



---

---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

---

**A RELAÇÃO ENTRE SONO E EPILEPSIA: UMA REVISÃO SOBRE O TEMA  
THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP AND EPILEPSY: A REVIEW**

Aline Vieira Scarlatelli Lima<sup>1</sup>  
Lucia Sukys Claudino<sup>2</sup>  
Katia Lin<sup>3</sup>

**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 epiléticas 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 antiepiléticas. 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.

---

<sup>1</sup> Médica Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Universidade do Sul de Santa Catarina.

<sup>2</sup> Neurologista e Neurofisiologista Clínica do Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC.

<sup>3</sup> Profa. Adjunta do Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC.



## 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 epiléticas. A *epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante* e a *encefalopatia epilética 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 epilética, do medicamento antiepilético (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 “*obstrutive 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 epiléticas 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 epiléticas noturnas podem durar muito além do período pós-ictal<sup>(2,3)</sup>.

Muitos estudos avaliaram o efeito que as crises epiléticas 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 epiléticas 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 suprime<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> <sup>(43)</sup>	Bloqueio canal sódio voltagem dependente	↑NREM1e NREM3	↓ porcentagem e densidade	↑eficiência do sono
Fenitoína	Roder-Wanner <i>et al.</i>	Bloqueio canal sódio voltagem dependente	↓NREM1		↓ latência



Curto prazo	<i>al.</i> <sup>(44)</sup>		e NREM2	Não altera	para início do sono
			↑NREM3		
Longo prazo			↑NREM1 e NREM2	Não altera	
			↓NREM3		
Valproato de sódio	Ehrenberg <i>et al.</i> <sup>(45)</sup>	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> <sup>(46)</sup>	Aumenta a inibição GABA, prolonga a abertura dos canais de cloreto.	↑NREM1 e NREM2	↓porcentagem (efeito dose dependente)	↑TTS  ↓latência para início do sono
Clonazepam	Sammaritano <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	Aumenta a inibição GABA <sub>A</sub>	↓NREM1 e NREM3	↑latência para início	↓WASO ↓eficiência do sono  ↓latência para início do sono  ↓WASO  ↓despertares  ↑densidade fusos do sono
Lamotrigina	Sammaritano <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	Bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes	↓NREM3	↑porcentagem	insônia

Abreviações: MAEs – medicações antiepiléticas; 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 epilética, 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 epiléticas 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, Portuguese 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.