Neurol*, 26:409-419, 1972.
13. Kellaway P, Frost JD, Crawley JW. Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy. *Ann Neurol*, 8:491-500, 1980.
14. Lange HH, Lieb JP, Engel Jr J, Crandall PH. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56:543-555, 1983.
15. Martins da Silva A, Aarts JHP, Binnie CD, Laxminarayan R, Lopes da Silva FH, Meijer JWA, Nagelkerk N. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 58:1-13, 1984.
16. Kellaway P. Intensive monitoring in infants and children. *Advances in neurology*, 46:127-137, 1986.
17. Bowman T, Leppik I, Haus E. Periodicity of seizure activity in persons with complex partial seizures. *Epilepsia*, 25:658, 1984.
18. Poirel C. Circadian patterns of vigilance and seizure susceptibility in genetically epileptic mice: heuristic aspects in neurology. *Advances in Chronobiology (Part B)*:459-466, 1987.
19. Gotman J. & Koffler DJ. Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. *Electroencephalogr Clin neurophysiol*, 72:7-15, 1989.
20. Balish M, Albert PS, Theodore WH. Seizure frequency in intractable partial epilepsy: a statistical analysis. *Epilepsia*, 32:642-649, 1991.
21. Nagao H, Morimoto T, Takahashi M, Habara H, Nagai H, Matsuda H. The circadian rhythm of typical absence seizures - The frequency and duration of paroxysmal discharges. *Neuropediatrics*, 21:79-82, 1990.
22. Horita H, Uchida E, Maekawa K. Circadian rhythm of regular spike-wave discharges in childhood absence epilepsy. *Brain Dev*, 13:200-202, 1991.
23. Ellis CR. Chronobiological aspects of epileptic phenomena: a literature review, implications for nursing and suggestions for research. *J Neuroscience Nursing*, 24:335-339, 1992.

Endereço para correspondência

Universidade Federal de São Paulo
Rua Pedro de Toledo, 655 - Vila Clementino
CEP 04039-030 - São Paulo - SP
e-mail: cjcamp@ibm.net

ANAFRANIL® - Formas farmacêuticas e apresentações: Drágeas com 10 ou 25 mg de cloridrato de clomipramina; excipiente q.s.p. 1 drágea. Caixas com 20 drágeas. Ampolas com 25 mg de cloridrato de clomipramina; veículo q.s.p. 2 ml. Caixas com 10 ampolas. **Anafranil SR:** cada comprimido de liberação lenta contém cloridrato de clomipramina 75 mg; excipiente q.s.p. 1 comprimido. Caixas com 20 comprimidos. **Posologia:** O esquema posológico deve ser estabelecido individualmente. A dose diária usual é de 75-150 mg (em ataques de pânico, 25 - 100 mg/dia). Iniciar o tratamento com um comprimido de 25 mg, duas a três vezes ao dia, ou com um comprimido de liberação lenta de 75 mg, uma vez ao dia; em ataques de pânico, iniciar com um comprimido de 10 mg por dia. Evitar a interrupção abrupta do tratamento. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à clomipramina ou aos excipientes; sensibilidade cruzada aos antidepressivos tricíclicos do grupo dibenzazepina. Infarto do miocárdio recente. Uso concomitante com inibidores da MAO. Precauções e advertências: Distúrbios da condução cardíaca, insuficiência cardiovascular, baixo limiar convulsivo, glaucoma de ângulo agudo, distúrbios da micção, insuficiência hepática grave, tumores da medula adrenal, terapia eletroconvulsiva. Hipertireoidismo ou tratamento concomitante com preparações tireoidianas. Constipação crônica. Monitorização da contagem de células sanguíneas e da função hepática. Intervenções cirúrgicas. Risco de suicídio. Choque anafilático (uso parenteral). Uso concomitante com drogas anti-hipertensivas, drogas simpatomiméticas, depressores do SNC, anticolinérgicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, neurolépticos, indutores das enzimas hepáticas, anticoagulantes, cimetidina, metilfenidato e estrogênios. Não deve ser usado durante a gravidez e a lactação. Cuidado ao operar máquinas e dirigir veículos. **Reações adversas:** Frequentes: reações no SNC e reações anticolinérgicas (sonolência, fadiga, tremor, mioclonia, aumento do apetite, boca seca, distúrbios da micção, distúrbios visuais), ganho de peso. Ocasionais: confusão, alucinações, agitação, distúrbios visuais, elevação das transaminases, reações alérgicas cutâneas, distúrbios gastrintestinais. Raras: ativação de sintomas psicóticos, convulsões, ataxia, arritmias, hipertensão. Casos isolados: glaucoma, distúrbios da condução cardíaca, hepatite, contagem anormal das células sanguíneas, alveolite alérgica, reações anafiláticas/anafilatóides e hiperprexia.

Informações completas para prescrição à disposição da classe médica mediante solicitação.

TRILEPTAL® - Apresentações: Caixas com 20 comprimidos divisíveis de 300 e 600 mg de oxcarbazepina; frascos com 100 ml de suspensão oral contendo oxcarbazepina a 6%. **Indicações:** Epilepsia (exceto ausência). **Posologia:** *Adultos:* 300 a 3000 mg/dia. *Crianças:* 10 a 30 mg/kg/dia. Administração da dose diária em 3 ou 2 tomadas. Cada ml de Trileptal Suspensão contém 60 mg de oxcarbazepina. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à oxcarbazepina. Bloqueio atrioventricular. **Precauções/Cuidados:** Gravidez e lactação. Monitorização dos níveis séricos de sódio. Disfunção renal grave. Interrupção abrupta do tratamento. Alergia cruzada à carbamazepina. Alcool. Contraceptivos orais. Cuidado ao dirigir ou ao operar máquinas. **Reações adversas:** Reações adversas moderadas, a maioria transitórias. Frequentes: fadiga. Ocasionais: sonolência, decréscimo na contagem de leucócitos (oscilante, transitório), hiponatremia, conduzindo em casos raros a intoxicação aquosa. Raras: instabilidade psíquica, depressão, trombocitopenia, pancitopenia. **Casos isolados:** Síndrome de Stevens-Johnson.

Informações completas para prescrição à disposição da classe médica mediante solicitação.