



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ALINE VIEIRA SCARLATELLI LIMA**

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E  
POLISSONOGRÁFICOS DO SONO DE PACIENTES COM  
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL  
TEMPORAL RESISTENTE ÀS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS.**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**FLORIANÓPOLIS  
2015**



Aline Vieira Scarlatelli Lima

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E  
POLISSONOGRÁFICOS DO SONO DE PACIENTES COM  
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL  
TEMPORAL RESISTENTE ÀS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS.**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas  
da Universidade Federal de Santa  
Catarina - UFSC, para a obtenção do  
Grau de Mestre em Ciências Médicas

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Katia Lin

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Lucia Sukys  
Claudino

Florianópolis  
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária  
da UFSC.

Lima, Aline Vieira Scarlatelli

Avaliação dos Parâmetros Clínicos e Polissonográficos do Sono de Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal por Esclerose Mesial Temporal Resistente às Drogas Antiepilépticas ; Aline Vieira Scarlatelli Lima ; orientadora, Katia Lin ; coorientadora, Lucia Sukys Claudino – Florianópolis, SC, 2015.

140 p.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui Referências

1. Ciências Médicas. 2. Epilepsia. 3. Sono. 4. Paroxismos epileptiformes. 5. Arquitetura do sono. 6. Polissonografia. I. Lin, Katia. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

Aline Vieira Scarlatelli Lima

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E  
POLISSONOGRÁFICOS DO SONO DE PACIENTES COM  
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL POR ESCLEROSE MESIAL  
TEMPORAL RESISTENTE ÀS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS.**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 06 de fevereiro de 2015.

---

Prof.a Tânia Silvia Fröde, Dra.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Katia Lin, Dr.<sup>a</sup>  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Lucia Sukys Claudino, Dr.<sup>a</sup>  
Coorientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.a Mariângela Pimentel Pincelli, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Suplente:

---

Dr. Peter Wolf  
Danish Epilepsy Centre Filadelfia, Dianalund, Denmark



Este trabalho é dedicado aos  
pacientes, aos meus amores  
Gil e Maria Clara e aos  
meus queridos pais.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus que possibilitou realizar o sonho de fazer meu mestrado na área que tanto gosto que é a epilepsia.

Agradeço ao meu esposo Gil pela paciência, companheirismo e amor dispensados durante essa caminhada. À minha filhinha Maria Clara por ter trazido um brilho imenso aos meus dias.

Agradeço aos meus pais Fátima e Sérgio que sempre me deram o exemplo de nunca parar e sempre buscar melhorar a si mesmo além de terem dadas todas as condições que me fizeram chegar até aqui.

Às minhas irmãs Ariane e Amanda pelo exemplo de dedicação aos estudos.

Aos meus eternos mestres queridos Prof. Márcio Flávio Dutra Moraes e Profa. Regina Maria França Fernandes que despertaram e nutriram meu amor pela neurologia, em especial pela epilepsia. São pessoas que para sempre terei como modelo de inspiração e gratidão.

Às minhas queridas orientadora e coorientadora, Profa. Katia Lin e Profa. Lucia Sukys Claudino pela paciência, por terem investido o seu tempo em me ajudar a crescer e por exercerem tão brilhantemente os papéis a que foram designadas. Sem a ajuda delas esse trabalho não teria se tornado realidade.

Agradeço a todos os funcionários do CEPESC e do IEB\_UFSC, em especial à Christine Fredel Boos, que participou ativamente da execução do trabalho.

Por fim, agradeço aos pacientes que doaram a si próprio em prol de um bem maior que é a compreensão dessa doença tão devastadora que é a epilepsia.



“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”



## RESUMO

A relação entre sono e epilepsia é mútua e complexa. O sono é um conhecido ativador de crises e paroxismos epileptiformes (PEs) como pode ser observado em algumas síndromes epilépticas em que há um nítido padrão de distribuição das crises relacionado ao ciclo sono-vigília. Além do mais, a epilepsia e seus tratamentos têm efeitos sobre o sono, alterando sua estrutura e provocando fragmentação. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da epilepsia sobre parâmetros objetivos e subjetivos do sono em um grupo homogêneo de pacientes com epilepsia de lobo temporal por esclerose mesial (ELT-EMT) resistente às medicações antiepilépticas. Para isso, a pesquisa foi feita através de questionários clínicos estruturados e previamente validados no Brasil, exame clínico, exame de imagem, videoeletroencefalografia (VEEG) e polissonografia (PSG). Cinquenta e seis pacientes com diagnóstico de ELT-EMT candidatos à cirurgia para controle da epilepsia responderam a questionários que incluíam história clínica detalhada, escala de sonolência de Epworth (ESE), índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI), escala de sonolência de Stanford (ESS) e questionário adaptado de Fletcher & Luckett (FLAQ), exame neurológico, ressonância magnética (RM) de 1,5 T. Pacientes com ELT-EMT apresentaram fragmentação do sono, aumento da porcentagem de sono *non rapid eyes movement* (NREM) 3, redução do sono *rapid eyes movement* (REM) e presença do padrão alfa-delta. A análise dos PEs interictais mostrou a maior taxa de PEs/minuto durante o sono NREM3 e alta concordância em relação à localização da zona epileptogênica entre os PEs durante o sono e dados de RM. Concluimos que pacientes com ELT-EMT apresentam alterações da arquitetura do sono e que o sono NREM ativa os PEs focais tendo, estes, um bom valor localizador da zona epileptogênica.

**Palavras-chave:** Epilepsia. Sono. Paroxismos epileptiformes. Arquitetura do sono. Polissonografia. Sonolência excessiva diurna. Escala de sonolência de Epworth. Índice de qualidade do sono de Pittsburgh. Escala de sonolência de Stanford. Questionário adaptado de Fletcher & Luckett



## ABSTRACT

The aim of this study was to assess the effect of epilepsy on objective and subjective sleep parameters in a homogeneous group of patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) through structured clinical questionnaires, video-electroencephalographic (VEEG) and polysomnographic (PSG) studies. Fifty six patients with definite diagnosis of MTLE who were candidates for epilepsy surgery underwent questionnaires that included detailed clinical history, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Stanford Sleepiness Scale (SSS), the Fletcher & Lockett Adapted Questionnaire (FLAQ), neurological examination, 1.5T brain magnetic resonance imaging. Patients with medically resistant epilepsy by MTLE showed sleep fragmentation, increased of non rapid eye movement (NREM) 3 sleep, decreased rapid eye movement (REM) sleep and increased alpha delta patterns. The analysis of interictal epileptic discharges (IEDs) showed highest spike rate in NREM3 sleep and higher concordance with imaging data when IEDs were recorded in sleep. We concluded that patients with MTLE showed disrupted sleep architecture that can result in daytime dysfunction and sleep complaints. Furthermore, NREM sleep activates focal IEDs and these - recorded during sleep - have high localizing value

**Keywords:** Sleep. Epilepsy. Interictal epileptic discharges. Sleep architecture. Polysomnography. Excessive daytime sleepiness. Pittsburgh Sleep Quality Index. Epworth Sleepiness Scale. Stanford Sleepiness Scale. Fletcher & Lockett Adapted Questionnaire



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Essa figura demonstra o resumo das escalas de avaliação do sono aplicada nos pacientes com epilepsia.....	42
Figura 2:	Fluxograma que demonstra o esquema de avaliação do paciente.....	45
Figura 3:	Porcentagem de sono REM quando não ocorreu crise epiléptica durante a noite de realização da PSG (não_NTSZ) VS. quando ocorreu crise durante a noite de realização da PSG (NTSZ).....	61



## LISTA DE TABELAS

Tabela 01:	Efeito das MAEs mais comuns no sono.....	32
Tabela 02:	Características clínicas da amostra total.....	49
Tabela 03:	Uso das MAEs.....	50
Tabela 04:	Questionários para avaliação de sonolência, qualidade do sono e sintomas de SAHOS.....	51
Tabela 05:	Parâmetros polissonográficos da população em geral e dos pacientes separados em grupos de acordo com a pontuação na escala de Qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) $< 5$ e $PSQI \geq 5$ , escala de sonolência de Epworth, escala de sonolência de Stanford e pelo Questionário Adaptado de Fletcher & Luckett.....	53
Tabela 06:	Distribuição dos paroxismos epileptiformes interictais durante o sono e a vigília.....	55
Tabela 07:	Características dos pacientes que apresentaram PEs não lateralizatórios durante o sono NREM....	56
Tabela 08:	Taxa de Paroxismos epileptiformes/minuto durante os diferentes estados de sono e vigília.....	56
Tabela 09:	Valores de $R$ - e $p$ para a correlação entre taxa e a média da taxa de PEs interictais e a duração da epilepsia, idade de início da epilepsia, frequência mensal de crises discognitivas e a relação entre PDD/DDD.....	58
Tabela 10:	Valores de $R$ - e $p$ para a correlação entre densidade relativa de PEs interictais e a duração da epilepsia, idade de início da epilepsia, frequência mensal de crises discognitivas e a relação entre PDD/DDD.....	59
Tabela 11:	Valores de $R$ - e $p$ para a correlação entre a porcentagem de sono REM em relação ao tempo total de sono e as variáveis: data da última crise epiléptica (crise durante o período diurno que antecedeu a realização da polissonografia), quantidade diária de Carbamazepina e Fenobarbital.....	60
Tabela 12:	Tabela 2x2 demonstrando a relação entre a presença do padrão eletroencefalográfico tipo alfa delta e o uso de benzodiazepínicos e/ou	

	carbamazepina.....	61
Tabela 13:	. Média da porcentagem de sono NREM3 entre os pacientes em uso de Carbamazepina e/ou Fenobarbital e aqueles que não usavam essas MAEs.....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM – *American Academy of Sleep Medicine* (Academia Americana de Medicina do Sono)  
CBZ – Carbamazepina  
CEPESC – Centro de cirurgia de epilepsia de Santa Catarina  
CLB – Clobazam  
CZP – Clonazepam  
CTCG – Crise tônico-clônico generalizada  
DDD – Dose diária definida  
PHT – Fenitoína  
EEG – Eletroencefalograma  
EH – Esclerose hipocampal  
ELF – Epilepsia de lobo frontal  
ELT – Epilepsia de lobo temporal  
ELT-EMT – Epilepsia de lobo temporal por esclerose mesial temporal  
EMG – Eletromiograma  
EMT – Esclerose mesial temporal  
EOG – Eletrooculograma  
ESE – Escala de sonolência de Epworth  
ESS – Escala de sonolência de Stanford  
FLAQ – questionário adaptado de Fletcher & Lockett  
HGCR – Hospital Governador Celso Ramos  
ILAE – *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra a Epilepsia)  
IPI – Insulto precipitante inicial  
LTG – Lamotrigina  
MAEs – Medicamentos antiepilépticos  
NREM – *non rapid eyes movement* (não movimento rápido dos olhos)  
OCBZ – Oxcarbazepina  
PB – Fenobarbital  
PCE – Pacientes com epilepsia  
PDD – Dose diária prescrita  
PEs – Paroxismos epileptiformes  
PSG – Polissonografia  
PSQI – Índice de qualidade do sono de Pittsburgh  
REM – *rapid eyes movement* (movimento rápido dos olhos)  
RM – Ressonância magnética  
SAHOS – Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono  
SDE – Sonolência diurna excessiva  
SNC – Sistema nervoso central

SOREMP – Sono REM precoce

TPM – Topiramato

TTS – Tempo total de sono

VEEG – Vídeo eletroencefalograma

VPA – Ácido Valpróico

WASO – *Wake after epilepsy onset*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>25</b>
1.1 EPILEPSIA.....	25
1.1.1 Definição.....	25
1.1.2 Epidemiologia.....	25
1.1.3 Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo resistente às medicações antiepilépticas.....	26
1.2 O SONO.....	28
1.3 A RELAÇÃO ENTRE EPILEPSIA E SONO.....	28
1.3.1 A relação entre crises epilépticas e sono.....	29
1.3.2 Sonolência diurna excessiva em PCE.....	30
1.3.3 A relação entre estágios do sono e ocorrência de paroxismos epileptiformes.....	34
1.4 JUSTIFICATIVA.....	35
1.5 HIPÓTESES.....	36
<b>2 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>37</b>
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	39
3.2 LOCAL.....	39
3.3 PARTICIPANTES E AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	39
3.4 EXAME DE IMAGEM.....	43
3.5 POLISSONOGRRAFIA.....	43
3.6 VIDEO-ELETOENCEFALOGRAFIA.....	45
3.7 INTERPRETAÇÃO DOS DADOS NEUROFISIOLÓGICOS.....	46
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	46
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS.....	49
4.2 QUESTIONÁRIOS.....	50
4.3 PARÂMETROS POLISSONOGRÁFICOS.....	51
4.4 PAPEL DO SONO COMO ATIVADOR DE DESCARGAS EPILEPTICAS E COMO LOCALIZADOR DE ZONA EPILEPTOGÊNICA.....	54

4.5 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES.....	57
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIA.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO A Termo de consentimento informado e esclarecido.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO B Questionário Geral.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO C Escala de Sonolência de Epworth.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO D Escala de Sonolência de Stanford.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO E Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO F Questionário adaptado de Fletcher &amp; Lockett.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO G Certificado de aprovação do comitê de ética em pesquisa HGCR.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO H Certificado de aprovação do comitê de ética em pesquisa HU.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO I Artigo submetido.....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO J Artigo submetido.....</b>	<b>123</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPILEPSIA

### 1.1.1 Definição

A epilepsia é definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) como um distúrbio caracterizado pela predisposição a gerar crises epiléticas e por consequências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais decorrentes dessa condição. A definição requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (1).

Em 2010, a ILAE propôs uma nova revisão para a classificação das epilepsias. Atualmente são classificadas em: síndromes eletroclínicas, constelações, epilepsias associadas com condições estruturais ou metabólicas ou epilepsias de causas indeterminadas. Essa classificação de tipos individuais em categorias é baseada na idade de início da doença, antecedentes pessoais, exame neurológico, padrões eletroencefalográficos, fatores desencadeantes de crises e distribuição das crises em relação ao ciclo sono e vigília (1). As constelações, classificação na qual a epilepsia de lobo temporal está inserida, são condições que são reconhecidas pelas suas características clínicas. Atualmente são consideradas constelações: epilepsia do lobo temporal mesial (com esclerose hipocampal), hamartoma hipotalâmico com crises gelásticas, epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia e Síndrome de Rasmussen.

### 1.1.2 Epidemiologia

A estimativa mundial é que há, aproximadamente, 65 milhões de pessoas vivendo com epilepsia. Essa ocorrência altera substancialmente de acordo com a população estudada, atingindo maiores níveis em países com piores índices de desenvolvimento (1). Na população brasileira, a prevalência estimada é de 9,2 pessoas com epilepsia para cada 1.000 habitantes (2).

Em adultos, as epilepsias associadas a condições estruturais ou metabólicas, em particular, a epilepsia do lobo temporal por esclerose mesial temporal (ELT-EMT) é a constelação mais comum. O estudo brasileiro de Borges e cols., realizado na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, com a finalidade de determinar a prevalência da epilepsia nessa população, demonstrou que cerca de 60% dos adultos

incluídos nesse trabalho tinham o diagnóstico de epilepsia do lobo temporal (ELT) (2).

### **1.1.3 Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo resistente às medicações antiepilépticas**

A ELT é a epilepsia focal mais comum nos adultos (2), sendo a esclerose do hipocampo (EH) a histopatologia mais frequente encontrada em pacientes com epilepsia resistente às medicações antiepilépticas (MAEs). Patologicamente, na esclerose mesial temporal (EMT) há uma perda neuronal seletiva nas células piramidais da região CA1, além de também haver perdas neuronais nas regiões CA3 e CA4 do hipocampo, com uma relativa preservação do *subiculum* e CA2 (3).

Os critérios diagnósticos da ELT-EMT são feitos com base em uma constelação de sinais e sintomas (4). É frequente encontrar na história natural da doença, o relato de um insulto precipitante inicial (IPI), geralmente antes dos cinco anos de idade, que inclui: crises febris, trauma, hipóxia e infecções no sistema nervoso central (SNC). Após o IPI, o paciente permanece sem crises epiléticas, período este chamado de “período latente”. No entanto, nem todos apresentam esse padrão. Alguns pacientes não têm o insulto inicial ou, outros, iniciam as crises recorrentes logo após a ocorrência do IPI. Em geral, as crises habituais iniciam em torno dos quatro a dezesseis anos de idade, podendo também iniciar muito antes ou muito depois dessa faixa etária. Além do período latente, há, ainda, um outro período de tempo que ocorre em grande parte dos pacientes chamado de período “silente”. Esse período compreende o tempo entre a primeira crise habitual e o início das crises intratáveis. O período silente indica que as crises são facilmente controladas no início por um período de tempo limitado até que elas se tornam progressivamente resistentes às MAEs, sugerindo, dessa forma, que o substrato patológico da doença é progressivo.

Epilepsia resistente às MAEs é definida como a falha em se obter o controle total das crises utilizando dois esquemas adequados e apropriadamente escolhidos (tanto em monoterapia quanto em politerapia) (5). Dentro desse contexto, cerca de 60% dos pacientes com ELT-EMT apresentam crises resistentes ao tratamento. No entanto, existe um grupo de pacientes, chamado de forma benigna da ELT-EMT, que obtém fácil controle de crises com o uso habitual de medicações.

Por não haver na ELT-EMT um único sinal ou sintoma específico, o contexto em que as crises aparecem, ou seja, suas características clínicas e eletrofisiológicas, é importante. Os sinais e

sintomas típicos das crises decorrentes da ELT-EMT são compostos por aura, alteração da consciência e automatismos. Dependendo da duração da crise e do seu padrão de propagação dentro do SNC, podem ocorrer sintomas motores ictais e confusão pós-ictal. As auras típicas da ELT-EMT são as auras epigástricas, medo e ansiedade, *déjà vu*, auras não específicas (quando o paciente tem dificuldade em descrever a aura) e auras autonômicas (com palpitações, arritmias, dilatação pupilar, etc.). Frequentemente após a aura, o paciente cursa com perda de consciência, amnésia, afasia, automatismos gestuais ou oroalimentares e sintomas motores positivos como: clonias em face e membros superiores, versão cefálica, posturas distônicas e crise clônica-tônica-clônica (generalização secundária). Após o período ictal, algum grau de disfunção pós-ictal estará sempre presente, sendo os mais frequentes o comprometimento cognitivo, déficit de memória, alteração no humor ou déficits na linguagem.

Achados neurofisiológicos relacionados à ELT-EMT podem ser vistos no eletroencefalograma (EEG) de escalpe no estado interictal, no início da crise e no pós-ictal. No EEG interictal, há um alentecimento inespecífico das ondas cerebrais na região temporal anterior, sendo a onda aguda o grafoelemento epileptiforme típico deste período. O aparecimento dessa onda é facilitado pela sonolência e pelos estágios superficiais de sono. Na fase ictal, durante a ocorrência da aura, o EEG de escalpe pode ser normal ou inconclusivo em cerca de 60% dos pacientes. O registro típico dessa fase são ondas que apresentam um padrão rítmico e crescente de uma atividade na faixa teta (4 a 7 ciclos/segundo) com progressiva redução da frequência e aumento da amplitude. No período pós ictal, observa-se uma alentecimento difuso do EEG retornando progressivamente ao ritmo de base.

Habitualmente, os pacientes com ELT-EMT apresentam mau controle das crises epiléticas com o uso das MAEs. Porém, a lobectomia temporal apresenta boas taxas de sucesso terapêutico chegando, em algumas séries, a quase 70% de pacientes livres de crises. A morbimortalidade da cirurgia é baixa, com uma taxa de complicações menores de 3,75% e de complicações maiores em 0,88% (3). Entretanto, o acesso à cirurgia no Brasil é escasso, com poucos centros capacitados para a realização do procedimento cirúrgico e, conseqüentemente, uma longa lista de espera para a sua realização.

## 1.2 O SONO

O sono é classificado em estágios baseando-se em três variáveis fisiológicas: EEG, eletrooculograma (EOG) e tônus muscular. Através delas são caracterizados dois padrões fundamentais de sono: o sono sem movimentos oculares rápidos, chamado de sono não-*Rapid Eyes Movement* (NREM) e o sono com movimentos oculares rápidos, chamado de sono *Rapid Eyes Movement* (REM). O sono NREM é composto por três etapas em grau crescente de profundidade: NREM1, NREM2 e NREM3. Em relação à vigília, há um relaxamento muscular progressivo, porém ainda mantendo certa tonicidade basal nessa etapa. Na medida em que se passa do estado de vigília para estado de sono NREM, a atividade elétrica cerebral na faixa alfa (8 a 13 ciclos/segundo), chamada de ritmo posterior de vigília, vai desaparecendo, dando lugar a uma atividade mista na faixa teta (4 a 7 ciclos/segundo) e beta (acima de 13 ciclos/segundo). Além disso, surgem também as chamadas “ondas agudas do vértex”, que são ondas características do sono NREM1. Com o aprofundamento do sono, o indivíduo passa para o estágio NREM2, onde há um aumento de ondas na faixa delta (0,5 a 3,5 ciclos/segundo), surgem os fusos do sono (atividade rítmica de 12 a 14 ciclos/segundo e duração média de 1 a 5 segundos) e os Complexos K (ondas lentas bifásicas de alta amplitude que podem estar acompanhadas ou não de fusos do sono). O sono NREM3 contém um alto teor de ondas na faixa delta e com alto potencial (acima de 70  $\mu$ V), sendo, por isso, chamado de sono de ondas lentas. Por outro lado, o sono REM apresenta um padrão eletroencefalográfico dessincronizado, semelhante à vigília com olhos abertos, com a diferença de apresentar atonia muscular e movimentos corporais fásicos e erráticos. Nessa fase do sono, encontram-se as ondas em dente de serra que são ondas na faixa teta e delta de aspecto serrilhado, típicas dessa fase. No sono REM, também ocorre os movimentos oculares rápidos e a frequência cardíaca e respiratória passam a ser irregulares devido a oscilações na atividade parassimpática e simpática (6).

## 1.3 A RELAÇÃO ENTRE EPILEPSIA E SONO

Não é recente o reconhecimento da interação entre epilepsia e sono. Foi a partir da observação da distribuição das crises epiléticas ao longo do ciclo circadiano que surgiu a hipótese sobre a influência do sono na epilepsia (7). Em 1885, ao observar pacientes

institucionalizados, Sir William R. Gowers percebeu que em 21% dos casos as crises ocorriam exclusivamente durante a noite, 42% ocorriam somente durante o dia e em 37% ocorriam tanto durante o dia quanto à noite (8). A partir de então, passou-se a utilizar o termo “epilepsia exclusiva do sono” quando pacientes apresentam suas crises apenas durante esse estágio, característica esta que corresponde a aproximadamente 6% dos pacientes com epilepsia (PCE) (9).

### **1.3.1 A relação entre crises epiléticas e sono**

A relação entre sono e epilepsia é complexa e recíproca. O sono pode ativar a ocorrência de crises e de paroxismos epileptiformes (PEs) em algumas síndromes epiléticas, como as epilepsias do despertar, que são consideradas um grupo de epilepsias relacionadas ao ciclo sono-vigília. A epilepsia mioclônica juvenil e a epilepsia somente com crises generalizadas tônico-clônicas fazem parte desse grupo, tendo suas crises ocorrendo, predominantemente, poucas horas após o despertar. Já na epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante (ELF) há predominância das crises durante o sono, sendo que em alguns casos, as crises são exclusivas desse período. Assim como na ELF, na ELT também ocorrem crises noturnas. No entanto, as generalizações secundárias são mais comuns na ELF (9,10).

Em relação à fase do sono na qual as crises epiléticas tendem a ocorrer, há predominância durante o sono NREM, mais especificamente durante o sono NREM1 e NREM2 (10). Os efeitos da ocorrência de crises epiléticas noturnas podem durar muito além do período pós-ictal. Essas crises ocorridas durante a noite levam à fragmentação da arquitetura do sono resultando em sonolência diurna (9,11). Na ELT, as crises noturnas resultam em aumento do teor de sono NREM1, redução do sono NREM2, NREM3, REM e da eficiência do sono, sendo esse último parâmetro o maior responsável pelos sintomas diurnos. Por outro lado, não só a ocorrência de crises durante a noite, mas também durante a vigília prejudicam a arquitetura do sono (11-14). Essas crises ocorridas durante o dia aumentam o número de despertares, aumentam a latência e reduzem a quantidade de sono REM levando, também, à sonolência diurna excessiva (SDE) (11,15).

Os efeitos da redução do sono REM causado pelas crises diurnas e noturnas nos PCE ainda é desconhecido. Porém sabe-se que o sono REM é uma etapa importante para consolidação da memória (16) e que a sua privação leva a uma pior percepção do sono em voluntários

saudáveis (17) , piora no desempenho cognitivo (18) e aumento da expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo em ratos (19).

Estudos utilizando polissonografia conduzidos em pacientes com ELT mostraram que a própria epilepsia altera a arquitetura do sono, reduz sua eficiência, aumenta o número de despertares e microdespertares, aumenta o teor de sono NREM1 e NREM2 e reduz o teor de sono NREM3 (20). No entanto, nem todos os estudos concordam com esses achados. Outros autores relataram aumento do sono NREM3 e redução do tempo total de sono (TTS) e sono REM (12). Contudo, os estudos disponíveis na literatura atual recrutaram pacientes com síndromes epiléticas diversas ou incluíram em seus trabalhos pacientes com ELT por diferentes etiologias o que limita o poder de generalização e comparação entre eles.

A redução da frequência de crises é um fator importante para a melhora do sono na população de PCE. O controle das crises obtido após o tratamento cirúrgico da ELT melhorou o sono dos pacientes tanto em relação aos parâmetros subjetivos (21) quanto aos objetivos, avaliados através da polissonografia (PSG) (12, 15). É provável que a melhora das queixas relacionadas ao sono seja devido à redução do número de despertares noturnos que ocorre com o controle das crises, levando a um sono mais estável e, conseqüentemente, de melhor qualidade (15).

A melhora polissonográfica com o controle das crises epiléticas também é observada na ELF. Assim como na ELT, o tratamento desses pacientes leva à melhora dos parâmetros do sono, incluindo duração do REM, duração do sono de ondas lentas e da eficiência do sono (22). Apenas um estudo avaliou SDE após o tratamento cirúrgico da ELF. Os sintomas de SDE desapareceram seis meses após a cirurgia, sugerindo um benefício tanto em relação ao sono quanto no controle das crises noturnas (23).

### **1.3.2 Sonolência diurna excessiva em PCE**

A prevalência de SDE na população com epilepsia foi avaliada em diversos estudos e variou de 10 a 32% (24-29). De fato, sonolência, fadiga diurna e sensação de sono não reparador são sintomas que frequentemente os epileptologistas encontram na prática clínica. A sonolência prejudica atividades laborais e sociais, o desempenho cognitivo e resultam em piores índices de qualidade de vida mensurados por escalas específicas (25). Nos PCE especialmente onde coexistem epilepsia e insônia, há piores índices de qualidade de vida em geral,

piores índices em escalas que avaliam sensação de bem estar, funcionamento cognitivo e social, além de que se sentem mais fadigados (25). Comumente, nos PCE, a sonolência e as queixas relacionadas ao sono são atribuídas às MAEs (tabela 1) e às crises noturnas. Porém, nem sempre esses dois fatores são responsáveis por essas queixas. Diversos trabalhos alertam para a associação entre outros distúrbios do sono e epilepsia (30-32). Causas como os distúrbios respiratórios noturnos, higiene inadequada do sono, distúrbios do movimento e distúrbios do ritmo circadiano também podem causar sintomas diurnos. A presença de distúrbios do sono foi um preditor mais forte de sonolência nos PCE do que a frequência de crises ou o número de MAEs (27). Além disso, estudos em pacientes pré-tratamento medicamentoso ou após a sua retirada mostraram que ainda sim a SDE foi encontrada (32), reiterando mais uma vez que a sonolência apresentada pelo PCE nem sempre é decorrente de efeitos colaterais das MAEs ou à ocorrência de crises noturnas.

Tabela 1: Efeito das MAEs mais comuns no sono

MAE	Estudo	Mecanismo de ação	Sono NREM	Sono REM	Observações
Carbamazepina	Touchon <i>et al.</i> (33)	Bloqueio canal sódio voltagem dependente	↑NREM1e NREM3	↓ porcentagem e densidade	↑ eficiência do sono
Fenitoína	Roder-	Bloqueio canal sódio			
Curto prazo	Wanner <i>et al.</i> (34)	voltagem dependente	↓NREM1 e NREM2	Não altera	↓ latência para início do sono
Longo prazo			↑NREM3 ↑NREM1 e NREM2 ↓NREM3	Não altera	
Valproato sódico	de Ehrenberg <i>et al.</i> (35)	Bloqueio da enzima GABA-T semialdeído desidrogenase, bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes e redução do limiar para correntes de cálcio.	↑NREM1e e NREM3	Dados conflitantes	↑ eficiência do sono Estabiliza sono

Fenobarbital	Karacan <i>et al.</i> (36)	Aumenta a inibição GABA, prolonga a abertura dos canais de cloreto.	↑NREM1 e NREM2	↓porcentagem (efeito dose dependente)	↑TTS ↓latência para início do sono ↓WASO
Clonazepam	Sammaritan o <i>et al.</i> (37)	Aumenta a inibição GABA <sub>A</sub>	↓NREM1 e NREM3 ↑NREM2	↑latência para início	↓eficiência do sono ↓latência para início do sono ↓WASO ↓despertares ↑densidade fuses do sono
Lamotrigina	Sammaritan o <i>et al.</i> (37)	Bloqueio de canais de sódio dependentes	↓NREM3	↑porcentagem	insônia

Abreviações: MAEs – medicações antiepilépticas; NREM – sono não-Rapid eye movement; REM – Rapid eye movement; TTS – tempo total de sono; WASO: *wake after sleep onset*.

↑ = aumento; ↓ = redução

### **1.3.3 A relação entre estágios do sono e ocorrência de paroxismos epileptiformes**

O sono pode ativar a ocorrência de PEs em algumas síndromes epiléticas. Os dois principais padrões de sono, o sono NREM e o sono REM, possuem componentes fisiológicos distintos e efeitos diferentes sobre os PEs. Em geral, tanto as descargas generalizadas quanto focais aumentam durante o sono NREM, enquanto o sono REM as suprime (38).

No sono NREM, a ocorrência dos PEs interictais e sua propagação são facilitadas devido às oscilações síncronas de neurônios corticais gerando fusos do sono, Complexos K e ondas lentas (38). Por outro lado, no sono REM, o aumento da atividade colinérgica causa um estado de dessincronização neuronal, reduzindo as chances de um somatório espacial e temporal e, conseqüentemente, diminuindo a dispersão das descargas interictais (39). Além disso, nessa fase do sono, a ocorrência de crises clínicas torna-se menos provável devido ao aumento da atividade GABAérgica e à atonia muscular. Ou seja, o EEG dessincronizado, o aumento da atividade GABA e a perda do tônus muscular resultam menores chances de propagação dos PEs e bloqueio da expressão clínica das crises (38, 40). A assincronia neuronal leva à restrição do campo de dispersão que, juntamente com exames de neuroimagem e parâmetros clínicos, podem ajudar na localização da zona irritativa (39,41-44). O sono, ao aumentar as chances de ocorrência dos PEs e restringi-los à zona epileptogênica torna-se uma importante ferramenta eletrofisiológica, particularmente relevante quando o EEG de vigília é normal (45) ou naqueles casos em que há descargas epiléticas bilaterais (41,42).

Os fatores que influenciam a ocorrência dos PEs não são somente secundários a fenômenos eletrofisiológicos próprios de cada estágio do sono. O tipo de síndrome epilética e o estado de vigília também podem influenciá-los. Na ELT, acrescenta-se ainda: a data da última crise, a técnica e o local de registro dos PEs, o tempo de doença, a idade de início das crises, a presença de crises tônico-clônico generalizadas (CTCG) e de esclerose do hipocampo à Ressonância Magnética (RM). Estudos realizados em pacientes com ELT resistente ao tratamento clínico demonstraram que aqueles que possuíam mais tempo de doença apresentavam maiores taxas de PEs durante a vigília, sono NREM2 e NREM3. A presença de CTCG relacionou-se a uma maior frequência de PEs interictais durante o sono REM. Além disso, a taxa de PEs durante a vigília foi maior naqueles pacientes que

apresentavam esclerose do hipocampo à RM, relacionando, então, a frequência de PEs durante a vigília com a perda celular do hipocampo (46).

#### 1.4 JUSTIFICATIVA

A relação entre sono e epilepsia, como já dita anteriormente, é mútua e complexa. Enquanto algumas síndromes epilépticas possuem um nítido padrão de distribuição das crises relacionado ao ciclo sono-vigília, a própria epilepsia resulta em alterações na arquitetura do sono levando a repercussões diurnas.

Pacientes com epilepsia possuem maior prevalência de sonolência diurna e de distúrbios do sono do que a população geral, resultando em piores índices de qualidade de vida. Avaliando-se, particularmente, a epilepsia de lobo temporal, estudos anteriores demonstram que esses pacientes possuem níveis significativamente maiores de sonolência do que voluntários saudáveis.

O conhecimento dos fatores clínicos que influenciam a ocorrência dos PEs durante o sono podem fornecer informações importantes acerca da distribuição das crises durante o ciclo sono-vigília, levando a melhores estratégias para controle da doença. Além do mais, a identificação dos PEs, em especial durante o sono REM, pode ser uma valiosa ferramenta localizatória da zona epileptogênica.

Questões como quais são os fatores que influenciam o padrão de ocorrência dos PEs interictais e sua relevância clínica ainda permanecem sem respostas apesar do conhecimento atual a respeito da relação entre sono e epilepsia.

A decisão de se estudar os pacientes com ELT-EMT é justificada por ser o tipo mais frequente de epilepsia no adulto, ter índices elevados de sonolência e queixas relacionadas ao sono, além de que a correta localização da zona epileptogênica e a remoção cirúrgica dessa região é uma estratégia terapêutica importante nos pacientes com epilepsia resistente, repercutindo sobre o sono, controle da doença e qualidade de vida.

Os estudos disponíveis na literatura apresentam achados controversos em relação às alterações polissonográficas na população de pacientes com ELT devido à heterogeneidade dos sujeitos incluídos nessas pesquisas, quantidade amostral insuficiente e por terem utilizado métodos inadequados de avaliação do sono.

Diante do exposto, o presente trabalho, avaliou o efeito da epilepsia sobre os parâmetros objetivos e subjetivos do sono em um

grupo clinicamente homogêneo de pacientes com ELT-EMT resistente às MAEs através de questionários estruturados, escalas específicas e padronizadas para investigação do sono, estudos de videoeletroencefalografia (VEEG) e PSG noturna. Avaliamos, também, quais parâmetros clínicos modulam os PEs durante o ciclo sono-vigília e como esses parâmetros afetam os PEs.

## 1.5 HIPÓTESES

- 1) Pacientes com ELT-EMT resistente ao tratamento clínico possuem alterações na arquitetura do sono, podendo estar relacionadas à maior prevalência de distúrbios do sono nestes pacientes.
- 2) A localização de paroxismos epileptiformes interictais durante o sono REM se associa à zona epileptogênica geradora das crises epiléticas.

## **2 OBJETIVO GERAL**

Analisar os parâmetros subjetivos e objetivos do sono dos pacientes com ELT-EMT resistente ao tratamento clínico.

### **2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1) Determinar as características clínicas, farmacológicas e eletrofisiológicas dos pacientes adultos com ELT- EMT resistentes às MAEs que compareceram à avaliação pré-cirúrgica na Unidade de vídeo-monitorização do Centro de Cirurgia de Epilepsia (CEPESC), situado no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, Santa Catarina;

2) Analisar as associações entre as variáveis clínicas, farmacológicas, eletrofisiológicas e polissonográficas desses pacientes;

3) Analisar as frequências (número de PEs/ minuto) das descargas epiléticas interictais em sono REM e sono NREM;

4) Analisar quais variáveis influenciam o padrão de ocorrência de PEs durante o sono e vigília;

5) Analisar o grau de concordância entre o local de ocorrência de PEs durante o sono REM e o lado da esclerose mesial temporal evidenciada à RM.



## **3 MÉTODOS**

### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo observacional e transversal realizado no CEPESC, localizado no HGCR, na cidade de Florianópolis. Os dados clínicos, demográficos, radiológicos, farmacológicos e eletrofisiológicos foram coletados na base de dados do referido centro. A equipe conta com enfermeiros, neurologistas, psiquiatras, neuropsicólogos, os quais participaram da obtenção dos dados. As variáveis coletadas pela equipe aconteceram durante a internação dos pacientes que ficavam sob investigação para o tratamento cirúrgico.

### **3.2 LOCAL**

Unidade de vídeo-monitorização do CEPESC, situado no HGCR, Florianópolis, Santa Catarina.

### **3.3 PARTICIPANTES E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Foram incluídos 56 pacientes adultos (acima de 18 anos) com o diagnóstico de ELT-EMT de acordo com os critérios da ILAE (1), encaminhados para avaliação pré-operatória entre o período de outubro de 2009 e setembro de 2013. Os critérios de exclusão foram pacientes com epilepsia que não preenchiam os critérios de epilepsia resistente às MAEs, características clínicas que colocassem o diagnóstico de epilepsia em dúvida, pacientes com outros tipos de epilepsia não localizados no lobo temporal ou outras formas de ELT que não fosse ELT-EMT, pacientes com o diagnóstico ou suspeita de distúrbios do sono e pacientes não alfabetizados, com comorbidades psiquiátricas ou cognitivas que o impedissem de compreender os questionários aplicados.

Após o preenchimento de um termo de consentimento livre informado (Anexo A), foram obtidos dados demográficos e clínicos através de questionários semiestruturados (Anexo B) aplicados pela equipe assistente. Tais questionários foram aplicados antes e após a realização do exame de polissonografia. Os pacientes também foram submetidos à aplicação de escalas para investigação de sonolência diurna (Escala de sonolência de Epworth - ESE) (47), sonolência no momento do exame (escala de sonolência de Stanford - ESS) (48), qualidade do sono (índice de qualidade do sono de Pittsburgh- PSQI)

(49) e investigação de distúrbios respiratórios do sono (Questionário de Fletcher & Luckett - FLAQ) (50) durante o primeiro dia de internação.

A ESE (Anexo C) consiste em 8 perguntas, cada uma delas podendo ser pontuadas de 0 a 3 (nunca = 0, leve = 1, moderada = 2, alta = 3), com o objetivo de mensurar a tendência a adormecer em situações habituais. A escala varia entre 0 a 24 e uma pontuação acima de 10 indica SDE.

A ESS (anexo D) quantifica, subjetivamente, o grau de sonolência no momento de sua aplicação. Os pacientes escolhem uma entre 7 opções para identificar o seu grau de sonolência naquele momento. Uma pontuação igual ou maior a 3 está associada a um comprometimento no desempenho de tarefas cognitivas secundário à sonolência.

O PSQI (anexo E) é uma escala que contém 19 perguntas auto-aplicadas que avalia a qualidade do sono no último mês. As 19 perguntas estão divididas em 7 subcategorias, cada uma delas podendo ser pontuadas de 0 a 3. As subcategorias são: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicações indutoras do sono e disfunção diurna. A pontuação final pode variar entre 0 a 21 pontos, indicando quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Uma pontuação acima de 5 é considerada má qualidade do sono.

O FLAQ (anexo F) compreende 28 questões relacionadas aos sintomas de SDE e da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). Cada um desses 28 itens é pontuado de 0 a 3 (nunca = 0, muito raramente = 1, ocasionalmente = 2, frequentemente = 3), o escore global varia de 0 a 84, sendo dividido por 28. Pontuações > 1 sinalizam a presença de sintomas sugestivos de SAHOS.

O resumo em relação aos questionários aplicados pode ser visto na figura 1.

Além dos questionários descritos acima, os pacientes também responderam a perguntas (“sim” ou “não”) sobre a presença de outros distúrbios do sono como insônia, sono não restaurador, sonilóquio, sonambulismo, bruxismo, pesadelos e paralisia do sono.

Todos os pacientes tiveram suas MAEs mantidas durante a PSG e foi realizada a dosagem do nível sérico dessas medicações na manhã seguinte à realização do exame. Com o objetivo de comparar diferentes regimes de MAEs, foi utilizado o método descrito pela Organização Mundial de Saúde que padronizaram diferentes MAEs como a proporção entre a dose diária prescrita (*prescribed daily dose* - PDD) e a dose diária definida (*defined daily dose* – DDD), sendo descrita como a

dose média efetiva diária para um adulto de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (51).

<p><u>Escala de sonolência de Epworth (ESE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivo: mensurar a tendência a adormecer em situações habituais</li> <li>- 8 perguntas graduadas de 0 a 3</li> <li>- Mínimo: 0 e máximo: 24</li> <li>- Acima de 10 pontos é indicativo de sonolência diurna excessiva</li> </ul>	<p><u>Escala de sonolência de Stanford (ESS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivo: quantifica o grau de sonolência no momento de sua aplicação</li> <li>- Paciente escolhe 1 dentre 7 opções para identificar seu grau de sonolência naquele momento</li> <li>- Pontuação acima de 3 está associada a comprometimento no desempenho cognitivo secundário à sonolência</li> </ul>	<p><u>Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivo: avaliar a qualidade do sono no último mês</li> <li>- 19 perguntas, divididas em 7 subcategorias, graduadas de 0 a 3</li> <li>- Mínimo: 0 e máximo: 21</li> <li>- Acima de 5 pontos é indicativo de má qualidade do sono</li> </ul>	<p><u>Questionário adaptado de Fletcher &amp; Luckett (FLAQ):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objetivo: identificar sintomas de SAHOS</li> <li>- 28 perguntas, graduadas de 0 a 3</li> <li>- Pontuação global varia de 0 a 84, sendo dividido por 28</li> <li>- Pontuação acima de 1 sinaliza a presença de sintomas sugestivos de SAHOS.</li> </ul>
--	--	---	---

**Figura 1:** Essa figura demonstra o resumo das escalas de avaliação do sono aplicada nos pacientes com epilepsia.

### 3.4 EXAME DE IMAGEM

Foi realizado exame de RM com campo de 1,5 T utilizando protocolo especial para epilepsia. Todos os pacientes tinham achados à RM consistentes com esclerose hipocampal (EH), definida como presença de atrofia, hiperssinal na sequência ponderada em T2, hipossinal em T1 e distorção da estrutura interna do hipocampo. Baseado na análise visual da RM, a EH foi classificada em: a) unilateral: quando a esclerose foi vista em apenas um lado; b) bilateral: quando as alterações hipocampais foram observadas em ambos os lados.

### 3.5 POLISSONOGRAFIA

Foi realizado o exame de vídeo polissonografia no aparelho Biologic® durante a primeira noite de admissão hospitalar. Esse exame consistia em 18 canais de EEG, cuja montagem era baseada no sistema internacional 10-20 para montagem dos eletrodos, EOG, eletromiograma de mento (EMG), sensores de pressão nasal, termistor e roncos, cintas torácicas e abdominais (para detecção de esforço respiratório), pulso-oxímetro, sensor de posição corporal, eletrocardiograma e sensores para identificação de movimentos de membros inferiores.

Os pacientes eram orientados a dormir às 22:00 horas e acordados pela equipe de enfermagem às 06:00 da manhã. Os registros foram feitos em quartos individuais localizados na unidade de vídeo eletroencefalograma do CEPESC, as luzes foram apagadas, as portas fechadas e os pacientes não tinham seu sono interrompido a menos que tivesse ocorrido uma crise epiléptica. Os pacientes que tiveram crise durante a PSG foram orientados a retomar o sono assim que a crise acabasse.

Dois pesquisadores (a mestrande e a coorientadora) realizaram o estagiamento do sono utilizando os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), estabelecidos em 2007, para eventos respiratórios e microdespertares. Os parâmetros do sono avaliados foram: TTS, latência para sono REM, porcentagem de tempo em cada estágio de sono em relação ao TTS, tempo acordado após início do sono (*wake after sleep onset* – WASO), índice de despertares e microdespertares, índice de dessaturação e padrão eletroencefalográfico. O início do sono foi estabelecido como 3 épocas consecutivas de estágio NREM1 ou 1 época de estágio NREM2. Também foi anotada a

ocorrência de sono REM precoce (SOREMP), anormalidades durante sono REM e crises epilépticas durante o exame.

Utilizamos os critérios estabelecidos por Marzec e Malow (52) nas épocas de sono em que não foi possível realizar o estagiamento devido à ocorrência frequente de PEs ou pela presença de atividade ictal. As épocas com atividade epiléptica não eram estagiadas e épocas pós-ictais eram estagiadas quando as ondas cerebrais eram semelhantes à épocas pré-ictais. As épocas com atividade ictal e pós-ictal não foram incluídas no TTS.

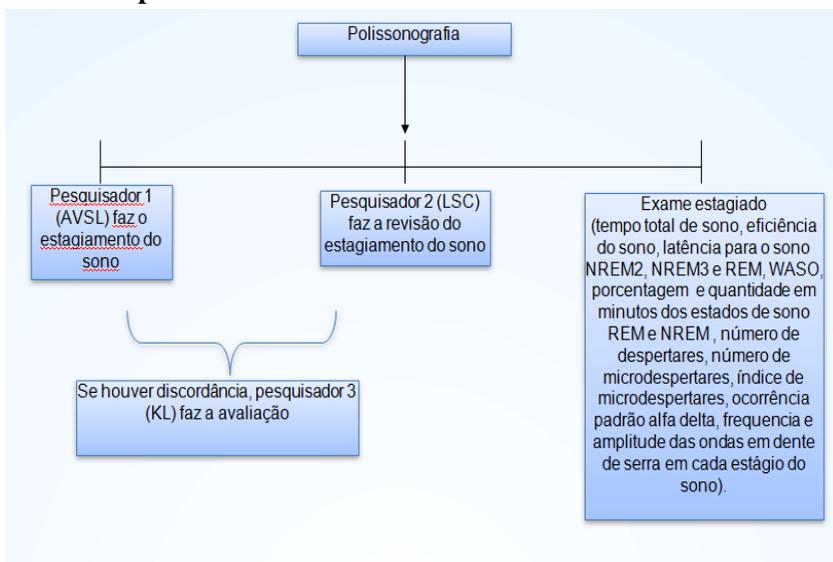
Quando houve divergência durante o estagiamento das épocas de sono, uma terceira examinadora (a orientadora da pesquisa) analisou a época duvidosa e uma reunião de consenso estabeleceu o resultado final.

Todos os pacientes responderam a um questionário com o objetivo de identificar quem era privado de sono ou quem tinha tido crise nas 24 horas antes do exame.

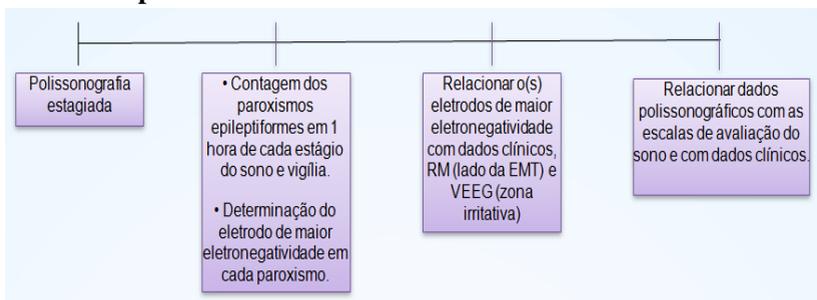
Após o estagiamento do sono, o registro polissonográfico foi realizado em épocas de 10 segundos para realizar a determinação e a localização dos PEs. Foi utilizada a montagem eletroencefalográfica referencial com eletrodo Pz e os critérios adotados para identificar os PEs, foram aqueles descritos por Gloor (53). O EEG interictal foi analisado por pelo menos 1 hora em vigília e em cada estágio de sono. Caso não tenha sido atingida 1 hora de algum estágio de sono ou vigília, todo o tempo registrado deste estágio era analisado.

A figura 2 demonstra em forma de esquema o fluxograma de avaliação do paciente.

## Etapa 1



## Etapa 2



**Figura 2:** Fluxograma que demonstra o esquema de avaliação do paciente.

### 3.6 VIDEO-ELETROENCEFALOGRAFIA

Posteriormente à polissonografia, o paciente foi submetido ao VEEG conforme o protocolo para avaliação pré-operatória. O sinal de EEG foi obtido através do sistema digital com 32 canais, utilizando o sistema internacional 10-10 de montagem dos eletrodos nos lobos temporais. Foram utilizados métodos de ativação como hiperventilação

e fotoestimulação a fim de aumentar a sensibilidade do exame em detectar PEs.

### 3.7 INTERPRETAÇÃO DOS DADOS NEUROFISIOLÓGICOS

A zona epileptogênica foi determinada pela predominância unilateral dos PEs interictais (80% de predominância) e pelo início ictal inequívoco durante a monitorização de VEEG.

As variáveis a seguir foram calculadas como descritas no artigo de Clemens e cols. (46):

- Taxa de PEs interictais: número de PEs interictais em cada estágio de sono ou vigília/tempo analisado em cada estágio do sono ou vigília
- Média da taxa de PEs interictais: média da taxa de PEs interictais determinada para todos os estágios do sono ou vigília
- Densidade relativa de PEs interictais: taxa de PEs interictais em cada estágio de sono ou vigília/ média da taxa de PEs. Essa variável foi introduzida devido a grande diferença entre pacientes e taxas de PEs, mesmo durante o mesmo estágio do sono ou vigília.

O valor localizatório dos PEs foi determinado através da comparação entre dados de localização dos PEs durante o sono ou vigília e dados do VEEG e RM.

### 3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki, Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina, com a aprovação do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos de ambas as instituições – HGCR (parecer número 2012/0007) (Anexo G) e HU-UFSC (processo número 515 – Anexo H). Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente à sua inclusão no estudo, após clara explicação sobre o mesmo. Todos os pacientes tiveram sua identidade mantida em sigilo. A opção por não participarem do estudo não trouxe prejuízo à assistência recebida pelos pacientes. Apenas a pesquisadora e os orientadores tiveram acesso aos dados da pesquisa.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* IBM®SPSS® para Mac, versão 21.0.

Para caracterizar a amostra foi usada análise descritiva.

Foram realizadas as análises de associação, de acordo com o tipo de desfecho:

1. Análise da associação entre as variáveis polissonográficas dos PCE e as escalas de sono PSQI, ESE, ESS e FLAQ
2. Análise dos estágios do sono ou vigília e o valor localizador dos PEs interictais.
3. Análise da associação entre as variáveis clínicas e as taxas de PEs interictais, média dos PEs interictais e densidade relativa de PEs interictais em todos os estágios do sono e vigília.
4. Análise da associação entre o uso de MAEs e a porcentagem de sono REM em relação do TTS.
5. Análise da associação entre a ocorrência de crise epiléptica na noite ou no dia da PSG e a porcentagem de sono REM em relação do TTS

Para todas as cinco análises, as variáveis clínicas e polissonográficas foram consideradas variáveis independentes, sendo considerado variável dependente o tipo de desfecho (índice de qualidade de sono pela escala de Pittsburgh, lateralização dos PEs, taxas de PEs interictais em todos os estágios do sono e vigília, média dos PEs interictais, densidade relativa de PEs interictais em todos os estágios do sono e vigília e porcentagem de sono REM em relação do TTS).

De forma oportuna a cada situação, os seguintes testes foram utilizados para a comparação entre os grupos: teste de Chi-quadrado, teste exato de Fisher, teste *t* de Student e correlação de Pearson. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

A tabela 2 apresenta as características clínicas da amostra em relação à idade de início da epilepsia, tempo de doença desde as crises recorrentes, frequência atual de crises e características da RM.

Foram recrutados 56 pacientes, 28 homens (50%), com idade variando entre 18 a 56 anos (média de  $35,8 \pm 9,8$ ), 91,1% destros, com escolaridade média de  $8,3 \pm 3,7$  anos de estudo, todos com o diagnóstico de ELT-EMT.

A figura 1 mostra o número de PCE que usavam cada MAEs. Aproximadamente 85% dos pacientes estavam em uso de politerapia (48/56), sendo que 50% estavam em uso de benzodiazepínicos (37,5% usando Clobazam e 17,9% Clonazepam).

Em relação à data da última crise epiléptica, 11 pacientes (19,6%) tiveram crise no dia do exame de PSG (crise entre 7 a 23 horas) e 4 (7,1%) tiveram crise durante a realização do exame, após terem iniciado o sono.

**Tabela 2** - Características clínicas da amostra total

Variáveis	Pacientes (n=56)
Homens (número; %)	28; 50%
Mulheres (número; %)	28; 50%
Idade (média $\pm$ DP <sup>a</sup> )	$35,8 \pm 9,8$
Escolaridade (média $\pm$ DP <sup>a</sup> )	$8,3 \pm 3,7$
Idade de início da epilepsia, duração e frequência das crises (média $\pm$ DP <sup>a</sup> )	$14,0 \pm 9,2$
Idade de início da epilepsia (anos)	$21,6 \pm 9,7$
Duração da epilepsia (anos)	$14,9 \pm 24,0$
Frequência de crises motoras simples (por mês)	$11,9 \pm 20,6$
Frequência de crises discognitivas (por mês)	$3,4 \pm 6,4$
Frequência de crises discognitivas com generalização secundária (por mês)	
Esclerose Hipocampal (número e porcentagem)	
Unilateral	55 (98,2%)
Esquerda	32 (57,1%)
Direita	23 (41,1%)
Bilateral	1 (1,8%)

<sup>a</sup> Desvio Padrão

**Tabela 3** - Frequência de uso das MAEs.

<b>MAE (número; %)</b>	<b>Pacientes (n=56)</b>
CBZ	37 (66,1%)
PB	22 (39,3%)
VPA	15 (26,8%)
PHT	8 (14,3%)
OCBZ	6 (10,7%)
LTG	5 (8,9%)
TPM	4 (7,1%)
CZP	10 (17,9%)
CLB	21 (37,5%)

CBZ – carbamazepina; PB – fenobarbital; VPA – divalproato de sódio; PHT – difenilhidantoína; LTG – lamotrigina; OCBZ – oxcarbazepina; TPM – topiramato; CZP – clonazepan; CLB – clobazan.

#### 4.2 QUESTIONÁRIOS

Como demonstrado na tabela 3, 38 (67,8%) pacientes completaram os questionários de ESE, ESS, PSQI e FLAQ. Nove (16,1%) pacientes apresentaram ESE >10, sugestivo de SDE. Em relação à avaliação pelo questionário de Stanford, 4 (7,1%) pacientes apresentaram pontuação maior ou igual a 3, sugerindo sonolência no momento da sua aplicação. Quinze (26,8%) pacientes tiveram índices na escala de Pittsburgh sugestivos de má qualidade do sono (PSQI>5) e 8 (14,3%) obtiveram pontuação maior que 1 na escala de FLAQ sugerindo sintomas de SAHOS.

**Tabela 4** - Questionários para avaliação de sonolência, qualidade do sono e sintomas de SAHOS.

Questionário	Pacientes ( <i>n</i> =38)
Escala de sonolência de Epworth <sup>a</sup>	
Pontuação geral (média±DP)	7,7 ± 4,5
Pontuação > 10 (Número de pacientes e porcentagem)	9 (16,1 %)
Escala de Sonolência de Stanford <sup>b</sup>	
Pontuação geral (média±DP)	1,5 ± 0,9
Pontuação ≥ 3 (Número de pacientes e porcentagem)	4 (7,1%)
Índice de qualidade do sono de Pittsburgh <sup>c</sup>	
Pontuação geral (média±DP)	
Pontuação > 5 (Número de pacientes e porcentagem)	5,3 ± 2,8 15 (26,8%)
Questionário Adaptado de Fletcher & Lockett <sup>d</sup>	
Pontuação geral (média±DP)	
Pontuação > 1 (Número de pacientes e porcentagem)	0,72 ± 0,3 8 (14,3%)

<sup>a</sup> Escala de sonolência de Epworth avalia sintomas de sonolência diurna. Pontuação >10 são consideradas como indicativas de sonolência diurna excessiva.

<sup>b</sup> Escala de Sonolência de Stanford quantifica subjetivamente o nível de sonolência no momento da avaliação. Pontuação ≥ 3 está associada a sonolência no momento da avaliação.

<sup>c</sup> Índice de qualidade do sono de Pittsburgh avalia qualidade do sono no último mês. Uma pontuação global acima de 5 pontos sugere má qualidade do sono nesse período.

<sup>d</sup> Questionário adaptado de Fletcher & Lockett avalia sintomas de apneia obstrutiva do sono. Pontuação >1 sugere a presença de sintomas de SAHOS.

#### 4.3 PARÂMETROS POLISSONOGRÁFICOS

A tabela 4 demonstra os parâmetros polissonográficos avaliados em todos os pacientes e nos pacientes categorizados em grupos de acordo com sua pontuação no Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI > 5 e PSQI ≤ 5), na escala de sonolência de Epworth (ESE ≤ 10 e ESE > 10), na escala de sonolência de Stanford (ESS < 3 e ESS ≥ 3) e

no Questionário Adaptado de Fletcher & Lockett ( $FLAQ \leq 1$  e  $FLAQ > 1$ ).

**Tabela 5 -** Parâmetros polissonográficos da população em geral e dos pacientes separados em grupos de acordo com a pontuação na escala de Qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) < 5 e PSQI ≥ 5, escala de sonolência de Epworth (ESE), escala de sonolência de Stanford (ESS) e pelo Questionário Adaptado de Fletcher & Luckett (FLAQ).

Variáveis	Todos os casos	PSQI			ESE			SSS			FLAQ	
		PSQI ≤ 5	PSQI > 5	Valor "p" <sup>a</sup>	ESE ≤ 10	ESE > 10	Valor "p" <sup>a</sup>	ESS < 3	ESS ≥ 3	Valor de "p" <sup>a</sup>	FLAQ ≤ 1	FLAQ > 1
Idade	35,8 ± 9,8	37,1 ± 10,4	38,8 ± 8,3	0,92	36,6 ± 9,7	38,4 ± 9,3	0,62	36,9 ± 9,6	38,0 ± 9,9	0,83	35,1 ± 9,4	44,2 ± 6,5
Tempo total de sono (horas)	6,5 ± 0,9	6,9 ± 0,8	6,3 ± 1,0	0,06	6,8 ± 0,9	6,3 ± 0,9	0,19	6,7 ± 1,0	6,9 ± 0,7	0,68	6,7 ± 1,0	6,7 ± 0,5
Eficiência do sono <sup>b</sup> (%)	86,1 ± 9,8	87,7 ± 11,4	85,9 ± 9,5	0,60	88,6 ± 8,5	81,6 ± 15,0	0,84	86,5 ± 11,0	91,2 ± 5,2	0,40	86,0 ± 11,4	90,7 ± 5,7
Latência NREM2 <sup>c</sup> (minutos)	6,3 ± 8,6	5,5 ± 4,2	5,6 ± 11,9	0,99	6,3 ± 9,0	3,1 ± 2,3	0,30	4,4 ± 3,8	14,9 ± 22,5	0,01	5,8 ± 8,6	4,6 ± 5,4
Latência NREM3 <sup>d</sup> (minutos)	32,5 ± 22,6	30,4 ± 19,2	30,1 ± 20,9	0,97	27,4 ± 14,7	40,5 ± 30,8	0,94	28,5 ± 18,9	44,7 ± 21,9	0,12	28,4 ± 18,8	37,0 ± 22,3
Latência REM <sup>e</sup> (minutos)	104,1 ± 60,2	111,6 ± 69,8	95,1 ± 56,0	0,45	101,9 ± 52,3	114,3 ± 96,1	0,62	107,0 ± 64,9	87,6 ± 63,9	0,57	104,3 ± 66,1	107,6 ± 60,3
WASO <sup>f</sup> (%)	17,4 ± 15,6	15,7 ± 19,5	17,8 ± 14,3	0,72	13,4 ± 12,0	26,8 ± 27,2	0,42	17,4 ± 18,2	9,8 ± 6,3	0,42	18,3 ± 19,0	10,2 ± 7,3
NREM 1 (minutos)	28,7 ± 15,9	26,6 ± 12,2	25,7 ± 20,9	0,86	26,1 ± 16,9	26,8 ± 12,9	0,89	26,5 ± 16,6	24,2 ± 9,0	0,79	25,7 ± 15,8	28,3 ± 17,3
NREM 1 <sup>g</sup> (%)	7,5 ± 4,6	6,5 ± 3,6	7,0 ± 5,8	0,74	6,6 ± 4,7	7,5 ± 4,3	0,60	6,8 ± 4,7	5,9 ± 2,5	0,70	6,7 ± 4,6	7,0 ± 4,7
NREM 2 (minutos)	193,4 ± 48,1	202,8 ± 53,6	180,9 ± 52,2	0,22	199,5 ± 52,7	176,9 ± 54,9	0,27	195,5 ± 53,9	182,9 ± 55,4	0,66	191,7 ± 56,0	203,3 ± 44,0
NREM 2 (%)	49,0 ± 10,6	48,6 ± 11,9	47,7 ± 11,4	0,82	48,5 ± 10,2	47,5 ± 16,1	0,82	48,8 ± 11,9	43,6 ± 9,3	0,40	47,8 ± 12,0	50,1 ± 10,5
NREM 3 (minutos)	106,1 ± 50,3	113,1 ± 57,8	109,9 ± 48,2	0,86	114,4 ± 44,8	113,3 ± 78,9	0,92	110,5 ± 55,9	123,7 ± 27,8	0,64	110,4 ± 46,8	117,3 ± 77,8
NREM 3 (%)	26,6 ± 11,8	26,8 ± 13,4	29,0 ± 12,2	0,62	27,5 ± 10,9	28,5 ± 18,7	0,84	27,4 ± 13,4	30,2 ± 7,9	0,68	27,3 ± 11,3	29,3 ± 18,5
REM (minutos)	66,6 ± 31,0	74,4 ± 37,4	62,8 ± 28,6	0,31	71,7 ± 35,4	63,7 ± 31,3	0,55	68,2 ± 33,5	83,4 ± 43,4	0,41	74,5 ± 32,9	52,4 ± 35,7
REM (%)	16,7 ± 6,6	17,9 ± 8,0	16,1 ± 5,6	0,46	17,4 ± 7,4	16,5 ± 6,9	0,75	16,8 ± 6,9	20,2 ± 9,7	0,56	18,2 ± 6,5	13,4 ± 8,6
Índice de microdespertares NREM <sup>h</sup> (número/hora)	9,3 ± 6,5	9,7 ± 7,2	6,7 ± 3,9	0,14	7,8 ± 6,3	10,8 ± 5,5	0,20	8,8 ± 6,5	5,9 ± 1,6	0,38	8,9 ± 6,6	7,0 ± 4,3
Índice de microdespertares REM <sup>i</sup> (número/hora)	5,4 ± 4,9	5,5 ± 3,9	2,8 ± 2,8	0,25	3,7 ± 3,7	6,7 ± 2,6	0,03	4,7 ± 3,8	2,0 ± 1,2	0,17	3,8 ± 2,9	6,9 ± 5,5
Índice de despertares e microdespertares <sup>k</sup> (número/hora)	11,5 ± 6,6	11,9 ± 6,7	8,5 ± 5,2	0,10	9,6 ± 5,9	13,8 ± 6,9	0,08	10,6 ± 6,4	10,6 ± 6,7	0,98	10,9 ± 6,3	9,7 ± 6,7
Índice de dessaturação <sup>l</sup> (número/hora)	1,1 ± 2,4	1,4 ± 2,6	0,8 ± 1,9	0,45	0,87 ± 1,9	2,2 ± 3,7	0,14	1,1 ± 2,3	2,07 ± 3,6	0,45	0,6 ± 1,5	3,3 ± 4,1
Padrão Alpha delta (N/total de pacientes)	41/56	18/23	12/15	0,89	22/29	8/9	0,40	26/34	4/4	0,27	23/30	7/8
Frequência das ondas em dente de serra no 1° REM (ondas/segundo)	6,1 ± 1,3	6,2 ± 1,6	6,1 ± 1,1	0,79	6,0 ± 1,4	6,7 ± 1,2	0,21	6,2 ± 1,5	6,3 ± 0,8	0,81	5,9 ± 1,4	7,2 ± 0,6
Amplitude das ondas em dente de serra no 1° REM (µV)	48,7 ± 17,1	54,1 ± 18,0	46,3 ± 17,1	0,19	50,4 ± 18,5	52,8 ± 16,8	0,72	51,2 ± 17,7	49,5 ± 22,4	0,86	54,1 ± 17,6	37,6 ± 12,8
Frequência das ondas em dente de serra no 2° REM (ondas/segundo)	5,9 ± 1,3	6,5 ± 1,2	5,9 ± 1,2	0,12	6,3 ± 1,2	6,1 ± 1,3	0,59	6,3 ± 1,2	6,5 ± 1,3	0,78	6,2 ± 1,1	6,5 ± 1,6
Amplitude das ondas em dente de serra no 2° REM (µV)	48,3 ± 13,9	51,0 ± 11,9	50,7 ± 15,5	0,95	49,5 ± 13,0	55,1 ± 13,5	0,27	50,7 ± 13,9	52,4 ± 4,9	0,81	51,7 ± 12,8	46,8 ± 15,4
Frequência das ondas em dente de serra no 3° REM (ondas/segundo)	6,2 ± 1,1	6,2 ± 1,2	6,2 ± 0,9	0,97	6,3 ± 1,03	5,9 ± 1,2	0,37	6,3 ± 1,0	5,3 ± 0,8	0,11	6,18 ± 1,1	6,5 ± 0,8
Amplitude das ondas em dente de serra no 3° REM (µV)	49,2 ± 17,5	47,8 ± 19,0	54,5 ± 17,1	0,30	50,7 ± 17,7	50,5 ± 20,8	0,97	50,2 ± 19,1	55,7 ± 2,9	0,62	54,3 ± 17,3	34,4 ± 13,7

<sup>a</sup> O valor de "p" foi determinado pelo teste T de Student.

<sup>b</sup> Eficiência do sono foi calculada como o tempo dormindo entre o início do sono até o despertar pela manhã.

<sup>c</sup> Latência para sono NREM 2 foi calculada como o tempo entre o início do sono até a primeira época de sono NREM2.

<sup>d</sup> Latência para sono NREM 3 foi calculada como o tempo entre o início do sono até a primeira época de sono NREM3.

<sup>e</sup> Latência para sono REM foi calculada como o tempo entre o início do sono até a primeira época de sono REM.

<sup>f</sup> Tempo desperto após o início do sono (Wakefulness after sleep onset).

<sup>g</sup> Percentagem em relação ao tempo total de sono.

<sup>h</sup> Tempo total de sono.

<sup>i</sup> Microdespertar/ Tempo total de sono NREM.

<sup>j</sup> Microdespertar/ Tempo total de sono REM.

<sup>k</sup> Microdespertar + Despertar/ Tempo total de sono.

<sup>l</sup> Número de dessaturações/ Tempo total de sono.

#### 4.4 PAPEL DO SONO COMO ATIVADOR DE DESCARGAS EPILEPTICAS E COMO LOCALIZADOR DE ZONA EPILEPTOGÊNICA

A tabela 5 mostra a distribuição dos PEs durante o sono e a vigília.

Paroxismos epileptiformes foram encontrados em 53 (94,6%) pacientes durante a vigília, sono ou ambos. Trinta e quatro (64,1%) pacientes apresentaram PEs exclusivamente durante o sono, 4 (7,5%) somente durante a vigília e 15 (28,4%) em ambos os estados.

Dentre os pacientes com PEs durante o sono, 37 (75,5%) apresentaram PEs durante o sono NREM; 18 (36,8%) no lobo temporal direito e 19 (38,8%) no lobo temporal esquerdo. Doze (24,4%) pacientes apresentaram PEs bilaterais durante o sono NREM e 7 (13,2%) não apresentaram PEs durante qualquer estágio de sono NREM ou REM.

Vinte (40,8%) pacientes apresentaram PEs durante o sono REM; 7 (35,0%) com predomínio dos PEs no lobo temporal direito, 10 (50%) predominaram no lobo temporal esquerdo. Quatro (20%) apresentaram PEs bilaterais.

Em relação à vigília, 19 (35,8%) pacientes apresentaram PEs nesse estado, sendo que 12 (63,1%) indivíduos apresentaram PEs unilaterais: 5 (26,3%) no Lobo temporal direito e 5 (26,3%) no Lobo temporal esquerdo). Seis pacientes (31,5%) tiveram PEs bilaterais durante a vigília.

**Tabela 6** - Distribuição dos paroxismos epileptiformes interictais durante o sono e a vigília

<b>Variáveis</b>	<b>N (%)</b>
Pacientes que apresentaram PEs <sup>a</sup> em vigília, sono ou ambos	53/56 (94,6%)
<b>Sono</b>	
Sem PEs em sono	7/53 (13,2%)
Total de pacientes que apresentaram PEs durante sono	49/53 (92,4%)
PEs unilaterais	37/49 (75,5%)
Lobo temporal direito	18/49 (36,8%)
Lobo temporal esquerdo	19/49 (38,8%)
PEs bilaterais	12/49 (24,4%)
<b>Vigília</b>	
Sem PEs durante vigília	37/53 (69,8%)
Total de pacientes que apresentaram PEs durante a vigília	19/53 (35,8%)
PEs unilaterais	12/19 (63,1%)
Lobo temporal direito	5/19 (26,3%)
Lobo temporal esquerdo	5/19 (26,3%)
PEs bilaterais	6/19 (31,5%)

<sup>a</sup> Paroxismos epileptiformes interictais

Aqueles pacientes que apresentaram PEs durante o sono, 34 (69,4%) tiveram os PEs do mesmo lado da lesão vista ao exame de RM e, entre os pacientes que tiveram PEs durante a vigília, 11 (57,9%) tiveram o lado de ocorrência dos PEs coincidente com o lado da lesão ao exame de imagem.

Dentre aqueles pacientes que apresentaram PEs bilaterais durante NREM (12 pacientes), 5 (41,6%) tiveram PEs unilaterais durante o sono REM. Desses, 4 (80%) tiveram os PEs do mesmo lado da esclerose hipocampal demonstrada ao exame de RM (tabela 6).

Quarenta e dois (85,7%) pacientes tiveram as maiores taxas de PEs/minuto durante o sono NREM. Desses, 27 (64,3%) tiveram a maior taxa durante sono NREM3, 11 (26,2%) durante NREM2 e 4 (9,5%) durante NREM1. Onze (20,7%) pacientes não apresentaram ativação dos PEs durante o sono NREM; 9 (16,9%) tiveram as maiores taxas durante a vigília e 2, durante o sono REM.

As médias e os desvios padrão para a taxa de PEs/minuto durante os diferentes estados de sono e vigília estão demonstrados na tabela 7.

**Tabela 7 -** Características dos pacientes que apresentaram PEs não lateralizatórios durante o sono NREM.

Sexo	Idade	Duração da doença (anos)	Lado RM <sup>a</sup>	PEs Interictais vigília <sup>b</sup>	Início ictal	Zona irritativa	Zona sintomatogênica	Lado dos PEs durante NREM <sup>c</sup>	Lado dos PEs durante REM <sup>d</sup>
F	46	10,5	EMT E <sup>e</sup>	Nenhum	Nenhum	Não-local. <sup>i</sup>	Não-local.	T Bilat. <sup>j</sup>	TE
F	46	36	EMT D <sup>f</sup>	TE <sup>g</sup>	TD <sup>h</sup>	TD	TD	T Bilat.	Nenhum
F	35	27	EMT D	TD	TE	T Bilat	TE	T Bilat.	T Bilat.
M	32	30	EMT E	TE	Não-local.	TE	Não-local.	T Bilat.	TE
F	42	26	EMT E	T Bilat.	TE	TE	TE	T Bilat.	Nenhum
M	30	27,6	EMT D	T Bilat.	TE	T Bilat	T Bilat.	T Bilat.	Nenhum
F	30	15	EMT D EMT	TD	TD	TD	TD	T Bilat.	T Bilat.
M	37	27	Bilat. <sup>k</sup>	Nenhum	TD	TD	TD	T Bilat.	TD
M	26	15	EMT E	TD	TE	TE	TE	T Bilat.	T Bilat.
M	38	24	EMT E	TE	Bilat.	Bilat.	TE	T Bilat.	TE
F	36	23	EMT E	TE	TE	TE	TE	T Bilat.	TE
M	19	15	EMT D	TD	TD	TD	TD	T Bilat.	Nenhum

<sup>a</sup> Ressonância Magnética; <sup>b</sup> Paroxismos epileptiformes interictais; <sup>c</sup> Sono "Non Rapid Eye Movement"; <sup>d</sup> Sono "Rapid Eye Movement"; <sup>e</sup> Esclerose mesial temporal esquerda;

<sup>f</sup> Esclerose mesial temporal direita; <sup>g</sup> Temporal esquerdo; <sup>h</sup> Temporal direito; <sup>i</sup> Não-localizatório;

<sup>j</sup> Temporal Bilateral; <sup>k</sup> Esclerose mesial temporal bilateral

**Tabela 8** - Taxa de Paroxismos epileptiformes/minuto durante os diferentes estados de sono e vigília

<b>Estado</b>	<b>PEs/min<sup>a</sup> (média±DP<sup>b</sup>)</b>
Vigília	0,16±0,64
NREM <sup>c</sup> 1	0,31±0,87
NREM2	0,48±1,01
NREM3	0,82±1,97
REM <sup>d</sup>	0,10±0,34

<sup>a</sup> Paroxismos epileptiformes/minute; <sup>b</sup>Desvio Padrão; <sup>c</sup>Sono “Non Rapid Eye Movement; <sup>d</sup>Sono “Rapid Eye Movement

#### 4.5 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES

A tabela 8 resume os dados de correlação entre as variáveis taxa de PEs interictais, média da taxa de PEs interictais e densidade relativa de PEs interictais e as variáveis clínicas: duração da epilepsia, idade de início da epilepsia, frequência de crises discognitivas e a relação entre PDD/DDD.

Nenhuma das variáveis relacionadas aos PEs mostrou correlação significativa com a duração da epilepsia.

Houve significância estatística quando comparado a idade de início da epilepsia e a taxa de PEs interictais no sono NREM1, REM e a média da taxa de PEs interictais em todos os estágios do sono. Não houve significância estatística quando comparado idade de início da epilepsia e densidade relativa de PEs em NREM1 e REM.

Encontrou-se significância entre a frequência de crises discognitivas e a taxa de PEs ocorridas no sono NREM1, porém essa significância é perdida quando correlacionada com a densidade relativa de PEs interictais no sono NREM1.

Densidade relativa de PEs interictais no sono NREM2 e NREM3 mostrou correlação significativa com a relação entre PDD/DDD.

**Tabela 9** - Valores de  $R$ - e  $p$  para a correlação entre taxa e a média da taxa de PEs interictais e a duração da epilepsia, idade de início da epilepsia, frequência mensal de crises discognitivas e a relação entre PDD/DDD

Taxa de PEs interictais, Média da taxa de PEs interictais	Duração da epilepsia (anos)		Idade de início da epilepsia (anos)		Frequência de crises focais discognitivas (mês)		PDD/DDD <sup>a</sup>	
	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$
Vigília	0,036	0,796	-0,166	-0,044	0,226	0,756	0,323	0,16
NREM <sup>b</sup> 1	0,115	0,399	<b>-0,284</b>	<b>0,336</b>	<b>0,034</b>	<b>0,013</b>	0,011	0,938
NREM2	0,104	0,447	-0,212	0,155	0,116	0,262	0,87	0,521
NREM3	0,154	0,260	-0,196	0,142	0,150	0,309	0,157	0,252
REM <sup>c</sup>	0,187	0,172	<b>-0,291</b>	0,061	<b>0,031</b>	0,662	-0,024	0,864
Média tx PEs <sup>d</sup>	0,155	0,253	<b>-0,294</b>	0,201	<b>0,028</b>	0,145	0,168	0,215

<sup>a</sup> Dose diária prescrita / dose diária definida; <sup>b</sup> Non Rapid Eye Movement sleep; <sup>c</sup> Rapid Eye Movement; <sup>d</sup> Média da taxa de PEs interictais.

Valores significativos estão em destaque.

**Tabela 10** - Valores de  $R$ - e  $p$  para a correlação entre densidade relativa de PEs interictais e a duração da epilepsia, idade de início da epilepsia, frequência mensal de crises discognitivas e a relação entre PDD/DDD

Densidade relativa de PEs interictais	Duração da epilepsia (anos)		Idade de início da epilepsia (anos)		Frequência de crises focais discognitivas (mês)		PDD/DDD <sup>a</sup>	
	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$
Rel <sup>b</sup> vigília	0,029	0,829	0,083	0,543	-0,132	0,342	-0,081	0,553
Rel NREM <sup>c</sup> 1	0,112	0,412	-0,091	0,506	0,198	0,152	-0,132	0,332
Rel NREM2	-0,056	0,683	0,029	0,831	-0,013	0,925	<b>-0,289</b>	<b>0,031</b>
Rel NREM3	0,070	0,609	-0,059	0,663	0,085	0,543	<b>0,419</b>	<b>0,001</b>
Rel REM <sup>d</sup>	0,142	0,298	-0,253	0,060	0,068	0,626	0,005	0,972

<sup>a</sup> Dose diária prescrita / dose diária definida; <sup>b</sup> Densidade relativa de PEs interictais; <sup>c</sup>Non Rapid Eye Movement sleep; <sup>d</sup> Rapid Eye Movement;

A fim de investigar quais fatores influenciariam a porcentagem de sono REM, foi realizada uma regressão múltipla para testar as variáveis independentes (uso de CBZ e/ou PB e/ou data da última crise) como preditoras da variável dependente (porcentagem de sono REM). As 3 variáveis independentes em conjunto explicaram 11% da quantidade do sono REM ( $p=0,17$ ). Somente houve significância estatística na Correlação de Pearson em relação ao uso de PB e a redução da porcentagem de sono REM ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,02$ ) (tabela 9).

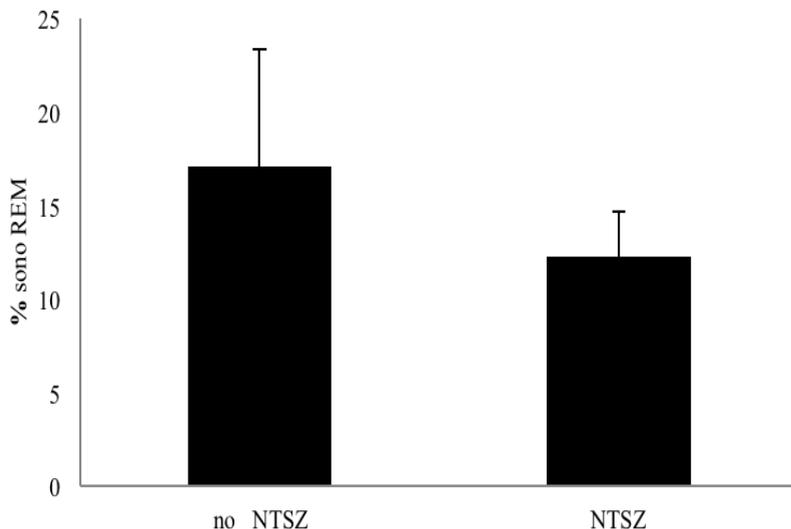
Nos pacientes que apresentaram crise epiléptica durante a noite em que foi realizada a PSG houve uma tendência não significativa em diminuir a porcentagem do sono REM ( $12,2\% \pm 2,4\%$  vs.  $17,0\% \pm 3,3\%$ ;  $p = 0,06$ ) (Figura. 3).

**Tabela 11** - Valores de  $R$ - e  $p$  para a correlação entre a porcentagem de sono REM em relação ao tempo total de sono e as variáveis: data da última crise epiléptica (crise durante o período diurno que antecedeu a realização da polissonografia), quantidade diária de Carbamazepina e Fenobarbital.

	Data da última crise epiléptica (crise durante o dia do exame de PSG)		Carbamazepina (mg/dia)		Fenobarbital (mg/dia)	
	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$	Valor de $R$	Valor de $p$
<b>Porcentagem de sono REM em relação ao TTS<sup>a</sup></b>	0,13	0,17	-0,07	0,29	-0,29	<b>0,02</b>

<sup>a</sup> Tempo total de sono

Valores significativos estão em destaque.



**Figura 3:** Porcentagem de sono REM quando não ocorreu crise epiléptica durante a noite de realização da PSG (não\_NTSZ) vs quando ocorreu crise durante a noite de realização da PSG (NTSZ). Houve uma tendência não significativa em reduzir a porcentagem de sono REM no grupo de pacientes que tiveram crise epiléptica na noite de realização do exame.

Em relação ao uso de CBZ ou benzodiazepínicos e a ocorrência de alfa-delta ao eletroencefalograma, não foi encontrada nenhuma associação entre as variáveis (valor de  $p$  pelo teste exato de Fisher = 0,14).

**Tabela 12** – 2x2 demonstrando a relação entre a presença do padrão eletroencefalográfico tipo alfa delta e o uso de benzodiazepínicos e/ou carbamazepina.

	Uso de CBZ <sup>a</sup> e/ou Benzodiazepínico	
	Sim	Não
Padrão alfa delta sim	30 (73,2%)	11 (26,8%)
não	14 (93,3%)	1 (6,7%)
Total	44 (78,6%)	12 (21,4%)

<sup>a</sup>Carbamazepina

Não houve diferença estatística significativa ao se comparar as médias das porcentagens de sono NREM3 dos pacientes em uso de Carbamazepina e/ou Fenobarbital versus aqueles que não usavam essas MAEs ( $p=0,37$ ).

**Tabela 13** - Média da porcentagem de sono NREM3 entre os pacientes em uso de Carbamazepina e/ou Fenobarbital e aqueles que não usavam essas MAEs.

Uso de CBZ <sup>a</sup> e/ou FNB <sup>b</sup>	% sono NREM <sup>c</sup> 3 (média $\pm$ D.P. <sup>d</sup> )
Sim	27,3 $\pm$ 12,1
Não	23,4 $\pm$ 10,6

<sup>a</sup>Carbamazepina; <sup>b</sup>Fenobarbital; <sup>c</sup> Sono Não *rapid eye movement* ; <sup>d</sup>Desvio padrão

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que pacientes com ELT-EMT resistente às MAEs apresentam fragmentação do sono, aumento do sono NREM3, redução do sono REM e, frequentemente, padrão eletroencefalográfico do tipo alfa delta.

Os achados encontrados pelo nosso estudo estão de acordo com dados anteriores descritos na literatura. Os trabalhos de Crespel e cols., De Almeida e cols. e Serafini e cols. demonstraram alteração da arquitetura do sono com fragmentação deste, aumento do tempo desperto após o início do sono (WASO), aumento do índice de despertar e microdespertar e redução do sono REM (12, 13, 20). No entanto, somente o estudo de Serafini encontrou aumento da porcentagem de sono NREM3 assim como nós relatamos (12). A redução do sono REM em PCE pode ocorrer devido ao uso das MAEs como a CBZ, PB, bem como devido à ocorrência de crises diurnas e noturnas (54). No nosso trabalho, apesar de termos encontrados uma tendência não significativa em reduzir o sono REM nas noites em que ocorreram as crises noturnas, apenas o uso do PB teve significância estatística em relação à redução do teor desse sono.

O padrão eletroencefalográfico tipo alfa delta não foi relatado em estudos anteriores que utilizaram a PSG em pacientes com ELT-EMT. Esse padrão foi inicialmente descrito em pacientes com comorbidades psiquiátricas e, posteriormente, foi relacionado à síndromes dolorosas como artrite reumatóide e fibromialgia (55), SDE, sono não restaurador e insônia paradoxal (56). De fato, nossos pacientes apresentaram altos índices de sonolência e má qualidade do sono evidenciados através das escalas específicas, que podem justificar tal achado no EEG.

A frequência das ondas em dente de serra nos nossos pacientes foi, em média, 6,05 segundos. As ondas em dente de serra são ondas características do sono REM. Elas são descritas como ondas positivas com máxima amplitude em Cz, comumente vistas antes dos movimentos rápidos dos olhos, de amplitude variando entre 20-100  $\mu$ V e com frequência de 2-5 Hz. Apenas um estudo (57) disponível na literatura avaliou essas ondas em pacientes com ELT. Diferentemente do nosso trabalho, tal estudo encontrou uma redução da frequência e da duração dessas ondas no grupo de PCE em comparação com os controles, sugerindo uma influência cortical no sono REM tanto de forma direta quanto indireta via conexões entre o sistema límbico-

hipotálamo e tronco cerebral. Novos estudos são necessários para esclarecer essa questão.

Sonolência é uma queixa frequente em PCE (37). Utilizando a ESE, nossos pacientes apresentaram, em média  $7,7 \pm 4,5$  pontos nessa escala, com 16% dos pacientes com SDE (pontuação acima de 10). O estudo de Bertolazi e cols., conduzido em voluntários saudáveis com características populacionais semelhantes à nossa, encontrou uma pontuação média de  $5,2 \pm 3,0$  quando aplicado a ESE (47). Na população de PCE, dados da literatura demonstram uma prevalência de SDE variando de 10 a 32% (26, 28, 58). No entanto, apesar de PCE apresentarem pontuação mais elevada nas escalas de sonolência em relação aos controles saudáveis, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando consideramos índices maiores que 10 (24, 26). Esses achados sugerem uma limitação da ESE em mensurar SDE em PCE, particularmente por conter em sua avaliação atividades como dirigir; atividade essa, não frequentemente praticada pelos pacientes (59).

Nossos pacientes pontuaram na escala de PSQI, em média,  $5,3 \pm 2,8$  versus  $2,5 \pm 2,0$  na população brasileira sem comorbidades (49). Apesar de termos encontrado mais de 25% dos pacientes com má qualidade do sono medida através da escala de PSQI, não houve diferença estatística em relação aos parâmetros polissonográficos entre os pacientes considerados “bons dormidores” e “maus dormidores” por essa escala. Porém, encontramos uma tendência não significativa em reduzir o TTS dentre os pacientes considerados com má qualidade do sono ( $p=0,07$ ). Outros estudos também encontraram achados semelhantes. Ramachandraiah e cols. não encontraram diferença estatística significativa em relação aos parâmetros polissonográficos quando comparado PCE tipo mioclônica juvenil e controles, apesar dos PCE terem apresentado má qualidade do sono medida pela escala de PSQI (60). Esse achado negativo levanta a hipótese de que provavelmente há outros fatores como instabilidade do sono, fatores psicológicos e comportamentais que vão além dos parâmetros polissonográficos tradicionalmente analisados que podem influenciar as queixas subjetivas do sono. Sabe-se que a redução das crises e da frequência dos PEs interictais obtida com a cirurgia para controle da ELT-EMT teve um impacto positivo na qualidade subjetiva do sono mesmo sem uma melhora significativa nos parâmetros polissonográficos pré e pós-operatórios (12, 15).

Ainda em relação aos parâmetros objetivos medidos pela PSG, não foi encontrada grande diferença entre os grupos ao se comparar

pacientes que apresentavam SDE pela escala de ESE ( $ESE \leq 10$  ou  $ESE > 10$ ) ou que apresentavam sonolência pela escala de ESS ( $SSS < 3$  ou  $SSS \geq 3$ ) ou que tinham sintomas de SAHOS pela escala de FLAQ ( $FLAQ \leq 1$  ou  $FLAQ > 1$ ). Em relação à ESS, os pacientes que se sentiam mais sonolentos pela escala tiveram maior latência para início do sono NREM2 ( $p=0,01$ ). Tal achado é inesperado uma vez que essa escala mede a sensação subjetiva de sonolência do paciente e, este estando mais sonolento, tende a ter a latência para início do sono reduzida. É provável que esse seja um viés do estudo devido ao pequeno número de participantes que responderam a este questionário e pelo fato de o questionário não ter sido aplicado no início da realização da polissonografia. Na escala de FLAQ foi encontrada diferença estatística significativa entre os grupos em relação à idade ( $p = 0,01$ ) e ao índice de dessaturação ( $p = 0,006$ ). Sabe-se que a SAHOS tem sua prevalência aumentada com a idade, o que justifica a diferença entre os grupos. Além do mais, a variável índice de dessaturação é um parâmetro indireto relacionado ao diagnóstico de SAHOS, o qual a escala visa identificar.

Nós observamos maiores taxas de PEs interictais por minuto durante o sono NREM3 e a frequência de ocorrência de PEs/minuto pode ser graduada na seguinte ordem: REM < vigília < NREM1 < NREM2 < NREM3. Esse achado está de acordo com a literatura atual que demonstra que o sono NREM3 é um conhecido ativador de descargas epiléticas (46, 61) e o sono REM, supressor dessas descargas (41). A ativação da ocorrência dos PEs interictais pode ser explicada devido ao aumento da sincronização neuronal causada pela projeção de neurônios talamocorticais, resultando em processos neuroquímicos e neurofisiológicos que iniciam e mantêm o sono NREM, atingindo seu ponto máximo durante o sono NREM3 (41,61). Este efeito sincronizador sináptico aumenta a magnitude e a propagação das respostas pós-sinápticas, incluindo as descargas epiléticas. Ao contrário, durante o sono REM há um padrão de descargas assimétrico e esse sinal sináptico divergente associado a um padrão neuronal assíncrono reduz a amplitude e a propagação das descargas epileptiformes no EEG (62). Contudo, encontramos também um pequeno grupo de pacientes com taxa máxima de descargas epiléticas durante o sono REM; achado esse já relatado em estudos anteriores (46). Infelizmente, o pequeno número de pacientes nesse grupo não nos permite uma avaliação estatística válida. Dessa forma, os mecanismos envolvidos no padrão de ativação das descargas epiléticas durante o sono e sua importância clínica permanecem desconhecidos.

Os PEs interictais registrados durante o sono, em especial durante o sono REM, possuem altas taxas de concordância com dados de imagem em relação ao local de ocorrência. Ou seja, tais PEs registrados durante esse estágio do sono possuem valor localizatório em determinar o local onde a crise epilética é gerada. Estudos anteriores realizados em pacientes com ELT também demonstraram que PEs registrados em sono são mais precisos em determinar a zona epileptogênica, mesmo quando o EEG ictal não consegue determiná-la (41, 42, 44, 63). No entanto, ainda há discussão a respeito se o registro dos PEs durante o sono REM traz mais dados em relação à localização do que o registro durante o sono NREM. Sammaritano e cols. defendem que PEs registrados durante o sono REM possuem maior precisão em localizar a zona epileptogênica do que os registrados em sono NREM (44). Ao contrário, Singh e cols. relatam que as descargas epiléticas ocorridas durante o sono REM são menos frequentes, perdem sua forma epileptiforme e não são mais localizatórias do que aqueles ocorridos durante o sono NREM (63). Porém, a comparação entre os achados é limitada pois, esse último estudo, incluiu um grupo heterogêneo de pacientes, com quase 1/3 deles com epilepsia extra temporal; diferença essencial em relação ao nosso trabalho e aos demais descritos na literatura.

Apesar de não podermos fazer inferências a respeito de prognóstico devido ao desenho do nosso trabalho, estudos prévios evidenciaram que a análise dos PEs durante o sono pode trazer dados prognósticos valiosos em relação ao desfecho da cirurgia da epilepsia. Malow e cols. avaliaram 24 pacientes com ELT resistente às MAEs que foram submetidos à VEEG durante o sono e vigília e compararam os PEs ocorridos durante o período diurno, durante o período ictal e interictal com dados de RM e o desfecho cirúrgico. Relataram que PEs durante o sono NREM são mais frequentes que durante a vigília e que aqueles pacientes com PEs unilaterais durante o sono e que eram concordantes com o lado da lesão encontrada na RM, ficaram livre de crises após a cirurgia. Assim, os autores demonstraram o valor localizatório e prognóstico dos PEs interictais registrados durante o sono NREM em pacientes com ELT. Importante ressaltar que a análise dos PEs durante o sono não deve ser usada de forma isolada para determinar a zona epileptogênica ou desfecho cirúrgico. Tais achados devem ser interpretados em combinação com outros dados obtidos na avaliação pré cirúrgica (41).

Diferente do que está escrito na literatura, nós não encontramos correlação significativa entre as variáveis relacionadas aos PEs e a

duração da epilepsia. Clemens e cols. encontraram que a taxa de PEs por minuto aumenta progressivamente com os anos de doença (46). Além disso, outros estudos também demonstraram que pacientes com poucos PEs têm, em média, 10 anos a menos de doença do que pacientes com descargas frequentes (64). A diferença entre estudos anteriores e o nosso é que os nossos pacientes tinham mais tempo de doença e início mais precoce da epilepsia, o que pode ter influenciado a análise dos dados. Além disso, a ELT é uma condição heterogênea como tem demonstrado estudos a longo prazo que avaliam o desfecho pós operatório de pacientes com epilepsia resistente. Até mesmo os pacientes com ELT-EMT diferem entre si em relação ao padrão de perda neuronal no hipocampo (65); sendo essa perda influenciada pela idade de início da doença e pela presença de evento precipitante, em especial, crises febris discognitivas e prolongadas (3). Pesquisas futuras que correlacionem dados clínicos e neurofisiológicos com achados histopatológicos podem elucidar essa questão.

Nós encontramos que a idade de início da epilepsia correlacionou-se negativamente com a taxa de PEs/ minuto em NREM1, REM e com a taxa média de PEs/minuto quando considerado todos os estágios de sono. No entanto, quando consideramos a densidade relativa de PEs interictais (taxa de PEs/minuto dividido pela média) houve perda de significância estatística, mantendo apenas uma tendência à significância no parâmetro densidade relativa de PEs durante o sono REM ( $p = 0,06$ ). A relação entre idade de início da epilepsia e epileptogênese foi investigada em modelos animais (66). Shouse e cols. relataram que animais mais jovens tinham maior tendência a apresentar crises espontâneas após estímulo epiléptico do que animais adultos. Os autores demonstraram que quando gatos pré pubescentes eram expostos a estímulos epilépticos diários, metade dos animais passaram a apresentar crises espontâneas. Tal fato não aconteceu com animais adultos, quando menos de 10% começaram a ter crises espontâneas e, ainda sim, após mais estímulos do que os animais jovens (66). Observações clínicas também suportam a idéia de que lesões em um circuito neural imaturo juntamente com outros fatores podem gerar uma lesão epiléptica. Geralmente, pacientes com ELT-EMT relatam um IPI como uma crise febril, infecção no sistema nervoso central ou um traumatismo craniano nos primeiros 4 a 5 anos de vida. Apesar de tal evento precoce sozinho não ser capaz de gerar epilepsia em um paciente com história familiar de crises epilépticas, pode predispor a criança a uma esclerose epileptogênica com reorganização neural.

Outro dado encontrado é que a taxa de PEs/minuto durante o sono NREM1 aumentou significativamente com a frequência de crises discognitivas ( $p = 0,01$ ). Está estabelecido no meio acadêmico o conceito de que “crise gera crise”, ou seja, cada crise epiléptica reduz o limiar para uma crise subsequente e que, a própria crise, cria condições para um próximo evento (67). Com o tempo, alguns pacientes com crises epilépticas repetidas começam a apresentar mudança no padrão da crise e a apresentar crises cada vez mais complicadas, assim como ocorre com animais submetidos cronicamente a estímulos epilépticos repetidos (efeito *kindling*). Uma hipótese para o aumento da taxa de PEs durante o sono NREM1 com o aumento da frequência de crises discognitivas é que sendo o estado de transição vigília-sono um conhecido ativador de PEs e o circuito neural epileptogênico estaria facilitado devido à ocorrência frequente de crises, os dois fatores em conjunto resultaria em aumento da taxa de PEs durante o estado de sonolência. Em particular, nesse estado de transição vigília-sono há uma desativação talâmica em estruturas subcorticais, além da ocorrência de fusos do sono registrados em estruturas hipocampais precedendo o sono habitualmente registrado em estruturas neocorticais (68). Tais fenômenos que ocorrem exclusivamente durante o adormecer poderia explicar a ativação dos PEs durante o sono NREM1 e não em outros estágios. No entanto, nossos dados devem ser confirmados por outros estudos contendo maior número de participantes.

Pacientes com crises durante a noite de realização da PSG mostraram uma tendência não significativa em reduzir o sono REM, achado esse em acordo com estudos previamente publicados na literatura. Crises noturnas interrompem o sono, causam aumento do número de despertares e dessa forma, reduzem o TTS e conseqüentemente, a eficiência do sono. Ademais, crises noturnas possuem um efeito direto em suprimir o sono REM e aumentar a sua latência provavelmente por afetar o padrão circadiano responsável por esse estágio do sono (11).

Esse estudo possui algumas limitações. Não houve o registro de diário do sono precedendo o exame de PSG, então é possível que alguns pacientes estivessem privados de sono. A fim de tentar minimizar essa possibilidade, foi realizada uma entrevista na admissão hospitalar que questionava quantas horas, aproximadamente, o paciente havia dormido na última noite. Outra limitação é que não foram analisados parâmetros respiratórios. Dessa forma, há possibilidade da existência de distúrbios respiratórios do sono que contribuiria negativamente nos parâmetros polissonográficos. Apesar de não ser o método ideal, nós tentamos

contornar essa deficiência registrando o índice de dessaturação e identificando quais pacientes apresentavam alteração nesse parâmetro. Além do mais, devido ao fato de termos realizado a PSG na primeira noite de admissão hospitalar, há a possibilidade do efeito de primeira noite ter interferido em alguns parâmetros polissonográficos.

O presente estudo envolveu um grupo homogêneo de pacientes jovens, todos apresentando ELT-EMT resistente às MAEs, em sua maioria utilizando politerapia que foram encaminhados para avaliação pré operatória no CEPESC, situado no HGCR, Florianópolis. Os resultados sugerem que esses pacientes apresentam fragmentação do sono, aumento do sono NREM3, redução do sono REM e padrão eletroencefalográfico do tipo alfa delta. Além do mais, eles também possuíam mais queixas relacionadas ao sono medida através das escalas validadas na nossa população. Por exemplo, a pontuação média na ESE apresentada pelos nossos pacientes foi maior do que a encontrada na população geral ( $7,7 \pm 4,5$  vs.  $5,2 \pm 3,0$ ) (47) assim como a pontuação média obtida pela escala de PSQI ( $5,3 \pm 2,8$  VS  $2,5 \pm 2,0$ ), evidenciando que nossos pacientes possuem maior grau de sonolência e pior qualidade do sono do que a população brasileira em geral (49).

As variáveis que influenciam o padrão de ocorrência de PEs durante o sono e vigília provavelmente são múltiplas e ainda permanecem desconhecidas. Sabe-se que fatores relacionados à frequência de crises epiléticas, bem como a idade de início da epilepsia podem modular esse padrão de descarga tanto durante o sono quanto durante a vigília. Porém, a relevância clínica desse achado, ou seja, se isso se traduz em uma doença de pior prognóstico ou não, deverá ser investigada em estudos futuros que recrutem pacientes tanto com boa evolução clínica quanto pacientes resistentes ao tratamento.

Observamos que a localização dos PEs registrados durante o sono, em especial durante o sono REM, apresentaram elevado grau de concordância em relação ao lado da lesão vista ao exame de imagem. Dessa forma, torna-se uma ferramenta não invasiva valiosa para determinar com mais precisão a zona epileptogênica, aumentando as chances de um bom desfecho cirúrgico nos pacientes com epilepsia refratária.

Além disso, nossos achados também suportam a hipótese de que processos relacionados ao sono NREM, em especial o sono NREM3, são capazes de ativar os PEs interictais. A discussão a respeito se o valor localizatório desses PEs é maior durante o sono REM ou NREM ainda não pode ser findada. Porém, independente disso, tais PEs, sejam eles em qualquer estágio do sono, possuem importante valor localizatório.



## 6 CONCLUSÃO

1. Pacientes com ELT-EMT possuem comprometimento da qualidade do sono refletindo em SDE conforme mensurado por escalas padronizadas e validadas na população brasileira.
2. Conforme análise polissonográfica, pacientes com ELT-EMT possuem alterações na arquitetura do sono por apresentarem fragmentação deste, aumento do sono NREM3, redução do sono REM e, frequentemente, padrão eletroencefalográfico do tipo alfa delta.
3. O estudo envolveu um grupo homogêneo de pacientes jovens, todos apresentando ELT-EMT resistente às MAEs, em sua maioria utilizando politerapia.
4. Não houve diferença estatística em relação aos parâmetros polissonográficos entre os pacientes considerados “bons dormidores” e “maus dormidores” conforme a escala de PSQI.
5. As variáveis que reduziram a quantidade de sono REM foram o uso de PB e crise durante a noite de realização da PSG.
6. O sono NREM, principalmente o sono NREM3, ativou os PEs interictais, aumentando sua taxa de ocorrência. A frequência de ocorrência de PEs/minuto pode ser graduada na seguinte ordem: REM < vigília < NREM1 < NREM2 < NREM3.
7. A idade de início da epilepsia mostrou-se ser uma das possíveis variáveis moduladoras do padrão de ocorrência dos PEs.
8. A taxa de PEs/minuto durante o sono NREM1 aumentou significativamente com a frequência de crises discognitivas ( $p = 0,01$ ).
9. A localização dos PEs registrados durante o sono, em especial durante o sono REM, apresentou elevado grau de concordância em relação ao lado da lesão vista ao exame de imagem.



## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52:2-26.
- 2) Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62:199-204.
- 3) Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54:1315-29.
- 4) Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45:695-714.
- 5) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.
- 6) Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic Science, technical considerations, and clinical aspects. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009.
- 7) Vaughn BV, Ali I. Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment. *Neurol Clin* 2012; 30:1249-74.
- 8) Gowers, WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment. New York : William Wood & Company; 1885.
- 9) Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 26:394-404.
- 10) 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; 13:42-9.

- 11) Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:363-8.
- 12) Serafini A, Kuate C, Gelisse P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2012; 21:260-5.
- 13) 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; 111Suppl 2:S54-9.
- 14) Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1992; 33:317-26.
- 15) Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters-a prospective study. *Sleep Med* 2013; 14:333-8.
- 16) Sterpenich V, Schmidt C, Albouy G, et al. Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores. *Sleep* 2014; 37:1061-75, 75A-75B.
- 17) Goulart LI, Pinto LR, Perlis ML, et al. Effects of different sleep deprivation protocols on sleep perception in healthy volunteers. *Sleep Med* 2014; 15:1219-24.
- 18) van Enkhuizen J, Acheson D, Risbrough V, Drummond S, Geyer MA, Young JW. Sleep deprivation impairs performance in the 5-choice continuous performance test: similarities between humans and mice. *Behav Brain Res* 2014; 261:40-8.
- 19) Hirotsu C, Matos G, Tufik S, Andersen ML. Changes in gene expression in the frontal cortex of rats with pilocarpine-induced status epilepticus after sleep deprivation. *Epilepsy Behav.* 2013; 27:378-84.
- 20) de Almeida CA, Lins OG, Lins SG, Laurentino S, Valenca MM. Sleep disorders in temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiat* 2003; 61:979-87.

- 21) Carrion MJ, Nunes ML, Martinez JV, Portuguez MW, da Costa JC. Evaluation of sleep quality in patients with refractory seizures who undergo epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2010; 17:120-3.
- 22) Parrino L, De Paolis F, Milioli G, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:1178-84.
- 23) Nobili L, Francione S, Mai R, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130:561-73.
- 24) Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, et al. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2013; 29:63-6.
- 25) Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008; 17:588-94.
- 26) Manni R, Politini L, Sartori I, Ratti MT, Galimberti CA, Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. *J Neurol* 2000; 247:716-7.
- 27) Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997; 20:1105-10.
- 28) Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients--a prospective study. *Seizure* 2006; 15:299-306.
- 29) Maestri M, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al. Daytime sleepiness in de novo untreated patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29:344-8.
- 30) Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology* 1997; 48:1389-94.
- 31) Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55:1002-7.

- 32) Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 Suppl 2:S111-4.
- 33) Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 2:73-81.
- 34) Roder-Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study of immediate, short- and long-term effects. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:157-67.
- 35) Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:574-8.
- 36) Karacan I, Orr W, Roth T, et al. Dose-related effects of phenobarbitone on human sleep-waking patterns. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:303-13.
- 37) Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54:S16-24.
- 38) Diaz-Negrillo A. Influence of sleep and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform activity. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:492524.
- 39) Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat*. 2013; 2013:932790.
- 40) Halasz P. How Sleep Activates Epileptic Networks? *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:425697.
- 41) Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1587-92.
- 42) Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000; 1:57-60.

- 43) Ochi A, Hung R, Weiss S, et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2011; 52:1986-94.
- 44) Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41:290-7.
- 45) Bazil C W. Sleep and epilepsy, *Curr Opin Neurol* 2000; 13:171-175.
- 46) Clemens Z, Janszky J, Clemens B, Szucs A, Halasz P. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure* 2005; 14:52-7.
- 47) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:877-83.
- 48) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10:431-6.
- 49) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12:70-5.
- 50) Fletcher EC, Luckett RA. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:936-41.
- 51) WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Guidelines for DDD. Oslo, WHO/NCM, 1991.
- 52) Marzec ML, Malow BA. Approaches to staging sleep in polysomnographic studies with epileptic activity. *Sleep Med* 2003; 4:409-17.
- 53) Gloor P. The EEG and differential diagnosis of epilepsy. In: Van Duijn H, Donker DNJ, Van Huffelen AC, Eds. Didactic lectures of the

Ninth International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Current concepts in clinical neurophysiology. The Hague: N. V. Drukker; 1977, p. 9-21.

54) Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:363-8.

55) Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Kirisoglu C, Almeida T, Lopes MC. Chronic fatigue, unrefreshing sleep and nocturnal polysomnography. *Sleep Med* 2006; 7:513-20.

56) Martinez D, Breitenbach TC, Lenz Mdo C. Light sleep and sleep time misperception - relationship to alpha-delta sleep. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:704-11.

57) Vega-Bermudez F, Szczepanski S, Malow B, Sato S. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in temporal lobe epilepsy patients. *Sleep medicine*. 2005;6 :367-70.

58) Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008; 17:588-94.

59) 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; 45:1397-404.

60) Ramachandriah CT, Sinha S, Taly AB, Rao S, Satishchandra P. Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): a sleep questionnaire-, EEG-, and polysomnography (PSG)-based prospective case-control study. *Epilepsy Behav* 2012; 25:391-6.

61) Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:1309-16.

62) 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; 111 Suppl 2 S9-S18.

- 63) Singh S, Shukla G, Goyal V, et al. Impact of sleep on the localizing value of video EEG in patients with refractory focal seizures - A prospective video-EEG with EOG and submental EMG study. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:2337-43.
- 64) Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, et al. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. *Neurology* 2003; 60:1290-5.
- 65) Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128:395-404.
- 66) Shouse MN, Scordato JC, Farber PR. Ontogeny of feline temporal lobe epilepsy in amygdala-kindled kittens: an update. *Brain Res* 2004; 1027:126-43.
- 67) Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 2 65-74.
- 68) Sarasso S, Proserpio P, Pigorini A, et al. Hippocampal sleep spindles preceding neocortical sleep onset in humans. *Neuroimage* 2014; 86:425-32.



## ANEXO A

### Termo de consentimento informado e esclarecido:

Eu \_\_\_\_\_ entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral é aperfeiçoar os conhecimentos acerca da causa do meu tipo de epilepsia. O melhor conhecimento sobre as interações entre a epilepsia e o sono. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia.

Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Gostaria de obter todas as informações sobre este estudo:

1. Tempo que terei de ficar disponível:
  - Aproximadamente 20 minutos.
2. Quantas sessões serão necessárias (com dia e horário marcados):
  - Apenas uma sessão.
3. Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.)
  - Acompanhado(a) da pesquisadora responsável pelo projeto terei de responder à perguntas sobre o meu sono.
4. Local onde será realizado:
  - Ambulatório de epilepsia do Hospital Governador Celso Ramos e CEPESC.
5. Equipamentos ou instrumentos que serão utilizados:
  - Questionário impresso.
6. Se preciso vestir alguma roupa ou sapato apropriado:
  - Não.
7. E quais outras informações sobre o procedimento do estudo a ser realizado em mim:

- Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa.
8. Quais medidas a serem obtidas?
- Como são meus hábitos em relação ao sono e qual a qualidade do meu sono.
9. Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?
- Nenhum.
10. Quais os meus benefícios e vantagens e fazer parte deste estudo?
- Compreendo que a participação neste estudo não trará mudanças ao meu tratamento. Contudo poderei entender melhor como minhas crises epiléticas acontecem e os resultados deste estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para as pessoas com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado.
11. Quais as pessoas que estarão me acompanhando durante os procedimentos práticos deste estudo?
- Os estudantes de medicina Giovanna Magagnin Campiolo, Nancy Watanabe e Ronaldo Pizzatto e a médica neurologista Lucia Sukys.
12. Existe algum questionário que preciso preencher? Sou obrigado a responder todas as perguntas?
- O estudo se baseia no preenchimento dos questionários apresentados pelo pesquisador. Você deverá responder as perguntas de acordo com as características da sua doença.

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos. Eu compreendo que neste estudo as mediações dos experimentos/procedimentos de tratamento serão feitas em mim.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

## ANEXO B

## QUESTIONÁRIO GERAL

NOME: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOME DE QUEM APLICOU O QUESTIONÁRIO:

GRUPO:  controle  amostra:  internado para VEEG  ambulatorialACOMPANHAMENTO:  sozinho  acompanhado: grau de parentesco:SEXO:  M  F PESO: \_\_\_\_\_ kg IDADE: \_\_\_\_\_ anos COR: branco  pardo  negro  amarelo

ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_ anos RENDA FAMILIAR MENSAL: R\$ \_\_\_\_\_

PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_ DISTÂNCIA DE FLORIANÓPOLIS:

\_\_\_\_\_ km TEMPO DE VIAGEM: \_\_\_\_\_ h

MEIO DE LOCOMOÇÃO ATÉ O HOSPITAL:  ônibus  carro  moto  van 

outro: \_\_\_\_\_

PARTO:  domiciliar  hospitalar /  pré-termo  a termo  pós-termo / vaginal  cesáreoDOMINÂNCIA MANUAL:  destro  sinistro  ambidestro

MARCAR COM “DE” O HORÁRIO EM QUE DEITOU, COM “DO” O HORÁRIO EM QUE DORMIU E COM “A” O HORÁRIO EM QUE ACORDOU NA NOITE PASSADA:

20h	21h	22h	23h	0h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h

ACORDOU ALGUMA VEZ DURANTE A NOITE ANTERIOR?  S  N

QUANTAS VEZES: \_\_\_\_\_

**AVALIE A QUALIDADE DO SEU SONO NA NOITE ANTERIOR EM:**

bom  regular  ruim /  melhor que o habitual  igual ao habitual  pior que o habitual

**MEDICAMENTOS DE USO CRÔNICO (exceto DAE's; medicamento e dose diária):**

---

---

---

**MEDICAMENTOS CONTROLADOS DE USO PERIÓDICO (medicamento, dose e frequência de uso):**

---

---

---

PRESENÇA DE EVENTO INICIAL: IDADE: \_\_\_\_ anos

nega

anóxia perinatal  crise febril  traumatismo craniano com perda de consciência

infecção do SNC: \_\_\_\_\_ tipo: \_\_\_\_\_

outro: \_\_\_\_\_

IDADE DO INÍCIO DA DOENÇA: \_\_\_\_ anos SÍNDROME EPILEPTICA: \_\_\_\_\_

TIPOS DE CRISE, FREQUÊNCIA MENSAL E DATA DA ÚLTIMA CRISE:

TIPOS DE CRISE, FREQUÊNCIA MENSAL E DATA DA ÚLTIMA CRISE:

Presença	Tipo de crise	Frequência	Data da última crise
<input type="checkbox"/>	Parcial simples		
<input type="checkbox"/>	Parcial complexa		
<input type="checkbox"/>	Secundariamente generalizada		
<input type="checkbox"/>	Outras		

PRESENTE O INÍCIO DAS CRISES?  S  N

MAIOR PERÍODO LIVRE DE CRISES: \_\_\_\_ meses

TRATAMENTO ATUAL (medicação e dose diária):

CBZ: \_\_\_\_\_ mg/d     CLB: \_\_\_\_\_ mg/d     CZP: \_\_\_\_\_ mg/d     PB:  
\_\_\_\_\_ mg/d

VPA: \_\_\_\_\_ mg/d     PHT: \_\_\_\_\_ mg/d     LTG: \_\_\_\_\_ mg/d     outro:  
\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ mg/d

TRATAMENTOS PRÉVIOS:  CBZ     CLB     CZP     PB     VPA     PHT      
LTG     outro: \_\_\_\_\_

PERCEBEU ALGUMA RELAÇÃO ENTRE AS CRISES E O HORÁRIO DO DIA?

S     N

SE SIM, QUANDO ELAS OCORREM MAIS?

manhã     tarde     noite     manhã e tarde     manhã e noite     tarde e noite /   
dormindo     acordado

LAUDO DE RNM:

---



---



---

LAUDO DE EEG:

---



---



---

LAUDO DE VEEG:

---



---



---

LAUDO DE PSG:

---



---



---

## ANEXO C

### Escala de Sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

0 – nunca cochilaria

1 - pequena probabilidade de cochilar

2 – probabilidade média de cochilar

3 – grande probabilidade de cochilar

Situações:	Chance de cochilar - 0 a 3
Sentado e lendo.	0 1 2 3
Assistindo TV	0 1 2 3
Sentado quieto em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0 1 2 3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0 1 2 3
Ao deitar-se a tarde para descansar, quando possível.	0 1 2 3
Sentado conversando com alguém	0 1 2 3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0 1 2 3
Sentado após uma refeição sem álcool.	0 1 2 3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0 1 2 3
<b>TOTAL:</b>	

## ANEXO D

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD

Usando a escala abaixo, indique um único número que melhor descreva o nível do seu estado de alerta ou de sonolência neste momento.

- 1 Ativo, alerta, bastante acordado.
- 2 Ainda funcionando bem, mas não no pico de estado de alerta, boa capacidade de concentração.
- 3 Relaxado, acordado, mas não está totalmente alerta, ainda responsivo.
- 4 Algum grau de dificuldade de concentração.
- 5 Começando a perder o interesse em se manter acordado, dificuldade de concentração.
- 6 Sonolento, prefere deitar, lutando contra o sono.
- 7 Quase no início do sono, perda da capacidade de se manter acordado.

**ANEXO E****Índice de qualidade do sono de Pittsburgh**

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:.....

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos.....

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

Horário habitual de despertar:.....

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

Horas de sono por noite:.....

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos

( ) nunca no mês passado

( ) uma ou duas vezes por semana

( ) menos de uma vez por semana

( ) três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

( ) nunca no mês passado

( ) uma ou duas vezes por semana

( ) menos de uma vez por semana

( ) três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

( ) nunca no mês passado

( ) uma ou duas vezes por semana

( ) menos de uma vez por semana

( ) três ou mais vezes por semana

**d. Não conseguia respirar de forma satisfatória**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**e. Tossia ou roncava alto**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**f. Sentia muito frio**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**g. Sentia muito calor**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**h. Tinha sonhos ruins**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**i. Tinha dor**

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

**j. outra razão (por favor, descreva)**

**k. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?**

- nunca no mês passado

- )uma ou duas vezes por semana
- )menos de uma vez por semana
- )três ou mais vezes por semana

**6)** Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- ) muito bom
- ) bom
- ) ruim
- ) muito ruim

**7)** Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

- )nunca no mês passado
- )uma ou duas vezes por semana
- )menos de uma vez por semana
- )três ou mais vezes por semana

**8)** Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

- )nunca no mês passado
- )uma ou duas vezes por semana
- )menos de uma vez por semana
- )três ou mais vezes por semana

**9)** Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

- )nunca no mês passado
- )uma ou duas vezes por semana
- )menos de uma vez por semana
- )três ou mais vezes por semana

## ANEXO F

## Questionário Adaptado de Fletcher &amp; Lockett

Legenda: N = nunca; MR = muito raramente; O = ocasionalmente; F = frequentemente; NA = não se aplica

Sono

Hora de sono/noite: .	Início:	Término:			
	N	MR	O	F	NA
1 Há demora para iniciar o sono?					

2 Tempo de demora para iniciar o sono:	_____	a	_____
--	-------	---	-------

	início	meio	Fim
3 Em que período do sono?			

	N	MR	O	F	NA
4 Sente-se cansado após uma noite de sono?					
5 O seu sono é agitado, com movimentos frequentes e abruptos?					
6 Você fala durante o sono?					
7 Você já andou dormindo?					
8 Você range os dentes durante a noite?					
9 Sente-se paralisado ao começar o sono ou ao acordar?					
10 Agita as pernas à noite?					
11 Você tem tido sonhos estranhos no início ou no fim da noite?					
12 Você tem tido desmaios rápidos, chegando a cair no chão ou perder a força para manter os braços ou a cabeça?					

Sonolência diurna

	N	MR	O	F	NA
1 Você cochila assistindo TV ou cinema?					
2 Você cochila lendo jornal, livros ou revistas?					
3 Você cochila quando conversa com alguém pessoalmente ou ao telefone?					
4 Você fica extremamente sonolento dirigindo ou cochila nos semáforos?					
5 Você já teve um acidente em carro ou saiu da pista por causa de sonolência?					

6	Você já cochilou realizando seu trabalho habitual?					
7	Você já cochilou em lugares públicos?					

## Ronco

	N	MR	O	F	NA
Você ronca ou alguém já falou que você ronca alto?					
1	Seu ronco é alto, com período de silêncio e retorno mais forte?				
2	Seu esposo(a) ou companheiro(a) dorme em outro quarto, porque você incomoda o sono dele(a)?				
3	Você tem sintomas nasais de entupimento, corrimento ou espirros?				
4	O aumento de peso piorou o ronco?				
5	Dormir de barriga para baixo, de lado ou com a cabeceira elevada melhora o ronco?				
6	Uso de bebida alcoólica antes de dormir piora o ronco?				
7	Uso de sedativos para dormir piora o ronco?				

## Apneia

	N	MR	O	F	NA
1	Você já acordou e encontrou-se sentado na cama durante a noite, com sensação?				
2	O seu esposo(a) ou companheiro(a) já lhe disse que você pára de respirar durante a noite?				

## Queixas associadas

	N	MR	O	F	NA
1	Você acorda à noite devido à dor de cabeça?				
2	Você tem acordado de manhã com dor de cabeça?				
3	Você já se sentiu confuso ao acordar, demorando para tomar consciência do que está fazendo?				
4	Você anda esquecido?				
5	Você sente que seu raciocínio já não é tão rápido?				
6	Outras pessoas já lhe disseram que você tem estado muito irritado, explosivo ou deprimido?				
7	Você tem problemas em ter relações sexuais?				
8	Você levanta à noite para urinar?				
9	Você tem falta de ar quando faz esforços?				
10	Você tem dor no peito?				
11	Você tem tido inchaço nos tornozelos ultimamente?				

## ANEXO G



ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

PROTOCOLO Nº

20012/0007

DE: COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DATA: 08/05/2012

PARA PESQUISADORES: KATIA LIN, RONALDO PIZZATTO, ALINE SCARLATELLI,  
NANCY WATANABE, GIOVANNA CAMPIOLO, RONALDO PIZZATO.

ASSUNTO: PARECER CONSUBSTANCIADO

**PROJETO DE PESQUISA:** "Análise de sonolência diurna e qualidade de sono em pacientes com epilepsia".

**PARECER:** Trata-se de estudo observacional de corte transversal, onde serão recrutados 80 pacientes com diagnóstico de epilepsia em acompanhamento no ambulatório de Epilepsia do CEPESC do Hospital Governador Celso Ramos e no ambulatório do Hospital Universitário de Santa Catarina, baseando-se na história clínica, semiologia de crises, achados de eletroencefalograma e ressonância magnética. O objetivo e a justificativa da pesquisa estão claros.

**Da Ética em Pesquisa** Os pesquisadores registram a inexistência de conflito de interesse, a responsabilidade pelos gastos e comprometem-se a divulgar os resultados de forma ética. O Termo de Consentimento está de acordo com a Resolução 196/96, bem como o cronograma.

**Parte conclusiva:** Se faz necessário ajustar o anexo 06, onde deve referir "ambulatório do HU" em local de pesquisa. Nos critérios de exclusão vale citar outras doenças que possam estar associadas a sonolência como hipotireoidismo e apnéia.

Diante do exposto, somos de parecer: **APROVADO COM RECOMENDAÇÃO.**

**ORIENTAÇÕES GERAIS:** Salientamos a necessidade de encaminhar ao Comitê de Ética em Pesquisa relatórios trimestrais sobre o andamento da pesquisa e, ao término do trabalho, **uma cópia impressa e uma em CD com extensão em PDF (Conversor de arquivo Word para PDF)** deverá ser disponibilizada a este Comitê.

As alterações no protocolo devem ser notificadas imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa para análise e tomada das devidas providências.

CARLA PAULI

Coordenadora do CEP/HGCR

## ANEXO H

Certificado

12/01/12 20:49



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO Nº 515**

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, Instituto pela PORTARIA N.º 0384-GR-99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, consolidando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

**APPROVADO**

PROCESSO: 515

FR: 293829

TÍTULO: Tópicos dos parâmetros de sexo e estigmas em um serviço de referência em epilepsia em Santa Catarina

AUTOR: Roger Watz, Lucia Sakys Claudio

FLORIANÓPOLIS, 30 de Novembro de 2009

\_\_\_\_\_  
 Coordenador do CEPSH UFSC

**ANEXO I**

Elsevier Editorial System(tm) for Epilepsy & Behavior  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and polysomnographic study.

Article Type: Original Report

Keywords: Epilepsy; Sleep; Polysomnography; Temporal lobe epilepsy; Interictal spikes

Corresponding Author: Prof. Katia Lin, M.D., Ph.D.

Corresponding Author's Institution: HU-UFSC

First Author: Aline V Scarlatelli-Lima, M.D.

Order of Authors: Aline V Scarlatelli-Lima, M.D.; Lucia Sukys-Claudino, M.D., Ph.D.; Nancy Watanabe, M.D.; Ricardo Guarnieri, M.D., Ph.D.; Roger Walz, M.D., Ph.D.; Katia Lin, M.D., Ph.D.

Abstract: This study aimed to assess subjective and objective sleep parameters in a homogeneous group of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) patients through internationally validated clinical questionnaires, video-electroencephalographic (VEEG) and polysomnographic (PSG) studies. Fifty-six patients with definite diagnosis of MTLE who were candidates for epilepsy surgery underwent detailed clinical history, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Stanford Sleepiness Scale (SSS), Fletcher & Luckett Adapted Questionnaire (FLAQ), neurological examination, 1.5T brain magnetic resonance imaging, VEEG and PSG. Sixteen percent of patients reported significant daytime sleepiness as measured by ESS and 27% reported low levels of sleep quality as measured by PSQI. Patients with medically resistant epilepsy by MTLE showed increased arousal index ( $11.6 \pm 6.6$ /hour), longer non rapid eye movement (NREM) 3 sleep ( $26.6 \pm 11.9\%$ ), shorter rapid eye movement

(REM) sleep ( $16.7\pm 6.7\%$ ) and abnormal alpha delta patterns were observed in 41/56 patients. The analysis of interictal epileptic discharges (IEDs) evidenced highest spike rate during NREM3 sleep and higher concordance with imaging data when IEDs were recorded in sleep. We concluded that patients with MTLE showed disrupted sleep architecture that may result in daytime dysfunction and sleep complaints. Furthermore, NREM sleep activated focal IEDs and they - when recorded during sleep - had higher localizing value.

Florianopolis, January 06th 2015.

To: Epilepsy & Behavior Editor-in-Chief

Dear Editor S.C. Schachter

We are sending herewith an original clinical research article entitled, **“How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and polysomnographic study”** which we would like to submit for publication in this renowned journal. We assessed subjective and objective sleep parameters in a homogeneous group of 56 drug resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) patients through internationally validated clinical scales, video-electroencephalography (VEEG) and polysomnography (PSG). To the best of our knowledge this is the largest MTLE patients casuistics who underwent such comprehensive clinical and VEEG-PSG study. We declare that there is not any redundant or duplicate publication related to this manuscript. I, as the principal author take full responsibility for the data, the analyses and interpretation, and the conduct of the research; I have full access to all of the data; and I have the right to publish any and all data separate and apart from any sponsor. I declare that all authors and contributors have agreed to publish all data. I declare that the Institutional Ethics Committee of the Federal University of Santa Catarina and of the Governor Celso Ramos Hospital, where the study has taken place, approved the study. All subjects of this study have signed a patient's consent form and I have them on file in case they are requested by the editor. We hope that our manuscript meets the high standards of your journal. We are looking forward to receiving a response from you. Thank you,

Katia Lin (Corresponding Author)

**Cover Letter**

Highlights (for review)

**How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and polysomnographic study.**

We assessed subjective and objective sleep parameters in a homogeneous group of 56 drug resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) patients through internationally validated clinical scales, video-electroencephalography (VEEG) and polysomnography (PSG). To the best of our knowledge this is the largest MTLE patients casuistics who underwent such comprehensive clinical and VEEG-PSG study. These patients presented sleep fragmentation, increased duration of NREM3 sleep, reduced REM sleep and higher rates of alpha-delta patterns. The present study suggests that patients with TLE-HS have disrupted sleep architecture that resulted in daytime dysfunction and sleep complaints. Moreover, our findings support the hypothesis that processes related to NREM sleep, mainly deep NREM sleep, activate focal IEDs and also that IEDs recorded during NREM sleep have higher localizing value.

**\*Highlights (for review) How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and polysomnographic study.**

Aline Vieira Scarlatelli-Limaa, Lucia Sukys-Claudinoa-c, Nancy Watanabec, Ricardo Guarnieria,c, Roger Walza-c, Katia Lina-c a Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brazil. b Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil. c Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp), Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil. Corresponding author at: Departamento de Clínica Médica - 3o andar - Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Rua Prof. Maria Flora Pausewang S/ No, Caixa Postal 5199 - Campus Universitário - Trindade - 88040-900 - Florianópolis, SC, Brazil. Tel.: +55 48 37219149 E-mail address: [linkatia@uol.com.br](mailto:linkatia@uol.com.br) (Katia Lin)

## \*Manuscript

### Abstract

This study aimed to assess subjective and objective sleep parameters in a homogeneous group of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) patients through internationally validated clinical questionnaires, video-electroencephalographic (VEEG) and polysomnographic (PSG) studies. Fifty-six patients with definite diagnosis of MTLE who were candidates for epilepsy surgery underwent detailed clinical history, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Stanford Sleepiness Scale (SSS), Fletcher & Luckett Adapted Questionnaire (FLAQ), neurological examination, 1.5T brain magnetic resonance imaging, VEEG and PSG. Sixteen percent of patients reported significant daytime sleepiness as measured by ESS and 27% reported low levels of sleep quality as measured by PSQI. Patients with medically resistant epilepsy by MTLE showed increased arousal index ( $11.6 \pm 6.6$ /hour), longer non rapid eye movement (NREM) 3 sleep ( $26.6 \pm 11.9\%$ ), shorter rapid eye movement (REM) sleep ( $16.7 \pm 6.7\%$ ) and abnormal alpha delta patterns were observed in 41/56 patients. The analysis of interictal epileptic discharges (IEDs) evidenced highest spiking rate during NREM3 sleep and higher concordance with imaging data when IEDs were recorded in sleep. We concluded that patients with MTLE showed disrupted sleep architecture that may result in daytime dysfunction and sleep complaints. Furthermore, NREM sleep activated focal IEDs and they - when recorded during sleep - had higher localizing value. Keywords: Epilepsy Sleep Polysomnography Temporal lobe epilepsy Interictal spikes

### 1. Introduction

There is a reciprocal interaction between sleep and epilepsy: while seizures tend to occur during sleep in some epileptic syndromes, epilepsy may disrupt the organization and microarchitecture of sleep [1]. Generalized seizures that occur during sleep may delay sleep onset, fragment sleep, increase non-rapid-eye-movement (NREM) 1 stage sleep, decrease percentage of NREM2, NREM 3, rapid-eye-movement (REM) and increase drowsiness on the day after seizures [2, 3]. Patients living with epilepsy (PWE) have higher prevalence of sleep complaints and sleep disorders than healthy subjects [4]. Pizzatto *et al.* observed that PWE presented higher levels of daytime sleepiness measured by Epworth sleepiness scale (ESS) than healthy controls and they demonstrated that factors responsible for disruption of sleep architecture

may be beyond those found in the general population [5]. Polysomnographic (PSG) studies performed in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) showed that epilepsy itself disturbed sleep architecture, caused poorer sleep efficiency, higher number of arousals and awakenings, longer NREM1 and NREM2, and shorter slow-wave-sleep (SWS) [6]. In contrast, other authors reported increased SWS, shorter total sleep time and REM sleep [7]. Most of these studies recruited patients with diverse epileptic syndromes or included patients with temporal lobe epilepsy by different etiologies altogether, which might have undermined their results. Sleep-related activation of interictal epileptiform discharges (IEDs) may be found and provide lateralizing information about the epileptogenic zone in patients with TLE [8]. It is believed that this activation occurs due to mechanisms as the synchronous synaptic effects related to NREM sleep [9, 10] and may be influenced by factors such as: the type of epileptic syndrome, vigilance state, age at epilepsy onset, duration of epilepsy, presence of secondarily generalized tonic-clonic seizures (GTCS), presence of hippocampal sclerosis and timing of the last seizure [10]. Even though most studies demonstrated highest spike rates during SWS compared to other stages of sleep or wakefulness [9, 10]; other ones observed maximal spiking during wakefulness, light NREM or REM. There is a large interindividual variability regarding spiking rate which emphasizes the need for further studies [11]. In this article, we evaluated subjective and objective sleep parameters in a homogeneous group of patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) through videoelectroencephalographic (VEEG) and PSG studies. We also investigated which clinical data may modulate the IEDs during the sleep-wake cycle and how this modulation could affect the IEDs.

## **2. Methods**

**2.1 Subjects** Fifty-six consecutive adult patients (over 18 years old) diagnosed with MTLE according to International League Against Epilepsy (ILAE) [12-15] who were candidates for epilepsy surgery, underwent a comprehensive presurgical evaluation at the Epilepsy Center of Santa Catarina (CEPESC), Governador Celso Ramos Hospital (HGCR), Florianópolis, Brazil, between October 2009 and September 2013. It consisted of a detailed clinical history, neurological examination, 1.5T brain magnetic resonance imaging (MRI), neuropsychological, psychiatric and psychosocial assessments. Exclusion criteria were non-drug-resistant epilepsy, patients with known

or suspected sleep disorders, illiteracy, psychiatric comorbidities or cognitive impairment that might have prevented the patient from understanding the questionnaires.

**2.2 Clinical assessment** Subjects completed an extensive survey on the first day of hospitalization, before and/or after PSG, which included demographic and clinical variables, the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [16], Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [17], Stanford Sleepiness Scale (SSS) [18], and Fletcher & Lockett Questionnaire (FLAQ) [19]. The ESS consists of 8 self-rated items, each scoring from 0 to 3 that measures an individual's habitual "likelihood of dozing or falling asleep" in common daily situations. No specific time frame is specified. The ESS score represents the sum of individual items and ranges from 0 to 24. Scores greater than 10 are considered to indicate significant sleepiness. The Portuguese-language version of the ESS validated to be used in Brazil was useful to assess sleepiness in PWE [20]. The PSQI is a 19-item self-rated questionnaire to evaluate sleep quality over the previous month. The 19 questions are combined into 7 clinically derived component scores (subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep-inducing medication, and daytime dysfunction) that are each weighted equally and scored from 0 to 3. The 7 component scores are added to obtain a global score ranging from 0 to 21, with higher scores indicating worse sleep quality. A global score greater than 5 is defined as a low sleep quality. The Portuguese-language version of the PSQI validated to Brazil was used to assess sleep quality index [21]. The SSS quantifies subjective sleepiness levels at the time of evaluation. Participants selected one of 7 options to identify their current level of sleepiness. A score equal or greater than 3 is associated with a decline in performance that is related to sleepiness. The FLAQ was adapted from the questionnaire developed by Fletcher and Lockett to assess the improvement of symptoms after treatment for obstructive sleep apnea (OSA) by continuous positive airway pressure (CPAP) [22], and it consists of 28 questions that grade the level of OSA symptomatology in several areas concerning daytime and nocturnal function. Each patient rated itself with a score ranging from 0 (no symptoms) to 3 (maximal symptoms) on each of the 28 questions. The highest score (the sum of responses to all 28 questions) is divided by 28 to determine how each patient rated the level of their symptoms. Scores greater than 1 could indicate the presence of significant OSA symptoms. Participants also answered ten questions with yes or no alternatives to assess the presence

of other common sleep disorders such as insomnia, nonrestorative sleep, restless sleep, sleep talking, sleepwalking, bruxism, abnormal dreams, and sleep paralysis. All patients were receiving maintenance antiepileptic medication (AEM) therapy and pharmacological assessment. In order to allow comparisons among diverse AEM regimen, either as monotherapy or in combination, a measure of equipotency must be determined. Therefore all AEM daily doses were standardized as a ratio of prescribed daily dose (PDD) to defined daily dose (DDD) for each patient. While PDD is the prescribed dose for each subject in our population, the DDD is determined by the World Health Organization (WHO) as the average maintenance dose per day for each individual AEM used for its main indication in adults by analysis of literature and drug registration data; for instance, carbamazepine's DDD is 1000 mg/day. The DDD does not necessarily reflect the PDD and differences between PDD and DDD may reflect the severity of the disease [23, 24].

2.3 MRI data Neuroimaging studies included high-resolution MRI (1.5T) with special protocols for epilepsy. All patients had clear MRI findings consistent with hippocampal sclerosis (HS), defined by the presence on visual inspection of atrophy, increased T2-weighted signal, decreased T1-weighted signal, and disrupted hippocampal internal structure [25-28]. Based on visual analysis of MRI, the neurologists classified HS as (a) unilateral, when HS was observed in one side; or (b) bilateral, when HS was observed on both sides.

2.4 Polysomnographic evaluation Overnight (one night) PSG study was performed on the first night of hospital admission. The video-polysomnography included extended 18-channel EEG montage based on the International 10-20 System (IS) [29, 30] and analyzed the following parameters: standard electrooculography (EOG), chin electromyogram (EMG), airflow (oro-nasal thermistor and nasal pressure), snoring, respiratory effort (thoracic and abdominal motion), arterial oxygen saturation, body position, electrocardiogram (EKG), and leg movements (anterior tibial EMG)[ 31, 32]. Nurses instructed the patients to sleep at 10 PM and awakened them at 6 AM; however, precise "lights-off" times were not recorded. All patients were recorded in a single room on a hospital ward and all efforts were made to optimize sleeping conditions - during recordings, the doors of the room remained closed, the lights off and the patients undisturbed unless a seizure occurred. Following seizures, patients were encouraged to return to sleep. All PSG studies

were scored in 30-second intervals, based on the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [33], by reformatting digital electroencephalogram (EEG) to PSG channels and settings. The sleep parameters evaluated on PSG were: total sleep time (TST), REM latency, percent of TST in each stage, wake after sleep onset (WASO), awake and awaring index (AI), desaturation index (DI) and electroencephalogram pattern. Since there was not a precise lights-off time, scoring began at sleep onset (defined by 3 consecutive epochs of stage NREM1 or one epoch of stage NREM2 sleep) and continued until awakening in the morning by the staff. Therefore, sleep latency could not be determined, and total recording time varied slightly. Sleep efficiency was calculated as Bazil *et al.*: percentage of time asleep from sleep onset until awakening [3]. The occurrence of sleep onset REM period (SOREMP), REM abnormalities, and seizures during the night studies was also noted. To evaluate the sleep epochs that had electrical epileptic activity, we used the method proposed by Marzec *et al.*[34] in which epochs with seizure activity were unscored and epochs after a seizure were scored sleep when the waveforms were comparable to pre-ictal sleep stages. Seizure and postictal epochs were not included in TST. We performed PSG in the first night of admission, however the patients were interviewed to estimate how many hours of sleep they had the night before and when was the last seizure occurred, therefore to identify those who were sleep deprived or those who have had seizure in the day of PSG study, factors which could impact on sleep parameters.

**2.5 VEEG evaluation** Patients underwent 2–6 days of continuous video-EEG (VEEG) monitoring as recommended by the American Clinical Neurophysiology Society [35] on the next day following PSG study. EEG signals were obtained by using a digital VEEG system with 32-channel EEG recording; with the usual 10-20 IS full scalp electrodes array, along with electrodes placed according to 10-10 IS on the temporal lobes. Activation procedures, such as hyperventilation (HV) and photic stimulation, were used in an effort to increase the diagnostic yield of the test.

**2.6 Interpretation of neurophysiological data** The VEEG and PSG studies were analyzed during the patient's admission by two boardcertified individuals (AVSL and LSC) and accepted only when there was an agreement between the two examiners, otherwise, a third examiner (KL) was included. The visual determination of sleep IEDs and their localization was performed into 10-seconds epochs in PSG

using bipolar, average and Pz referential montages after sleep staging had been completed. The criteria for IEDs were those described by Gloor [36]. The interictal EEG was reviewed for at least one hour in wake and each sleep stages, the latter including both NREM and REM sleep. If any stage of sleep did not complete an hour, the entire duration within this sleep stage was analyzed. Epileptogenic zone was determined by predominantly ipsilateral interictal epileptic abnormalities (80% cutoff) and unequivocal unilateral seizure onset recorded during prolonged video-EEG monitoring.

2.6.1 Spike measures definitions: The following measures were calculated as described by Clemens *et al.* [10]: 2.6.1.1 Spiking rates: number of spikes in a stage / time spent in each stage. 2.6.1.2 Mean spiking rate: mean of spiking rates determined for all sleep stages and wakefulness. 2.6.1.3 Relative spike densities for each state: spiking rate in a state / mean spiking rate. This variable was introduced in order to investigate the distribution of spikes between different states, due to the significant differences of spiking rates between patients, even during the same vigilance states. To evaluate the localizing value of IEDs, the interictal EEG localization for wakefulness and all sleep stages were compared with overall localization data on VEEG and MRI.

2.7 Statistical analysis and ethical aspects Statistical analysis was performed using IBM® SPSS® software package for Mac, standard version 21.0. Descriptive analysis was made to characterize the sample. Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and qualitative variables were expressed as percentage values. The following standard statistical tests were used for in-group and between-group comparison purposes wherever appropriate: chi-square test, Fisher's exact test, Student's *t*-test and Pearson's correlation. A *p* value  $< 0.05$  was considered to be statistically significant. This study was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, 2014) and the Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. It was approved by the Ethics Committee for Human Research of the Federal University of Santa Catarina and Governador Celso Ramos Hospital. All subjects signed an informed consent form and voluntarily agreed to participate in this study.

### 3. Results

#### 3.1 Clinical and demographic data.

A total of 56 patients, 28 (50%) male, with an age range of 18-56 years (mean  $35.8 \pm SD 9.8$ ), 91.1% right-handed, mean education years of  $8.3 \pm 3.71$ , with definite diagnosis of MTLE (32 patients with left, 23 right and 1 bilateral HS) were recruited. They had mean age at onset of epilepsy of  $14.0 \pm 9.2$  years, mean duration of epilepsy of  $21.6 \pm 9.7$  years and mean frequency of focal dyscognitive seizures of  $11.9 \pm 20.6$  per month. The percentage of patients in polytherapy was 85.7% (48/56), with PDD/DDD =  $2.61 \pm 1.10$  (minimum-maximum = 0.86-5.40). Fifty percent (28/56) were taking benzodiazepines; 37.5% (21/56) were using Clobazam and 17.9% (10/56) Clonazepan. Most commonly used AEM were: Carbamazepine (37/56; mean serum level =  $7.48 \pm 2.55$  mcg/ml), Phenobarbital (22/56; mean serum level =  $18.17 \pm 8.58$  mcg/ml), Valproate (15/56; mean serum level =  $59.63 \pm 35.73$  mcg/ml), Phenytoin (8/56; mean serum level =  $15.66 \pm 7.40$  mcg/ml), Oxcarbazepine (6/56), Lamotrigine (5/56) and Topiramate (4/56). Eleven (19.6%) patients had seizures on the day that PSG was performed (seizure between 7 AM and 11 PM) and 4 (7.1%) had seizure during the recording (after sleep onset).

#### 3.2 Self reported clinical sleep parameters

Thirty-eight patients (67.8%) completed the ESS, SSS, PSQI and FLAQ questionnaires and obtained mean overall scores  $\pm$  standard deviation of  $7.7 \pm 4.5$  (ESS),  $1.5 \pm 0.9$  (SSS),  $5.3 \pm 2.8$  (PSQI) and  $0.72 \pm 0.3$  (FLAQ). Nine (16.1%) patients had clinically significant excessive daytime sleepiness (EDS; ESS > 10). Four patients (7.1%) had SSS  $\geq 3$ , that is, considerable sleepiness at the time of evaluation. Fifteen (26.8%) had a global score of PSQI > 5, defining low sleep quality over the previous month. The FLAQ evaluation revealed that 8 (14.3%) of the PWE had scores > 1, indicating the presence of significant OSA symptoms.

#### 3.3 Polysomnographic parameters

The polysomnographic parameters are described on Table 1 - there was no statistical difference between PSQI  $\leq 5$  and PSQI > 5 compared to polysomnographic parameters. Only two patients presented sleep onset REM period, ten patients presented REM without atonia and alpha delta sleep pattern was observed in 41 patients.

3.4 Role of sleep in the localizing value of interictal EEG and interictal epileptic discharge activation IEDs were found in 53 patients (94.6%) during wakefulness, sleep or both. Thirty-four (64.1%) showed IEDs exclusively during sleep, 4 (7.5%) patients showed IEDs only in wakefulness and 15 (28.3%) had IEDs in both. Among the patients with IEDs during sleep, 37 (75.5%) had unilateral IEDs during NREM sleep. Nineteen (35.8%) patients showed IEDs in wake state, 12 (63.1%) with unilateral IEDs (Table 2). Those patients who had IEDs during sleep, 34 (69.4%) had IEDs lateralized to the side of the lesion seen on imaging, and those who had IEDs in wake state, 11(57.9%) patients showed IEDs concordant with the side of lesion on MRI. From those patients who had bilateral IEDs during NREM sleep, 5 (41.6%) had unilateral IEDs during REM, that were concordant with MRI side in 4 (80%) patients (Table 3). Forty-two (85.7%) patients exhibited maximal spiking rates during NREM sleep. Of these, 27 (64.3%) had maximal spiking rates during NREM3, 11 (26.2%) during NREM2, and 4 (9.5%) during NREM1. Eleven (20.7%) patients had distinctly different distribution of IEDs: 9 (16.9%) patients had maximal spiking rates in wake, and 2 (3.7%) during REM sleep.

### 3.5 Correlation data

Table 4 summarizes spike measures correlation data with the variables epilepsy duration, age at epilepsy onset, focal dyscognitive seizure frequency and PDD/DDD ratio. None of the spike measures showed any significant correlation with epilepsy duration in years. There were significant correlations when comparing age at epilepsy onset and spiking rate in NREM1, REM and mean spiking rates in all sleep stages. Seizure frequency had statistically significant correlation with NREM1 spiking rates. In addition, relative spiking density in NREM 2 and NREM3 stages showed statistically significant correlation with PDD/DDD. Patients with seizure on the night during PSG did not have shorter REM sleep when compared to other patients (12.2% vs 17.0%;  $p=0.06$ ).

## 4. Discussion

Patients with medically resistant TLE-HS epilepsy presented sleep fragmentation, increased duration of NREM3 sleep, reduced REM sleep and higher rates of alpha-delta patterns. Previous studies have also demonstrated markedly disturbance of sleep architecture with sleep fragmentation, increased WASO, higher awake and vigilance index and reduction of REM sleep [1, 6, 7]. However, only one study reported an

increase of NREM3 sleep [7]. This finding may be explained by the use of AEMs; most patients were taking CBZ, an AEM that notoriously causes increased duration of NREM3 sleep [37]. Additionally, decreased REM sleep among PWE may occur due to the AEMs (CBZ, PB) as well as the occurrence of diurnal and nocturnal seizures [3]. The increased alpha-delta sleep pattern was not reported previously in patients with TLE. This abnormal EEG pattern was first described among psychiatric patients and later it was linked to painful syndromes such as rheumatoid arthritis and fibromyalgia [38], excessive daytime sleepiness, nonrestorative sleep and light sleep sensation [39]. In fact, our patients showed higher sleepiness index and poor sleep quality that might be associated with this EEG pattern. Drowsiness is a frequent complaint of PWE [40]. Clinical evaluation of PWE observed that the prevalence of EDS is approximately 10-32% [41-43]. We evaluated EDS by using the ESS and this symptom was present in 16% of patients. Previous studies reported that PWE had higher levels of EDS than healthy controls, however, there was no significant difference when considering ESS scores greater than 10 [5, 42]. Our patients obtained a mean overall score on ESS  $\pm$  SD of  $7.7 \pm 4.5$ , while Brazilian healthy population scored  $5.2 \pm 3.0$  on the validation study for use of ESS in Brazil [20]. More than 25% of patients evidenced poor sleep quality as measured by PSQI, with mean overall score on PSQI  $\pm$  SD of  $5.3 \pm 2.8$ , while Brazilian healthy population has a mean score of  $2.5 \pm 2.0$  [21]. Although we did not find statistically significant differences in polysomnographic parameters between good and poor sleepers (PSQI  $\leq$  5; PSQI  $>$  5), when we evaluated total sleep time, we observed a trend towards lower sleep duration among patients with poor sleep quality ( $p=0.06$ ), agreeing with other studies. Ramachandraiah *et al.* found no differences in PSG parameters when comparing patients with juvenile myoclonic epilepsy and controls, despite PWE presented poorer sleep quality measured by PSQI [45]. These negative findings indicate that probably there are other factors (as sleep instability, psychological and environmental factors) beyond the conventional sleep parameters analyzed that can influence subjective sleep complaints. Furthermore, reduction in seizure and IEDs frequency after successful surgery for drug resistant TLE-HS has a positive impact on sleep quality even without significant improvement in PSG sleep parameters when comparing pre and postoperative periods [7, 46]. We observed highest spiking rate during NREM3 and spiking frequency could be graded in the following order: NREM3  $>$  NREM2  $>$  NREM1  $>$  Wakefulness  $>$  REM. These findings agree with previous studies which demonstrated

that NREM3 is a well known IEDs activator [9, 10] while REM reduced the IEDs [8]. This activating role of NREM sleep can be explained by the increased neuronal synchronization within thalamocortical projecting neurons, leading to neurochemical and neurophysiologic processes that initiate and maintain NREM sleep [8, 9]. These synchronous synaptic effects could augment the magnitude and propagation of postsynaptic responses, including epileptic discharges. In contrast, REM sleep promotes asynchronous cellular discharge patterns. These divergent synaptic signals associated with asynchronous discharge patterns seem less likely to augment the magnitude or propagation of EEG discharges [47]. We found a small patient group with maximal spiking rates during wake and REM sleep. This finding has also been previously reported [10]. Nevertheless, the small number of patients in these groups in our and in earlier studies did not allow any conclusive remarks. Therefore, the underlying mechanisms of spiking behavior and the clinical importance of them remain unknown. Our data demonstrated that focal IEDs during sleep state, mainly in REM sleep, had higher concordance with imaging data than in wakefulness state, demonstrating lateralizing value of IEDs recorded during sleep. Previous studies performed in TLE have also demonstrated that IEDs recorded in sleep were most useful in precise localization, when even ictal EEG could barely aid in lateralization [8, 48-50]. However, the hypothesis that IEDs recorded in REM provides better localization than NREM sleep remains controversial. Sammaritano et al. found that localization of the primary epileptogenic area was more reliable in REM sleep and least reliable in NREM sleep [48]. On the contrary, Singh et al. found that discharges were fewer during REM sleep, they lost their sharp contour and were no more focal than those recorded during NREM sleep [50]. This study may have differed from ours and other studies since it included a heterogeneous population, with almost 1/3rd of patients having extratemporal lobe epilepsy, therefore, limiting comparisons. Although we cannot make inferences about outcome due to the design of our study, previous reports demonstrated that analysis of sleep IEDs add prognostic data to epilepsy surgery evaluation. Malow et al. evaluated 24 patients with medically refractory TLE who underwent overnight sleep-EEG recording and compared IEDs with daytime EEG, interictal samples, ictal recording, MRI and surgical outcomes. They noted that IEDs during NREM sleep were more frequent than wake and those patients with unilateral NREM IEDs concordant with imaging studies who undergone surgery were more likely to be seizure free, demonstrating the localizing and prognostic value of IEDs recorded

during NREM sleep. However, it is noteworthy that, sleep IEDs cannot be used in isolation to predict ictal-onset regions or surgical outcome and must be interpreted in combination with other data collected during presurgical evaluation [8]. In contrast to the literature, we did not find statistically significant correlation between spiking measures and epilepsy duration. Clemens *et al.*, who conducted an EEG-PSG study in 38 TLE patients, found that spiking rates progressively increase with years spent with epilepsy [10]. Indeed, other studies performed in patients with TLE showed that oligospiker patients lived with the disease 10 years less than patients with frequent IEDs [51]. The difference between previous studies and ours is that our patients had longer disease duration and younger age at epilepsy onset, which may have influenced the data analysis. In addition, TLE is a heterogeneous condition as has been demonstrated in longer-term follow-up studies that evaluated the postoperative outcome for patients with drug-resistant TLE. Even among patients with TLE-HS, there are different patterns of hippocampal neuronal cell loss [28] that might be influenced by epilepsy duration [52], age at epilepsy onset and the presence of an early preceding event, especially complex and prolonged febrile seizures [53]. Further investigation correlating clinical and neurophysiologic data with histopathological findings may help to clarify this issue. We found that age at epilepsy onset correlated negatively with spiking rate in NREM1, REM and mean spiking rate in all sleep stages. However, when considering relative spiking measures, i.e., spiking rate / mean spiking rate, we observed no statistically significant correlations with age at epilepsy onset. The link between age at epilepsy onset and epileptogenesis was seen in animal epilepsy models [54]. Shouse *et al.* reported that younger animals are far more likely than older kittens and adults to exhibit spontaneous epilepsy. The authors demonstrated that when prepubescent cats are given daily kindling stimuli about half of the animals begin to have spontaneous seizures. This observation is significantly different from kindling in adult cats, in which less than 10% develop spontaneous seizures, and then only after many more stimuli [54]. Clinical observations also support the idea that injuries in an immature neural circuit along with others factors can generate epileptogenic lesion. Often, patients with TLE-HS report an initial precipitating injury (IPIs) as complex febrile seizure, central nervous system infection or traumatic brain injury within the first 4-5 years of life. Despite IPIs alone are insufficient to generate TLE-HS, it may be possible in a patient with genetic predisposition. NREM1 spiking rate increased significantly with focal dyscognitive seizure frequency; but

this finding did not occur in other stages of sleep or wakefulness. The concept “seizures beget seizures” is largely known, and one of the possible mechanisms is that each seizure lowers the threshold for a subsequent seizure, that is, the seizures themselves create the conditions for the next seizure [55]. Over time, patients with repeated spontaneous events have longer seizures, similar to the prolongation of the after discharge in animals undergoing kindling. We suggest that, since sleep is one of the activation methods of IEDs used during EEG and the neural epileptogenic circuit would be facilitated by the frequency of seizure occurrence, the sleep-wake transition could result in increased IEDs rates at light sleep. Also, previous studies reported that the physiologic phenomenon of wake-sleep transition is characterized by thalamic deactivation in subcortical structures and hippocampal sleep spindle preceding neocortical sleep by several minutes. In other words, the transition from wake to sleep is achieved through a dynamic set of events, characterized by the progressive involvement of diffusely distributed subcortical and cortical structures [56]. This transition phenomenon could explain the IEDs activation in NREM1 and not in other sleep stages. However, our data should be confirmed by other studies. Patients with seizures during PSG showed nonsignificant tendency of decreased REM sleep. An earlier study also reported that REM sleep was reduced when the seizure occurred during the night. Nocturnal seizures disrupted sleep by increasing awakenings and therefore reduced the sleep time and sleep efficiency. Furthermore, nocturnal seizures have a direct REM suppressant effect and increase time to the first REM probably by affecting the circadian patterns responsible for this sleep stage [3]. Unfortunately, due to patients' lack of collaboration, there were no baseline sleep diaries, so it is possible that patients were relatively sleep deprived on admission. To investigate whether there was sleep deprivation and minimize this effect, we interviewed patients at hospital admission for presurgical evaluation (VEEG) and we have registered how many hours the patient had slept the night before. PSG respiratory measures were not included; it is possible that underdiagnosed sleep apnea was present in some patients, which could exacerbate baseline sleep disruption. Despite not being the ideal method, we recorded the desaturation index in order to control for this variable. At last, since PSG was performed on the first night of admission, the first night effect may have influenced some sleep parameters.

## 5. Conclusion

The present study suggests that patients with TLE-HS have disrupted sleep architecture that can result in daytime dysfunction and sleep complaints. Moreover, our findings support the hypothesis that processes related to NREM sleep, mainly deep NREM sleep, activate focal IEDs and also that IEDs recorded during NREM sleep have higher localizing value.

## Acknowledgements

Thanks are due to NENASC Project (Núcleo de Excelência em Neurociências Aplicadas) of Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX-FAPESC/CNPq) and CAPES (Coordination of Improvement of Higher Education Personnel) for their financial support. The authors, KL and RW, hold a CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technologic Development, Brazil) Research Fellowship. We thank Christine Fredel Boos for her kind help with video-EEG editing and technical support during the development of this study and Dr. Peter Wolf for kindly proof reading and reviewing this article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest with respect to the work submitted in this article.

## 6. References

- [1] 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;111Suppl 2:S54-9.
- [2] Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73-81.
- [3] Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:363-8.
- [4] Vaughn BV, Ali I. Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment. *Neurol Clin* 2012; 30:1249-74.
- [5] Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, Campiolo G, Bicalho MA, Guarnieri R, et al. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2013; 29:63-6.

- [6] de Almeida CA, Lins OG, Lins SG, Laurentino S, Valenca MM. Sleep disorders in temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiat* 2003;61:979-87.
- [7] Serafini A, Kuate C, Gelisse P, Velizarova R, Gigli GL, Coubes P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2012; 21:260-5.
- [8] Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1587-92.
- [9] Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1309-16.
- [10] Clemens Z, Janszky J, Clemens B, Szucs A, Halasz P. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure* 2005; 14:52-7.
- [11] Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002;25:899-904.
- [12] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- [13] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 7:2-26.
- [14] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- [15] Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695-714.

- [16] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- [17] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
- [18] Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10:431-6.
- [19] Fletcher EC, Lockett RA. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:936-41.
- [20] Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009;35:877-83.
- [21] Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011;12:70-5.
- [22] Togeiro SM, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27 Suppl 1:8-15.
- [23] WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Guidelines for DDD. Oslo, WHO/NCM, 1991.
- [24] St Louis EK. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:96-105
- [25] Kuzniecky R, de la Sayette V, Ethier R, Melanson D, Andermann F, Berkovic S, et al. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1987;22:341-7.
- [26] Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy

demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991;29:175-82.

[27] Jackson GD, Berkovic SF, Duncan JS, Connelly A. Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:753-62.

[28] Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315-29.

[29] Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2006;46:222-5.

[30] Guideline 6: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:111-7.

[31] Foldvary-Schaefer N, De Ocampo J, Mascha E, Burgess R, Dinner D, Morris H. Accuracy of seizure detection using abbreviated EEG during polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:68-71.

[32] Bubrick EJ, Yazdani S, Pavlova MK. Beyond standard polysomnography: Advantages and indications for use of extended 10-20 EEG montage during laboratory sleep study evaluations. *Seizure* 2014;23:699-702.

[33] C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson, S. Quan. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. 1st ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

[34] Marzec ML, Malow BA. Approaches to staging sleep in polysomnographic studies with epileptic activity. *Sleep Med* 2003;4:409-17.

[35] Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2008;48:265-86.

[36] Gloor P. The EEG and differential diagnosis of epilepsy. In: Van Duijn H, Donker DNJ, Van Huffelen AC, Eds. *Didactic lectures of the*

Ninth International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Current concepts in clinical neurophysiology. The Hague: N. V. Drukker; 1977, p. 9-21.

[37] Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54 Suppl S16-24.

[38] Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Kirisoglu C, Almeida T, Lopes MC. Chronic fatigue, unrefreshing sleep and nocturnal polysomnography. *Sleep Med* 2006;7:513-20.

[39] Martinez D, Breitenbach TC, Lenz Mdo C. Light sleep and sleep time misperception - relationship to alpha-delta sleep. *Clin Neurophysiol* 2010;121:704-11.

[40] Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl S111-4.

[41] Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Terzoudi A, Constantinidis T, Vadikolias K, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008;17:588-94.

[42] Manni R, Politini L, Sartori I, Ratti MT, Galimberti CA, Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. *J Neurol* 2000;247:716- 7.

[43] Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients--a prospective study. *Seizure* 2006;15:299- 306.

[44] de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenite DK, van Erp G, Cohen 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;45:1397-404.

[45] Ramachandraiah CT, Sinha S, Taly AB, Rao S, Satishchandra P. Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): a sleep questionnaire-, EEG-, and polysomnography (PSG)-based prospective case-control study. *Epilepsy Behav* 2012;25:391-6.

- [46] Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, Goyal V, Srivastava A, Garg A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters--a prospective study. *Sleep Med* 2013;14:333-8.
- [47] 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;111 Suppl 2 S9-S18.
- [48] Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;41:290-7.
- [49] Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000;1:57-60.
- [50] Singh S, Shukla G, Goyal V, Srivastava AK, Singh MB, Vibha D, et al. Impact of sleep on the localizing value of video EEG in patients with refractory focal seizures - A prospective video-EEG with EOG and submental EMG study. *Clin Neurophysiol* In press.2014.
- [51] Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, Olivier A, Andermann F, Gotman J, et al. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. *Neurology* 2003;60:1290-5.
- [52] Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395-404.
- [53] Blumcke I, Beck H, Suter B, Hoffmann D, Fodisch HJ, Wolf HK, et al. An increase of hippocampal calretinin-immunoreactive neurons correlates with early febrile seizures in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1999;97:31-9.
- [54] Shouse MN, Scordato JC, Farber PR. Ontogeny of feline temporal lobe epilepsy in amygdala-kindled kittens: an update. *Brain Res* 2004;1027:126-43.
- [55] Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2 65- 74.

[56] Sarasso S, Proserpio P, Pigorini A, Moroni F, Ferrara M, De Gennaro L, et al. Hippocampal sleep spindles preceding neocortical sleep onset in humans. *Neuroimage* 2014;86:425-32.

Table 1. Polysomnographic parameters observed in patients according to Pittsburgh Sleep Quality Index global scores.

Variables	Total <sup>a</sup>	PSQI $\leq 5^a$	PSQI $> 5^a$	p-values <sup>a</sup>
Age	35.8 $\pm$ 9.8	37.1 $\pm$ 10.4	38.8 $\pm$ 8.3	0.92
Total sleep time (hours)	6.5 $\pm$ 0.9	6.9 $\pm$ 0.8	6.3 $\pm$ 1.0	0.06
Sleep efficiency <sup>b</sup> (%)	86.1 $\pm$ 9.8	87.7 $\pm$ 11.4	85.9 $\pm$ 9.5	0.60
NREM 2 latency <sup>c</sup> (minutes)	6.3 $\pm$ 8.6	5.5 $\pm$ 4.2	5.6 $\pm$ 11.9	0.99
NREM 3 latency <sup>c</sup> (minutes)	32.5 $\pm$ 22.6	30.4 $\pm$ 19.2	30.1 $\pm$ 20.9	0.97
REM latency <sup>c</sup> (minutes)	104.1 $\pm$ 60.2	111.6 $\pm$ 69.8	95.1 $\pm$ 56.0	0.45
WASO (%)	17.4 $\pm$ 15.6	15.7 $\pm$ 19.5	17.8 $\pm$ 14.3	0.72
NREM 1 (minutes)	28.7 $\pm$ 15.9	26.6 $\pm$ 12.2	25.7 $\pm$ 20.9	0.86
NREM 1 <sup>d</sup> (%)	7.5 $\pm$ 4.6	6.5 $\pm$ 3.6	7.0 $\pm$ 5.8	0.74
NREM 2 (minutes)	193.4 $\pm$ 48.1	202.8 $\pm$ 53.6	180.9 $\pm$ 52.2	0.22
NREM 2 <sup>d</sup> (%)	49.0 $\pm$ 10.6	48.6 $\pm$ 11.9	47.7 $\pm$ 11.4	0.82
NREM 3 (minutes)	106.1 $\pm$ 50.3	113.1 $\pm$ 57.8	109.9 $\pm$ 48.2	0.86
NREM 3 <sup>d</sup> (%)	26.6 $\pm$ 11.8	26.8 $\pm$ 13.4	29.0 $\pm$ 12.2	0.62
REM (minutes)	66.6 $\pm$ 31.0	74.4 $\pm$ 37.4	62.8 $\pm$ 28.6	0.31
REM <sup>d</sup> (%)	16.7 $\pm$ 6.6	17.9 $\pm$ 8.0	16.1 $\pm$ 5.6	0.46
Number of awakenings in TST (mean)	18.2 $\pm$ 9.6	17.3 $\pm$ 9.6	15.8 $\pm$ 10.8	0.64
Number of arousals or micro-awakenings in TST (mean)	54.4 $\pm$ 33.7	58.3 $\pm$ 33.4	36.3 $\pm$ 21.2	<b>0.03</b>
Number of arousals or micro-awakenings in NREM (mean)	47.4 $\pm$ 32.3	51.3 $\pm$ 33.2	34.0 $\pm$ 20.3	0.08
Number of arousals or micro-awakenings in REM (mean)	5.4 $\pm$ 4.6	6.4 $\pm$ 4.5	2.3 $\pm$ 2.1	<b>0.02</b>
NREM aware index <sup>e</sup> (number/hour)	9.3 $\pm$ 6.5	9.7 $\pm$ 7.2	6.7 $\pm$ 3.9	0.14
REM aware index <sup>e</sup> (number/hour)	5.4 $\pm$ 4.9	5.5 $\pm$ 3.9	2.8 $\pm$ 2.8	0.25
Awake + aware index <sup>f</sup> (number/hour)	11.5 $\pm$ 6.6	11.9 $\pm$ 6.7	8.5 $\pm$ 5.2	0.10

Desaturation index <sup>a</sup> (number/hour)	1.1 ± 2.4	1.4 ± 2.6	0.8 ± 1.9	0.45
Alpha delta pattern (number of patients/total)	41/56	18/23	12/15	0.89
Frequency of Sawtooth wave (waves/second) in 1 <sup>st</sup> REM	6.1 ± 1.3	6.2 ± 1.6	6.1 ± 1.1	0.79
Amplitude of Sawtooth wave ( $\mu$ V) in 1 <sup>st</sup> REM	48.7 ± 17.1	54.1 ± 18.0	46.3 ± 17.1	0.19
Frequency of Sawtooth wave (waves/second) in 2 <sup>nd</sup> REM	5.9 ± 1.3	6.5 ± 1.2	5.9 ± 1.2	0.12
Amplitude of Sawtooth wave ( $\mu$ V) in 2 <sup>nd</sup> REM	48.3 ± 13.9	51.0 ± 11.9	50.7 ± 15.5	0.95
Frequency of Sawtooth wave (waves/second) in 3 <sup>rd</sup> REM	6.2 ± 1.1	6.2 ± 1.2	6.2 ± 0.9	0.97
Amplitude of Sawtooth wave ( $\mu$ V) in 3 <sup>rd</sup> REM	49.2 ± 17.5	47.8 ± 19.0	54.5 ± 17.1	0.30

NREM = non-rapid eye movement sleep; PSQI = Pittsburgh sleep quality index; REM = rapid eye movement sleep; TST = total sleep time; WASO = wake after sleep onset

<sup>a</sup> All numbers were represented by mean  $\pm$  standard deviation, except for "alpha delta pattern". The "p" levels of significance were determined by Student's *t*-test, except for "alpha delta pattern" (Pearson's Chi-square). A "p" value < 0.05 was considered to be statistically significant which is indicated in bold type.

<sup>b</sup> Sleep efficiency was calculated as percentage of time asleep from sleep onset until awakening

<sup>c</sup> NREM 2, 3 and REM latency were calculated as sleep onset until first NREM 2, 3 and REM epoch, respectively

<sup>d</sup> Percentage of NREM 1, 2, 3 and REM to total sleep time

<sup>e</sup> Number of arousals or micro-awakenings/hour of NREM and REM sleep, respectively

<sup>f</sup> Total number of awakenings and arousals or micro-awakenings/hour of Total Sleep Time

<sup>g</sup> Desaturation number/Total Sleep Time

Table 2. Interictal epileptic discharges distribution during sleep and wake

Variable	Number (%)
Patients that showed IEDs in wakefulness, sleep or both	53/56 (94.6%)
Sleep	
No IEDs in sleep	7/53 (13.2%)
Total of patients that showed IEDs in sleep	49/53 (92.4%)
Unilateral IEDs	37/49 (75.5%)
Right temporal lobe	18/49 (36.7%)
Left temporal lobe	19/49 (38.7%)
Bilateral IEDs	12/49 (24.4%)
Wake	
No IEDs in wake	37/53 (69.8%)
Total of patients that showed IEDs in wake	19/53 (35.8%)
Unilateral IEDs	12/19 (63.1%)
Right temporal lobe	5/19 (26.3%)
Left temporal lobe	5/19 (26.3%)
Bilateral IED	6/19 (31.5%)

IED = interictal epileptic discharges

Table 3. Patients characteristics which showed non-localizing IEDs in NREM sleep.

Gender	Age (years)	Disease duration (years)	MRI side	Interictal IED		Ictal onset zone	Irritative zone	Symptomatogenic zone	REM	
				IED	Side				NREM Side IED	Side IED
F	46	10,5	L.MTS	None	None	Non-local.	Non-local.	Non-local.	Bilat. T	LT
F	46	36	R.MTS	LT	RT	RT	RT	RT	Bilat. T	None
F	35	27	R.MTS	RT	LT	Bilat. T	Bilat. T	LT	Bilat. T	Bilat. T
M	32	30	L.MTS	LT	Non-local.	LT	Non-local.	Non-local.	Bilat. T	LT
F	42	26	L.MTS	Bilat. T	LT	LT	LT	LT	Bilat. T	None
M	30	27,6	R.MTS	Bilat. T	LT	Bilat. T	Bilat. T	Bilat. T	Bilat. T	None
F	30	15	R.MTS	RT	RT	RT	RT	RT	Bilat. T	Bilat. T
M	37	27	Bilat. MTS	None	RT	RT	RT	RT	Bilat. T	RT
M	26	15	L.MTS	RT	LT	LT	LT	LT	Bilat. T	Bilat. T
M	38	24	L.MTS	LT	Bilat.	Bilat.	Bilat.	LT	Bilat. T	LT
F	36	23	L.MTS	LT	L.MTS	LT	LT	LT	Bilat. T	LT
M	19	15	R.MTS	RT	RT	RT	RT	RT	Bilat. T	None

Bilat = bilateral; F = female; IED = interictal epileptic discharge; L = left; M = male; MRI = Magnetic Resonance Imaging; MTS = left mesial temporal sclerosis; Non-local = non-localizing; NREM = non-rapid eye movement sleep; R = right; REM = rapid eye movement sleep; T = temporal

Table 4. Spiking rates (number of spikes in a sleep stage/time spend in each sleep stage) and their correlation with epilepsy duration, age at epilepsy onset, frequency of focal dyscognitive seizures and PDD/DDD

	Spiking rate, mean spiking rate and relative spike density (mean $\pm$ standard deviation)	Epilepsy		Age at epilepsy		FDS frequency		PDD/DDD	
		duration (years)	onset (years)	values	<i>p</i> - values	values	<i>p</i> - values	values	<i>p</i> - values
Wake	0.16 $\pm$ 0.64	-0.036	0.796	-0.166	0.226	-0.044	0.756	0.323	0.16
NREM1	0.31 $\pm$ 0.87	0.115	0.399	-0.284	0.034	0.336	0.013	0.011	0.938
NREM2	0.49 $\pm$ 1.01	0.104	0.447	-0.212	0.116	0.155	0.262	0.87	0.521
NREM3	0.82 $\pm$ 1.97	0.154	0.260	-0.196	0.150	0.142	0.309	0.157	0.252
REM	0.11 $\pm$ 0.34	0.187	0.172	-0.291	0.031	0.061	0.662	-0.024	0.864
Mean spiking	0.38 $\pm$ 0.72	0.155	0.253	-0.294	0.028	0.201	0.145	0.168	0.215
REL Wake	0.81 $\pm$ 1.59	-0.029	0.829	0.083	0.543	-0.132	0.342	-0.081	0.553
REL NREM1	0.48 $\pm$ 0.82	0.112	0.412	-0.091	0.506	0.198	0.152	-0.132	0.332
REL NREM2	1.33 $\pm$ 1.38	-0.056	0.683	0.029	0.831	-0.013	0.925	-0.289	0.031
REL NREM3	1.92 $\pm$ 1.60	0.070	0.609	-0.059	0.663	0.085	0.543	0.419	0.001
REL REM	0.16 $\pm$ 0.39	0.142	0.298	-0.253	0.060	0.068	0.622	0.005	0.972

FDS = focal dyscognitive seizures; NREM = Non Rapid Eye Movement sleep; PDD/DDD = prescribed daily dose / defined daily dose; REL = Relative Spike Density (spiking rate in a state/mean spiking rate determined for all sleep stages and wakefulness); REM = Rapid Eye Movement sleep;  
 \* The "p" levels of significance were determined by Pearson's correlation test and a "p" value < 0.05 was considered to be statistically significant and they are indicated in bold type.

## ANEXO J

### A relação entre sono e epilepsia: Uma revisão sobre o tema

#### The relationship between sleep and epilepsy: A review

Autores: Scarlatelli-Lima, A.V.<sup>a\*</sup>, Sukys-Claudino, L.<sup>b</sup>, Lin, K.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Médica Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Universidade do Sul de Santa Catarina.

<sup>b</sup> Neurologista e Neurofisiologista Clínica do Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC.

<sup>c</sup> Profa. Adjunta do Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC.

\*Correspondência para o autor em: Avenida Marcolino Martins Cabral, 2075 - Vila Moema, Tubarão - SC, Brasil.

Sono e epilepsia

#### Resumo

A relação entre sono e epilepsia é mútua e complexa. O sono é um conhecido ativador de crises e paroxismos epileptiformes, como pode ser observado em algumas síndromes epilépticas em que há um nítido padrão de distribuição das crises relacionado ao ciclo sono-vigília. Além do mais, a epilepsia e seus tratamentos têm efeitos sobre o sono, alterando sua estrutura e provocando sua fragmentação.

Pacientes com epilepsia possuem maior prevalência de sonolência diurna e de distúrbios do sono. Esses distúrbios resultam em piores índices de qualidade de vida quando comparados àqueles que não apresentam tais comorbidades. Dentre os distúrbios do sono que estão associados à epilepsia, o mais estudado é a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono. O tratamento dessa síndrome melhora a sonolência excessiva diurna nos PCE além de melhorar o controle de crises nos pacientes resistentes às medicações antiepilépticas.

O objetivo do presente artigo é revisar a interação entre o sono e epilepsia, destacando sua relação recíproca, além de abordar a

prevalência e os efeitos do tratamento dos distúrbios do sono nos pacientes com epilepsia.

**Descritores:** epilepsia, sono, transtornos do sono, anticonvulsivantes

## **Abstract**

The relationship between sleep and epilepsy is mutual and complex. Epileptic discharges' activation during sleep is well known. In some epileptic syndromes, there is a close relationship between seizures and sleep-wake cycle. Moreover epilepsy and its treatments affect sleep, resulting in increased sleep fragmentation and disruption.

The prevalence of sleep disorders and excessive daytime sleepiness is increased in patients with epilepsy (PWE), worsening their quality of life. Comorbidity between epilepsy and obstructive apnea syndrome is the most studied and sleep apnea, when treated, improves daytime sleepiness and seizure control.

This study aims to review the relationship between epilepsy and sleep, focusing on their reciprocal interaction, the prevalence of sleep disorders among PWE and the effect of their treatment on the epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, sleep, sleep disorders, anticonvulsants

## **Introdução**

Não é recente o reconhecimento da interação entre sono e epilepsia. Sir William R. Gowers em 1885, ao observar pacientes institucionalizados, percebeu que em 21% dos casos, as crises ocorriam exclusivamente durante a noite, 42% ocorriam somente durante o dia e em 3% ocorriam tanto durante o dia quanto à noite<sup>(1)</sup>. A partir de então, passou-se a utilizar o termo “*epilepsia exclusiva do sono*” quando pacientes apresentam suas crises apenas durante esse estágio, característica esta que corresponde a aproximadamente 6% dos pacientes com epilepsia (PCE)<sup>(2)</sup>.

A relação entre sono e epilepsia é complexa e recíproca. O sono pode ativar a ocorrência de crises e de descargas epileptiformes interictais (DEI) em algumas síndromes epilépticas. A *epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante* e a *encefalopatia epiléptica com espícula-onda contínua durante o sono lento* são exemplos de síndromes eletroclínicas intimamente relacionadas ao ciclo sono-vigília. Essa

relação, porém, é multifatorial, dependendo do estágio do sono, da síndrome epiléptica, do medicamento antiepiléptico (MAE), da vigília anterior, da ocorrência de crises, da presença de distúrbios do sono e de provavelmente outros fatores ainda não identificados<sup>(2)</sup>.

Por outro lado, crises que ocorrem tanto durante a noite quanto durante a vigília distorcem a arquitetura do sono<sup>(3,4)</sup>, resultando em aumento do número de despertares, aumento da latência e redução da quantidade de sono *Rapid eye movement* (REM) e sonolência diurna excessiva<sup>(3)</sup>.

A prevalência de distúrbios do sono é maior nos PCE e os tratamentos desses distúrbios têm influência no controle das crises epiléticas<sup>(5)</sup>. Estima-se que a prevalência da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) em PCE seja aproximadamente 10% (versus 4% na população geral), chegando a 30% nos pacientes resistentes ao tratamento<sup>(6,7)</sup>. O tratamento da SAHOS com aparelho de pressão positiva (*Continuous Positive Airway Pressure* - CPAP) melhora o controle de crises nos PCE resistentes ao tratamento<sup>(4)</sup> e reduz a taxa de DEIs durante o sono e vigília<sup>(8)</sup>.

O objetivo desse estudo é abordar os aspectos mais relevantes sobre a relação entre sono epilepsia, revisar a prevalência dos sintomas relacionados ao sono nessa população e o efeito do tratamento da SAHOS no controle das crises epiléticas.

## Métodos

Os autores realizaram uma pesquisa no PubMed no período de janeiro a agosto de 2014 utilizando a palavra “*epilepsy*” em combinação com “*sleep*”, “*sleep disturbances*”, “*sleepiness*” e “*obstructive apnea syndrome*”. Foram selecionados estudos publicados na língua inglesa em que o resumo estava disponível. Os artigos originais foram obtidos a partir dos resumos que abordavam a relação entre epilepsia ou paroxismos epileptiformes (PEs) e sono e aqueles que abordaram os distúrbios do sono em PCE. As referências que estavam citadas nos artigos originais e que os autores julgaram relevantes também foram selecionadas.

### *A relação entre crises epiléticas e sono:*

Foi a partir da observação da distribuição das crises epiléticas ao longo do ciclo circadiano que surgiu a hipótese sobre a influência do sono na epilepsia<sup>(9)</sup>. Algumas epilepsias são classicamente relacionadas ao ciclo sono-vigília, como por exemplo, as “epilepsias do despertar”. A *epilepsia mioclônica juvenil* e a *epilepsia somente com crises*

*generalizadas tônico-clônicas* fazem parte desse grupo, tendo suas crises ocorrendo, predominantemente, poucas horas após o despertar. Por outro lado, na *epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante* (ELF) há uma predominância das crises durante o sono, sendo que em alguns casos, as crises são exclusivas desse período. Além da ELF, em alguns casos de *epilepsia do lobo temporal* (ELT) há também a ocorrência de crises noturnas, no entanto as generalizações secundárias são mais comuns na ELF<sup>(2, 9)</sup>.

Em relação à fase do sono na qual as crises epilépticas tendem a ocorrer, há predominância durante o sono não-REM (NREM), mais especificamente durante os estágios 1 e 2 (NREM1 e NREM2)<sup>(10)</sup>. Adicionalmente, as crises noturnas resultam em fragmentação da arquitetura do sono e conseqüentemente, em sonolência diurna. Ou seja, os efeitos da ocorrência de crises epilépticas noturnas podem durar muito além do período pós-ictal<sup>(2,3)</sup>.

Muitos estudos avaliaram o efeito que as crises epilépticas têm no sono<sup>(3, 11-13)</sup>. Na ELT, tanto crises noturnas quanto crises diurnas comprometem o sono, em especial, o sono REM. As crises ocorridas durante a noite resultam em aumento do teor de sono NREM1, redução do sono NREM2, NREM3, REM e da eficiência do sono, sendo esse último parâmetro o maior responsável pelos sintomas diurnos. As crises discognitivas que ocorreram durante a vigília reduziram o sono REM, porém sem comprometer a eficiência do sono<sup>(3)</sup>.

Os efeitos da redução do sono REM causado pelas crises diurnas e noturnas nos PCE ainda é desconhecido. Porém sabe-se que o sono REM é uma etapa importante para consolidação da memória<sup>(14)</sup> e que a sua privação leva a uma pior percepção do sono em voluntários saudáveis<sup>(15)</sup>, piora na performance cognitiva<sup>(16)</sup> e aumento da expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo em ratos<sup>(17)</sup>.

Na ELF, as conseqüências causadas pelas crises epilépticas no sono foi avaliada por Terzano *et al.*<sup>(13)</sup>. Eles encontraram que a maioria das crises noturnas (72%) ocorria durante o NREM3, predominantemente no primeiro ciclo de sono. Tais crises reduziram o sono de ondas lentas, a latência e duração do sono REM e aumentaram o tempo e taxa do padrão alternante cíclico (CAP). O aumento da taxa de CAP é uma manifestação de sono instável que resulta em um estado favorável à ocorrência de crises motoras frontais. No entanto, quando foi investigado sintomas de sonolência diurna excessiva (através do questionário de Epworth) e qualidade de sono (pelos questionários de Bologna e Berlin) nos pacientes com ELF, não foi encontrado maiores índices de SDE comparados aos controles. Os pacientes com ELF

apresentavam mais queixas de “despertar no meio da noite” e essas, estavam associadas ao relato de se sentirem “cansados pela manhã”. Nesse grupo específico de pacientes, houve mais sonolência diurna excessiva (SDE) e pior índice de qualidade do sono. É provável que alguns indivíduos tenham pior percepção das crises noturnas e, por isso, subestimam sua ocorrência. Dessa forma, esses indivíduos despertando menos durante a noite, tiveram menos sintomas de fadiga diurna do que aqueles com despertares frequentes<sup>(18)</sup>.

Em relação às epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) e seus efeitos no sono há menos estudos do que nas epilepsias focais (EF) e seus achados são controversos. Terzano *et al.*<sup>(13)</sup> avaliaram pacientes com EGI e não encontraram alterações na macroestrutura do sono. Ao contrário, Barreto *et al.*<sup>(19)</sup>, encontraram redução da eficiência do sono e redução do teor de sono de ondas lentas nos pacientes com EGI.

A redução da frequência de crises é um fator importante para a melhora dos problemas relacionados ao sono. O controle das crises obtido após o tratamento cirúrgico da ELT resistente às MAEs melhorou o sono dos PCE tanto em relação aos parâmetros subjetivos<sup>(20)</sup>, avaliados através de escalas que medem a qualidade do sono e SDE, quanto objetivos, avaliados através da polissonografia (PSG)<sup>(4, 12)</sup>. É provável que a melhora das queixas relacionadas ao sono seja devido à redução do número de despertares noturnos que ocorre com o controle das crises. Essa redução do número de despertares leva a um sono mais estável e, conseqüentemente, de melhor qualidade<sup>(4)</sup>.

A melhora polissonográfica com o controle das crises epilépticas também é observada na ELF. Assim como na ELT, o tratamento desses pacientes leva à melhora dos parâmetros do sono, incluindo duração do REM, duração do sono de ondas lentas e da eficiência do sono<sup>(21)</sup>. Apenas um estudo avaliou SDE após o tratamento cirúrgico da ELF. Os sintomas de SDE desapareceram seis meses após a cirurgia naqueles pacientes que apresentavam tais queixas pré-operatórias, sugerindo também um benefício em relação ao sono com o controle das crises noturnas nessa população de PCE<sup>(22)</sup>.

*A relação entre estágios do sono e ocorrência de paroxismos epileptiformes:*

O sono pode ativar a ocorrência de PEs em algumas síndromes epilépticas. Os dois principais padrões de sono, o sono NREM e o sono REM, possuem componentes fisiológicos distintos e efeitos diferentes sobre as DEIs. Em geral, tanto as descargas generalizadas quanto focais

aumentam durante o sono NREM, enquanto o sono REM as suprimem<sup>(23)</sup>.

No sono NREM, a ocorrência das DEIs é facilitada devido às oscilações síncronas de neurônios corticais gerando fusos do sono, complexos-K e ondas lentas, promovendo, assim, a propagação das descargas<sup>(23)</sup>. Por outro lado, o aumento da atividade colinérgica durante o sono REM resulta em uma dessincronização neuronal própria desse estágio. A atividade de base dessincronizada reduz as chances de um somatório espacial e temporal de uma despolarização espontânea reduzindo, dessa forma, a propagação das DEIs. Tal despolarização espontânea por população de neurônios anormalmente hiperexcitáveis é a base teórica para as EFs<sup>(24)</sup>. O aumento da atividade GABAérgica e a atonia que ocorrem durante o sono REM também são apontadas como causas da menor ocorrência de crises epilépticas durante esse estágio. Portanto, o eletroencefalograma (EEG) dessincronizado, o aumento da atividade GABA e a perda do tônus muscular resultam menores chances de propagação dos PEs e bloqueio da expressão clínica das crises<sup>(23, 25)</sup>.

A análise das DEIs que, porventura ocorram durante o sono REM, torna-se uma importante ferramenta eletrofisiológica para localização da área epileptogênica. A assincronia neuronal descrita acima resulta em um campo de dispersão restrito que juntamente com exames de neuroimagem e parâmetros clínicos, ajudam na localização da zona irritativa<sup>(24, 26-29)</sup>.

Os fatores mais conhecidos que influenciam as DEIs no sono são o tipo de síndrome epiléptica e o estado de vigília. Particularmente na ELT, acrescenta-se a esses dois fatores: a data da última crise, a técnica e o local de registro das DEIs, o tempo de doença, a idade de início das crises, a presença de crises tônico-clônico generalizadas (CTCG) e de esclerose do hipocampo à RM. Estudos realizados em pacientes com ELT resistente ao tratamento clínico demonstraram que os pacientes que possuíam mais tempo de doença apresentavam maiores taxas de DEIs durante a vigília, sono NREM2 e NREM3. Também, foi observado que a presença de CTCG estava relacionada a uma maior frequência de DEIs durante o sono REM. Além disso, a taxa de PEs durante a vigília foi maior naqueles pacientes que apresentavam esclerose do hipocampo à RM, relacionando, então, a frequência de PEs durante a vigília com a perda celular do hipocampo<sup>(30)</sup>. Tais achados corroboram para a hipótese que os fatores que influenciam as DEIs são numerosos e complexos e não só

secundários a fenômenos eletrofisiológicos que ocorrem em cada estágio do sono.

#### *Efeitos da privação de sono na epilepsia:*

A privação de sono é um método usado para aumentar as chances de ocorrência de DEIs no EEG independentemente da síndrome epiléptica, contribuindo para melhorar a sensibilidade no diagnóstico da epilepsia<sup>(9,31)</sup>. O estudo retrospectivo de Giorgi *et al.*<sup>(32)</sup> demonstrou que PCE que tinham um EEG de rotina normal ou com alterações inespecíficas, quando realizaram um segundo EEG sem o protocolo de privação de sono, somente 13,1% apresentaram PEs, enquanto 45,9% dos EEG realizados após protocolo de privação de sono evidenciaram DEIs.

O mecanismo pelo qual a privação de sono leva à ativação dos PEs ainda não foi totalmente esclarecido. O possível efeito ativador é atribuído a um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios cerebrais. Avaliando-se os efeitos da privação de sono no córtex de PCE utilizando a estimulação magnética transcraniana, evidenciou-se um aumento da excitabilidade cortical tanto em pacientes com EGI quanto em pacientes com EF. Esse efeito ocorria em ambos os hemisférios nos pacientes com EGI, mas era restrito ao hemisfério no qual havia crises no grupo de pacientes com EF, indicando haver uma diferença interhemisférica em relação à excitabilidade cortical<sup>(33)</sup>. Porém, resta a dúvida se a ativação dos PEs é secundária à própria privação de sono ou se é secundária a outro fator independente ainda desconhecido<sup>(23)</sup>.

#### *Sonolência diurna excessiva em PCE*

Sonolência e queixas relativas ao sono como fadiga diurna e sensação de sono não reparador são sintomas que frequentemente os epileptologistas encontram na prática clínica. A SDE prejudica atividades laborais e sociais, prejudicam o desempenho cognitivo e resultam em piores índices de qualidade de vida<sup>(34)</sup>. A prevalência de SDE (considerada como uma pontuação  $\geq 10$  na escala de sonolência de Epworth- ESS) foi avaliada em diversos estudos e variou de 10 a 32%<sup>(34-38)</sup>. Porém, apesar dos PCE frequentemente se queixarem de SDE, a prevalência desse sintoma, avaliado pela ESS, não foi estatisticamente diferente entre os PCE e controles saudáveis<sup>(34-37, 39)</sup>.

Comumente, a sonolência e as queixas relacionadas ao sono nos PCE são atribuídas às MAEs e às crises noturnas. De fato, o efeito das crises noturnas (como discutido anteriormente) e o efeito das MAEs no sono não podem ser desconsiderados (tabela 1). No entanto, nem

sempre esses dois fatores são responsáveis pelas queixas relacionadas ao sono apresentada pelo PCE. Diversos trabalhos alertam para outros fatores que também contribuem para sintomas diurnos como, por exemplo, a associação com distúrbios do sono <sup>(40-42)</sup>. Na verdade, a presença de distúrbios do sono foi um preditor mais forte de sonolência do que a frequência de crises ou o número de MAEs <sup>(36)</sup>. Além disso, estudos em pacientes pré-tratamento medicamentoso ou após a sua retirada mostraram que ainda sim a SDE foi encontrada <sup>(42)</sup>. Ou seja, não se deve ficar restrito ao pensamento de que a sonolência apresentada pelo PCE seja decorrente de efeitos colaterais das MAEs ou à ocorrência de crises noturnas. É fundamental que o médico pesquise doenças do sono nessa população e saiba que a própria epilepsia também pode ser causa de sonolência.

**Tabela 1** - Efeito das MAEs mais comuns no sono

MAE	Estudo	Mecanismo de ação	Sono NREM	Sono REM	Observações
Carbamazepina	Touchon <i>et al.</i> (43)	Bloqueio canal sódio voltagem dependente	↑NREM1 e NREM3	↓ porcentagem e densidade	↑ eficiência do sono
Fenitoína	Roder- Wanner <i>et al.</i> (44)	Bloqueio canal sódio voltagem dependente	↓NREM1 e NREM2 ↑NREM3 ↑NREM1 e NREM2 ↓NREM3	Não altera Não altera	↓ latência para início do sono
Curto prazo					
Longo prazo					
Valproato de sódio	Ehrenberg <i>et al.</i> (45)	Bloqueio da enzima GABA-T e semialdeído desidrogenase, bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes e redução do limiar para correntes de cálcio.	↑NREM1 e NREM3	Dados conflitantes	↑ eficiência do sono Estabiliza sono
Fenobarbital	Karacan <i>et al.</i> (46)	Aumenta a inibição GABA, prolonga a abertura dos canais de cloreto.	↑NREM1 e NREM2	↓ porcentagem (efeito dose dependente)	↑TTS ↓ latência para início do sono ↓WASO

Clonazepam	Sammaritano <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	Aumenta a inibição GABA <sub>A</sub>	↓NREMI e NREM3 ↑NREM2	↑latência para início	↓eficiência do sono ↓latência para início do sono ↓WASO ↓despertares
Lamotrigina	Sammaritano <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	Bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes	↓NREM3	↑porcentagem	↑densidade fusos do sono insônia

Abreviações: MAEs – medicações antiepilépticas; NREM – sono não-Rapid eye movement; REM – Rapid eye movement; TTS – tempo total de sono; WASO: *wake after sleep onset*.

↑ = aumento; ↓ = redução

### *Distúrbios do sono nos PCE*

Pacientes com epilepsia possuem maior prevalência de distúrbios do sono em geral<sup>(37, 48)</sup>. A SAHOS em associação com epilepsia é o distúrbio mais investigado e sua prevalência, baseada em estudos utilizando questionários e PSG, variou de 10 a 30% em PCE<sup>(5-7, 36, 41, 49)</sup>. Os fatores de risco associados à SAHOS nessa população são: a presença de epilepsia resistente ao tratamento clínico, idade, sexo masculino e peso. Alguns fatores como o estilo de vida sedentário, o uso MAEs de primeira geração (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), benzodiazepínicos e o ganho de peso causado por algumas MAEs (valproato de sódio) também podem ser apontados como preditores de risco<sup>(6, 41)</sup>. Além disso, os pacientes com a associação epilepsia e SAHOS apresentam maiores índices de sonolência do que aqueles pacientes que possuem apenas a epilepsia<sup>(6)</sup>.

O tratamento da SAHOS tem efeito positivo não só na melhora dos sintomas de SDE, mas também no controle de crises epiléticas. No estudo de Li *et al.*<sup>(5)</sup>, todos os pacientes com epilepsia resistente e SAHOS que utilizaram *continuous positive airway pressure* (CPAP) para controle dos eventos respiratórios durante o sono, tiveram melhora na frequência das crises epiléticas. Outros estudos também corroboram para esse efeito positivo no controle de crises com o uso do CPAP para tratamento da SAHOS<sup>(41, 50)</sup>. A SAHOS leva ao aumento despertares durante o sono NREM, sono noturno fragmentado e privação de sono, contribuindo, dessa forma, para a ocorrência de crises epiléticas. O CPAP, controlando os eventos respiratórios, resulta em um sono mais estável, reduzindo as DEIs durante o sono e conseqüentemente, seu potencial epileptogênico.

Em relação à síndrome das pernas inquietas (SPI), os estudos que avaliaram sintomas desse distúrbio do sono em pacientes com epilepsia são escassos. Tanto o estudo de Malow *et al.*<sup>(36)</sup> quanto o estudo de Khatami *et al.*<sup>(38)</sup> não encontraram aumento da prevalência de SPI em PCE. Porém devido à metodologia utilizada nesses estudos, que não avaliaram todos os critérios diagnósticos da síndrome, não é possível, no momento, determinar a exata associação entre SPI e epilepsia.

Assim como na SPI, poucos estudos avaliaram a prevalência de insônia em PCE. A prevalência de insônia de manutenção

encontrada por Khatami *et al.*<sup>(38)</sup> foi de 52% em PCE versus 38% nos controles. Outros estudos<sup>(34)</sup>, encontraram uma prevalência menor (24.6%) de insônia na população com epilepsia. Na literatura atual, não há estudos baseados em polissonografia que avaliaram essa associação.

### *Conclusões*

É inegável a complexidade da interação entre epilepsia e sono. Essa interação é recíproca e influenciada por múltiplos fatores como a síndrome epiléptica, o estágio do sono, a ocorrência de crises diurnas ou noturnas, tempo de doença, presença de esclerose no hipocampo, a ocorrência de CTCG e a privação de sono. Tanto o tratamento da epilepsia resulta em melhora nas queixas relativas ao sono, quanto o tratamento das doenças do sono associadas à epilepsia, resulta em um melhor controle de crises.

Outro ponto relevante é que PCE possuem mais distúrbios do sono do que a população geral. De fato, as queixas relativas ao sono é um dos problemas mais comuns encontrados na rotina do epileptologista. Frequentemente, a sonolência diurna apresentada pelo PCE resulta em prejuízo cognitivo e social. Deve-se lembrar de que nessa população, o maior preditor de SDE foi a coocorrência de distúrbios do sono e que esses distúrbios comprovadamente levam a piores índices de qualidade de vida.

Diversos estudos tentaram encontrar quais são os fatores de risco que estão associados aos distúrbios do sono. Além de alguns fatores que também são encontrados na população geral, como o ganho de peso, sexo masculino e idade, em particular, na população de PCE, destacam-se como preditores de risco o mau controle de crises, o uso de MAEs de primeira geração e a ocorrência de crises noturnas.

Reconhecer e tratar os distúrbios do sono nos PCE tem implicações não só na melhora da qualidade de vida, mas também no controle das crises epiléticas. A pesquisa de distúrbios do sono é imperativa nos pacientes com epilepsia resistente, podendo ser essa a causa do mau controle de crises.

Apesar de todo o conhecimento acerca da relação entre sono e epilepsia, algumas questões ainda permanecem sem resposta como, por exemplo, por que alguns pacientes com a mesma síndrome epilética têm comportamentos tão diferentes em relação às DEIs

durante o sono e quais são os fatores que definitivamente levam à ocorrência de crises epilépticas durante o sono. Outro ponto a ser estudado, refere-se à associação entre epilepsia com outras doenças do sono como SPI, distúrbio comportamental do sono REM e insônia. Sem dúvida, esse é um campo de pesquisa ainda em aberto, sendo necessários estudos futuros que relacionem dados clínicos, eletrofisiológicos e histopatológicos para responder a essas perguntas.

### **Agradecimentos**

Este trabalho obteve o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES - Brasil.

### **Referências**

1. Gowers, WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment. New York : William Wood & Company; 1885.
2. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 26:394-404.
3. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:363-8.
4. Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters--a prospective study. *Sleep Med* 2013; 14:333-8.
5. Li P, Ghadersohi S, Jafari B, et al. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure* 2012; 21:717-21.

6. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003; 44:836-40.
7. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010; 90:171-7.
8. Pornsriniyom D, Shinlapawittayatorn K, Fong J, et al. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea reduces interictal epileptiform discharges in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 37:171-4.
9. Vaughn BV, Ali I. Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment. *Neurol Clin* 2012; 30:1249-74.
10. Dewolfe JL, Malow B, Huguenard J, et al. Sleep and epilepsy: a summary of the 2011 merritt-putnam symposium. *Epilepsy Curr* 2013;13:42-9.
11. 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; 111 Suppl 2:S54-9.
12. Serafini A, Kuate C, Gelisse P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2012; 21:260-5.
13. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1992; 33:317-26.
14. Sterpenich V, Schmidt C, Albouy G, et al. Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores. *Sleep* 2014; 37:1061-75, 75A-75B.

15. Goulart LI, Pinto LR, Perlis ML, et al. Effects of different sleep deprivation protocols on sleep perception in healthy volunteers. In Press *Corrected Proof* Sleep Med 2014.
16. van Enkhuizen J, Acheson D, Risbrough V, Drummond S, Geyer MA, Young JW. Sleep deprivation impairs performance in the 5-choice continuous performance test: similarities between humans and mice. Behav Brain Res 2014; 261:40-8.
17. Hirotsu C, Matos G, Tufik S, Andersen ML. Changes in gene expression in the frontal cortex of rats with pilocarpine-induced status epilepticus after sleep deprivation. Epilepsy Behav. 2013; 27:378-84.
18. Vignatelli L, Bisulli F, Naldi I, et al. Excessive daytime sleepiness and subjective sleep quality in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy: a case-control study. Epilepsia. 2006; 47 Suppl 5:73-7.
19. Barreto JR, Fernandes RM, Sakamoto AC. Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. Arq Neuropsiquiat. 2002; 60:353-7.
20. Carrion MJ, Nunes ML, Martinez JV, Portuguez MW, da Costa JC. Evaluation of sleep quality in patients with refractory seizures who undergo epilepsy surgery. Epilepsy Behav 2010; 17:120-3.
21. Parrino L, De Paolis F, Milioli G, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsia 2012; 53:1178-84.
22. Nobili L, Francione S, Mai R, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. Brain 2007; 130:561-73.

23. Diaz-Negrillo A. Influence of sleep and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform activity. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:492524.
24. Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat*. 2013; 2013:932790.
25. Halasz P. How Sleep Activates Epileptic Networks? *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:425697.
26. Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1587-92.
27. Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000; 1:57-60.
28. Ochi A, Hung R, Weiss S, et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2011; 52:1986-94.
29. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41:290-7.
30. Clemens Z, Janszky J, Clemens B, Szucs A, Halasz P. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure* 2005; 14:52-7.
31. Giorgi FS, Maestri M, Guida M, et al. Controversial issues on EEG after sleep deprivation for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:614685.

32. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol* 2013; 124:2101-7.
33. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006; 67:1018-22.
34. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008; 17:588-94.
35. Manni R, Politini L, Sartori I, Ratti MT, Galimberti CA, Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. *J Neurol* 2000; 247:716-7.
36. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997; 20:1105-10.
37. Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, et al. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2013; 29:63-6.
38. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients--a prospective study. *Seizure* 2006; 15:299-306.
39. Maestri M, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al. Daytime sleepiness in de novo untreated patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29:344-8.
40. Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology* 1997; 48:1389-94.
41. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55:1002-7.

42. Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 Suppl 2:S111-4.
43. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 2:73-81.
44. Roder-Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy. A longitudinal study of immediate, short- and long-term effects. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:157-67.
45. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:574-8.
46. Karacan I, Orr W, Roth T, Kramer M, Thornby J, Bingham S, et al. Dose-related effects of phenobarbitone on human sleep-waking patterns. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:303-13.
47. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000; 54:S16-24.
48. 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; 45:1397-404.
49. 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; 21:487-90.
50. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003; 4:509-15.