

Helena Dresch Vascounto

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A SONOLÊNCIA E O DESEMPENHO  
COGNITIVO DE PACIENTES COM EPILEPSIA TEMPORAL  
MESIAL RESISTENTE AO TRATAMENTO  
FARMACOLÓGICO**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós Graduação em Neurociências da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de Mestre em  
Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Florianópolis  
2018

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

Vascounto, Helena

Associação entre a sonolência e o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia temporal mesial resistente ao tratamento farmacológico / Helena Vascounto ; orientador, Roger Walz, 2018. 67 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

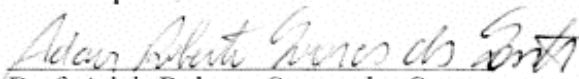
1. Neurociências. 2. Epilepsia. 3. Sonolência. 4. Avaliação Neuropsicológica. I. Walz, Roger . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

**HELENA DRESCH VASCOUТО**

**“ASSOCIAÇÃO ENTRE A SONOLÊNCIA E O  
DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM  
EPILEPSIA TEMPORAL MESIAL RESISTENTE AO  
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO”**

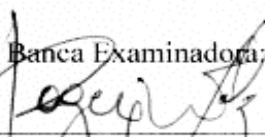
Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do Grau de Mestre em Neurociências na área de Neuropsicobiologia no Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 06 de fevereiro de 2018.



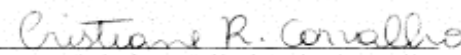
Prof. Adair Roberto Soares dos Santos  
Coordenador do Curso


Banca Examinadora:

  
Prof. Roger Walz  
Orientador - UESC



Prof. Alexandre Paim Diaz  
Membro externo

  
Dra. Cristiane Ribeiro de Carvalho  
Membro - UFSC

  
Prof. Jamir João Sardá Júnior  
Membro externo



Este trabalho é dedicado aos pacientes,  
colegas de trabalho e aos meus  
queridos pais.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes e a seus familiares pela compreensão e pela disponibilidade, sem as quais não seria possível a realização desse trabalho.

Agradeço aos meus pais, irmão e namorado pelo apoio em todos os momentos.

Agradeço ao professor Dr. Roger Walz pela inspiração, confiança e compreensão.

Agradeço aos meu colegas de pesquisa Maria Emília Thais, Camila Osório, Bianca Zingano e, em especial, o Alexandre Ademar Hoeller.

Agradeço às instituições, aos órgãos de fomento e pacientes que tornaram viável a realização do trabalho: Programa de Pós-graduação em Neurociências, Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), CNPq, CAPES e FAPESC.





*Os homens deveriam saber que é do cérebro, e de nenhum outro lugar, que vêm as alegrias, as delícias, o riso e as diversões, e tristezas, desânimos e lamentações. (Hipócrates)*



## RESUMO

**Objetivo:** A sonolência diurna e o comprometimento cognitivo são queixas comuns apresentadas pelos pacientes com epilepsia. Acredita-se que sonolência relatada pelo paciente no momento da avaliação neuropsicológica possa influenciar de forma objetiva seu desempenho cognitivo. O foco deste estudo foi investigar se a sonolência subjetiva relatada antes da testagem neuropsicológica está associada ao desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia do lobo mesial temporal com esclerose no hipocampo (ELTM-ES). **Método:** Setenta e um (n=71) pacientes com ELTM-ES foram avaliados com a Escala de Sonolência de Stanford (SSS) imediatamente antes da testagem neuropsicológica. Para fins comparativos, a média dos pacientes nos escores da SSS foi comparada com a de indivíduos saudáveis. A pontuação bruta de cada teste cognitivo foi comparada entre os pacientes com sonolência (SSS  $\geq$  3) ou sem sonolência (SSS  $<$ 3) clinicamente relevante. As diferenças na distribuição das variáveis clínicas e demográficas foram controladas por regressão logística múltipla.

**Resultados:** Os pacientes relataram um grau de sonolência significativamente maior do que os controles hígidos ( $p < 0,0001$ ). Após a análise de regressão linear múltipla, a sonolência relatada pelos pacientes mostrou-se independentemente associada a apenas um (RAVLT Total) dentre os 25 testes neuropsicológicos analisados.

**Conclusão:** Os pacientes com ELTM-ES referem mais sonolência diurna do que controles hígidos. Entretanto, a sonolência relatada pelos pacientes antes da testagem não esteve associada ao seu desempenho cognitivo. Se confirmado em outras populações e tipos de epilepsias, os resultados poderão ter implicações para a tomada de decisão sobre o impacto da sonolência relatada pelo paciente no contexto da avaliação neuropsicológica.

**Palavras-chave:** Sonolência; testes neuropsicológicos; disfunção cognitiva.

## ABSTRACT

**Objective:** Daytime sleepiness and cognitive impairment are a frequent complain among patients with epilepsy. The impact of subjective sleepiness at the time of neuropsychological evaluation may have a clinical significance for the interpretation of findings. The aim of this study was to investigate if the self-reported sleepiness is negatively associated with the cognitive performance in refractory mesial-temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis (MTLE-HS) patients. **Method:** Seventy-one consecutive patients with MTLE-HS were evaluated with Stanford Sleepiness Scale (SSS) immediately before neuropsychological evaluation. For comparison purpose, their mean of SSS scores were compared with healthy individuals. Raw scores of each cognitive test were compared between patients with (SSS  $\geq$  3) or without sleepiness (SSS  $<$  3). Imbalances in the distribution of clinical and demographic variables were controlled by regression analysis. **Results:** Patients reported a significant higher degree of sleepiness than controls ( $p < 0.0001$ ). After multiple linear regression analysis, among the 25 neuropsychological tests analyzed, only one remain associated with self-reported sleepiness. **Conclusion:** Self-reported sleepiness was significantly higher in MTLE-HS patients than controls but did not affect significantly their cognitive performance. If confirmed in other populations and epilepsies types, our results may have implications for decision making about sleepiness screening in neuropsychological settings.

**Keywords:** Somnolence; neuropsychological tests; cognitive dysfunction;

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ILAE – Liga Internacional Contra a Epilepsia  
ELT – Epilepsia do Lobo Temporal  
ELTM – Epilepsia do Lobo Temporal Mesial  
EH – Esclerose do Hipocampo  
DAE – Droga Antiepiléptica  
REM – Rapid Eye Movement  
NREM – Non-rapid Eye Movement  
SDE – Sonolência Diurna Excessiva  
SARA – Sistema Ascendente de Ativação Reticular  
RM – Ressonância Magnética  
AOS – Apneia Obstrutiva do Sono  
TCE – Traumatismo Cranioencefálico  
AVC – Acidente Vascular Cerebral  
TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade  
TEA – Transtorno do Espectro Autista  
SWS – Sono de onda lenta  
SSS – Escala de Sonolência de Stanford  
EEG – Eletroencefalograma  
MSLT – Teste de latências múltiplas do sono  
MWT – Teste de manutenção da vigília  
ESE – Escala de Sonolência de Epworth  
SWAI – Inventário de Atividade de Sono-vigília  
KSS - Escala de Sonolência Karolinska  
CBZ - Carbamazepina (CBZ)  
PB – Fenobarbital  
VPA – Ácido Valpróico  
CBZ – Carbamazepina  
PB – Fenobarbital  
PHT – Fenitoína  
OCBZ – Oxcarbazepina  
LTG – Lamotrigina  
TPM – Topiramato  
VPA - Ácido valpróico  
IPI – Insulto precipitante  
WAIS III – Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition  
WMS III – Wechsler Memory Scale – Third Edition  
ROCF – Figura Complexa de Rey  
RAVLT – Teste Auditivo verbal de Rey

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1 DEFINIÇÃO DE EPILEPSIA .....	19
1.2 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL .....	20
1.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO ASSOCIADO À ELTM .....	21
1.4 ALTERAÇÕES DO SONO NA EPILEPSIA .....	23
1.5 A RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DO SONO E A COGNIÇÃO NA EPILEPSIA .....	25
1.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA .....	26
1.6 JUSTIFICATIVA .....	28
1.7 HIPÓTESE .....	29
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	33
3.2. PACIENTES .....	33
3.3 AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA SUBJETIVA .....	34
3.4 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA .....	34
3.4.1 DESCRIÇÃO DOS INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS .....	35
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
5.1 CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES.....	49
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>
ANEXO 1. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD .....	65
ANEXO 2. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA .....	66

ANEXO 3. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS .....	67
.....	67





## INTRODUÇÃO

### 1.1 DEFINIÇÃO DE EPILEPSIA

A Epilepsia é definida, segundo a ILAE (do inglês, *International League Against Epilepsy*), como um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas – episódios transitórios de sinais e sintomas que ocorrem devido à atividade neural anormal, excessiva e síncrona (Fisher *et al.*, 2005). Esses sinais ou sintomas incluem fenômenos anormais súbitos e transitórios, como alterações da consciência ou eventos motores, sensitivos/sensoriais, autonômicos ou psíquicos involuntários percebidos pelo paciente ou por um observador (Thurman *et al.*, 2011). Reformulações atuais do termo, entretanto, buscaram uma descrição mais prática e operacional. A definição de epilepsia passou a requer a presença de qualquer um dos seguintes critérios (Fisher *et al.*, 2014):

- a) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas;
- b) uma crise não provocada (ou reflexa) e chance de uma nova crise de pelo menos de 60%, após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos;
- c) diagnóstico de uma síndrome epilética.

Segundo a tipologia das crises epiléticas proposta pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, as *crises generalizadas* são definidas pela sua origem em algum ponto específico do cérebro e com rápido envolvimento bilateral; já as *crises focais* são caracterizadas pela sua ocorrência dentro de conexões limitadas a um hemisfério cerebral, quer discretamente localizada ou amplamente distribuída (Hart, 2016). As crises focais são descritas conforme suas manifestações motoras, sensitivas, cognitivas e autonômicas, diferentemente da nomenclatura anterior caracterizada por crises “parciais” ou “complexas” (Berg *et al.*, 2010).

A epilepsia também é caracterizada de acordo com os seus aspectos etiológicos, sejam eles genéticos, ambientais ou desconhecidos. Na *epilepsia genética*, a causa é presumidamente de origem genética, com erro na expressão e repressão de genes ao longo da formação e desenvolvimento do cérebro (Berg *et al.*, 2010). Na *epilepsia estrutural-metabólica*, o processo de epileptogênese depende do tipo de insulto

(estrutural ou metabólico) da região cerebral afetada e da resposta tecidual. Podem incluir lesões adquiridas, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC), Traumatismo cranioencefálico (TCE) ou infecção, bem como alterações de origem genética (por exemplo, esclerose tuberosa ou malformações do desenvolvimento cortical). Na *epilepsia de causa desconhecida*, a etiologia é desconhecida ou indeterminada pelos atuais métodos diagnósticos (Berg *et al.*, 2010; Shorvon, 2011).

Por fim, pela definição mais atual, a epilepsia é considerada resolvida – ou não mais presente – em indivíduos que tiveram uma síndrome epiléptica idade-dependente mas que agora passaram a idade vulnerável; ou aqueles que permaneceram livres de crises por pelo menos 10 anos, sem o uso de medicações antiepilépticas pelos últimos 5 anos (Fisher *et al.*, 2014).

## 1.2 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

As epilepsias do lobo temporal (ELT) são epilepsias focais com sintomatologia dependente da localização, cuja zona epileptogênica está localizada em estruturas corticais (neocórtex) ou subcorticais (arquicórtex da formação hipocampal, giro parahipocampal e amígdala) do lobo temporal (Walz *et al.*, 2010). Dentre elas, a forma mais comum é a Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM), caracterizada por anormalidades nas estruturas límbicas mesiais temporais, usualmente acompanhada de esclerose do hipocampo (EH) e resistência à drogas antiepilépticas (Engel Jr, 1997; Blumcke *et al.*, 2013). Basicamente, na ELTM, o hipocampo está envolvido no início das crises em 48,5% dos casos, a amígdala em 26,7% dos casos e o início síncrono nas duas estruturas ocorre nos 24,8% restantes (Gotman e Levtova, 1996). O potencial do tecido temporal na predisposição para a origem de crises epilépticas está baseado nas redes eletrofisiológicas anatômicas únicas que envolvem o complexo amígdalo-hipocampo (estruturas límbicas) e o córtex entorrinal (Schwartzkroin, 1986; Tatum, 2012).

Os pacientes com ELTM geralmente apresentam uma história de insultos precipitantes durante períodos críticos do desenvolvimento infantil (crise epiléptica prolongada acompanhada ou não de febre, infecção do sistema nervoso central, traumatismo craniano), bem como uma incidência aumentada de familiares com epilepsia (Mathern *et al.*, 1995). Cerca de 75% dos pacientes com ELTM apresentam crises tipicamente resistentes às drogas antiepilépticas (DAEs) e, conseqüentemente, a maior parte dos casos são encaminhados para a intervenção e ressecção cirúrgica (Spencer, 2002). Sabe-se que a

ressecação da zona epileptogênica fornece uma excelente alternativa no controle das crises, especialmente quando está relacionada à esclerose mesial temporal (Lau *et al.*, 2014).

Em comparação com outras síndromes epiléticas, os pacientes com ELTM clinicamente intratável possuem aproximadamente 80% de chance para o desenvolvimento de transtornos ou sintomas psiquiátricos ao longo da vida (Gaitatzis *et al.*, 2004). Além dos efeitos inerentes das lesões cerebrais e das próprias crises epiléticas, outras comorbidades são observadas paralelamente ao desenvolvimento da epilepsia, como o aparecimento de comprometimentos cognitivos, a diminuição das atividades diárias, isolamento social e o decréscimo na qualidade de vida dos pacientes (Bell *et al.*, 2011; Alonso-Vanegas *et al.*, 2013).

### 1.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO ASSOCIADO À ELTM

Além do impacto físico, psicológico, social e econômico relacionado à epilepsia, também é comum a ocorrência de comprometimentos cognitivos (como déficits de memória, concentração, tomada de decisões, planejamento e nas habilidades linguísticas) que impactam significativamente as atividades diárias dos pacientes (Fisher *et al.*, 2000).

As dificuldades de memória em pacientes com ELTM- EH são as queixas mais prevalentes entre os pacientes, devido as implicações neurobiológicas das estruturas do lobo temporal mesial no armazenamento de informações (Marques *et al.*, 2007; Zeman *et al.*, 2012). Com relação à memória declarativa episódica – memória para eventos que ocorreram em um determinado tempo e local – é esperado que haja um aumento da velocidade de esquecimento de informações tardias visto o comprometimento de mecanismos envolvidos na consolidação das memórias (Blake *et al.*, 2000).

Da mesma forma, vários estudos tem demonstrado um comprometimento da memória de trabalho – responsável pelo armazenamento temporário e manipulação de informações (Abrahams *et al.*, 1999; Lezak, 2004; Wagner *et al.*, 2009; Black *et al.*, 2010), uma vez que o funcionamento de um dos seus principais componentes, o “buffer episódico”, está intimamente relacionado com áreas do lobo temporal (Baddeley, 2000). Tal componente da memória de trabalho proporciona uma interface entre informações de várias fontes em um único episódio, integrando e armazenando em representações complexas as informações provenientes dos subsistemas e da memória de longo prazo (Baddeley, 2000; Baddeley, 2007).

Embora a zona epileptogênica esteja contida dentro dos limites meso-temporais que incluem o hipocampo, a amígdala e o córtex entorrinal, as anormalidades anatômicas também são encontradas em outras estruturas corticais, subcorticais e cerebelares, sugerindo uma possível propagação da crise do lobo temporal para áreas. (Bell *et al.*, 2011; Zamarian *et al.*, 2011). Com isso, os déficits cognitivos presentes na ELTM podem ir além do domínio da memória, estendendo-se para domínios cognitivos extra-temporais, como no caso das funções executivas. Em seu estudo, Zamarian *et al.* (2011) evidenciou que os pacientes com ELTM tiveram dificuldades em várias medidas do funcionamento executivo, em especial quando envolveram o uso da memória de trabalho para conteúdos verbais, flexibilidade cognitiva, fluência verbal semântica ou categórica, abstração, planejamento e controle inibitório.

No domínio linguístico, os comprometimentos também são frequentes, principalmente no que se refere aos testes de nomeação por confrontação visual (Hermann *et al.*, 1997; Bell *et al.*, 2003). Estudos de neuroimagem tem demonstrado uma associação entre a perda do processamento semântico da linguagem e danos no lobo temporal esquerdo, principalmente por esta região desempenhar um papel importante na nomeação de categorias semânticas específicas (ex. animais ou ferramentas) (Shimamura e Squire, 1987; Damasio *et al.*, 2004).

Semelhantemente, os pacientes com ELTM podem apresentar um padrão de comprometimento cognitivo mais distribuído, com influência significativa no funcionamento intelectual (Hermann *et al.*, 1997; Bell *et al.*, 2011). Como principais variáveis, a cronicidade da epilepsia e a ocorrência de crises recorrentes durante períodos críticos do desenvolvimento infantil tem sido associadas com o baixo desempenho dos pacientes em medidas de inteligência (Glosser *et al.*, 1997; Oyegbile *et al.*, 2004), especialmente em indivíduos com menos anos de escolaridade e, conseqüentemente, menor reserva cerebral (Oyegbile *et al.*, 2004).

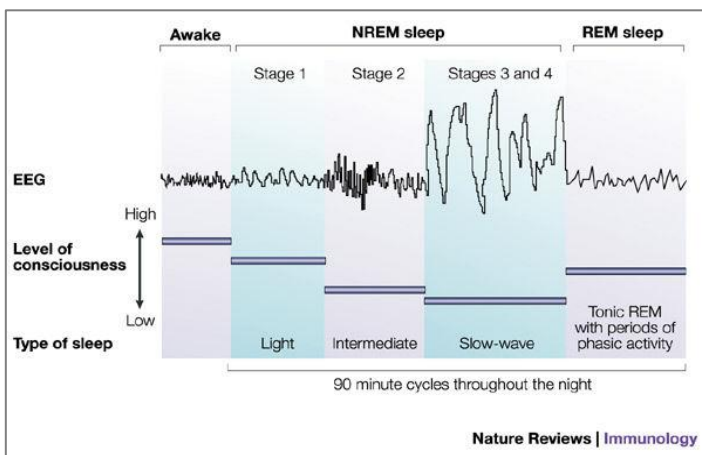
A ELTM é associada, portanto, com uma morbidade cognitiva que não se restringe a apenas um comprometimento de memória, mas que envolve vários domínios cognitivos essenciais para o dia a dia do indivíduo. Para o melhor planejamento das intervenções terapêuticas, é necessário conhecer os fatores envolvidos no prognóstico cognitivo – como por exemplo, o tempo ou cronicidade da doença, a presença de idade avançada, habilidades intelectuais reduzidas, assim como pelo

maior número de anormalidades encontradas na volumetria do hipocampo por Ressonância Magnética (RM) (Hermann *et al.*, 2006).

#### 1.4 ALTERAÇÕES DO SONO NA EPILEPSIA

Já em tempos antigos, Aristóteles (384 - 322 a.C.) observou a relação entre o sono e as manifestações clínicas da epilepsia, mais precisamente pela ocorrência de crises epiléticas durante o sono (Passouant, 1991). Após a introdução da eletroencefalografia (EEG), a interação complexa e recíproca entre os dois fenômenos pôde ser evidenciada de forma mais objetiva. Assim, dependendo do tipo de epilepsia, o sono teria uma ação facilitadora e/ou protetora sobre as crises epiléticas, mas, por outro lado, as crises ocorridas durante o sono também poderiam prejudicar a sua fisiologia e fragmentá-lo (Gibbs e Gibbs, 1947; Van Golde *et al.*, 2011).

O sono pode ser dividido em dois tipos, segundo padrões de frequência e amplitude das ondas registradas pelo EEG: *sono sem movimento ocular rápido* (NREM, do inglês, *non-rapid eye movement*) e *sono com movimento ocular rápido* (REM, do inglês, *rapid eye movement*). O sono NREM é dividido em quatro estágios, conforme mostra Figura 1. O estágio 1 é considerado um estado de transição entre a vigília e o sono (com limiar de despertar baixo), enquanto os estágios 2 a 4 são caracterizados por uma maior profundidade de sono, sendo os estágios 3 e 4 designados como *sono de onda lenta* (SWS, do inglês, *slow wave sleep*) (Bryant *et al.*, 2004).



**Figura 1.** Estágios do sono em humanos (Bryant *et al.*, 2004)

Na epilepsia, sabe-se que as descargas epilépticas interictais ocorrem com mais frequência durante o estágio de sono NREM e são suprimidas durante o sono REM – período caracterizado pela presença da dessincronização neural, perda do tônus muscular e ativação geral do sistema autonômico (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2012; Diaz-Negrillo, 2013). As crises epilépticas diurnas e noturnas são conhecidas por modificar a estrutura do sono pela diminuição e instabilidade da fase REM, aumento na duração do sono NREM, fragmentação e diminuição da eficiência do sono (Van Golde *et al.*, 2011; Scarlatelli-Lima *et al.*, 2016).

Semelhantemente, entre as ETL, as crises noturnas são responsáveis por uma redução no sono REM e diminuição do estado de vigília (Bazil *et al.*, 2000). Uma das queixas mais frequentes entre os pacientes com epilepsia é *sonolência excessiva diurna* (85%), seguida por despertares noturnos (75%), crises noturnas (69%) e dificuldade de iniciar o sono (26%) (De Almeida *et al.*, 2003). A sonolência diurna excessiva (SDE) pode ser definida como a incapacidade de ficar em alerta durante os principais períodos do dia, resultando em lapsos involuntários de sonolência ou sono (Medicine, 2005). Em termos fisiológicos e anatômicos, esse fenômeno pode refletir uma diminuição nos mecanismos que mantêm a vigilância, envolvendo áreas responsáveis pela iniciação e manutenção do sono e estado de alerta, como o Sistema Ascendente de Ativação Reticular (SARA), os núcleos reticulares, tálamo, núcleos hipotalâmicos e o córtex (Mccarley e Chokroverty, 1994; Waxman, 2010).

Na epilepsia, a sonolência excessiva pode surgir como consequência de fatores próprios da desordem, como a influência das crises diurnas e/ou noturnas na microarquitetura do sono (Van Golde *et al.*, 2011) e o tratamento com drogas antiepilépticas – as quais são fortemente correlacionadas com o aparecimento da sonolência, insônia e redução da qualidade do sono (Salinsky *et al.*, 1996; Zhou *et al.*, 2012; Kataria e Vaughn, 2016; Scarlatelli-Lima *et al.*, 2016). A sonolência é o motivo mais comum para a descontinuação dos fármacos, representando um terço de todas as interrupções, principalmente nos casos em que há o uso contínuo da Carbamazepina (CBZ), Fenobarbital (PB) e Ácido Valpróico (VPA) (Mattson *et al.*, 1992; Heller *et al.*, 1995). O uso do Levetiracetam – um fármaco antiepiléptico mais atual – também demonstrou estar associado com a diminuição do tempo total de sono, aumento da sonolência excessiva diurna (medida subjetivamente) e redução do sono REM (Zhou *et al.*, 2012).

Outros estudos, entretanto, demonstram que não apenas as crises epilépticas e o uso de DAEs estariam associados aos sintomas de sonolência, mas também, o diagnóstico de distúrbios primários do sono como a apneia obstrutiva do sono (AOS) ou a presença de comorbidades psiquiátricas, como a depressão (De Almeida *et al.*, 2003; Walker e Eriksson, 2011; Moser *et al.*, 2015). É consenso, portanto, que a presença de alterações do sono é frequente e mais prevalente em pacientes com epilepsia do que em indivíduos saudáveis, com impacto significativo nos diferentes aspectos da qualidade de vida (Van Golde *et al.*, 2011; Pizzatto *et al.*, 2013; Im *et al.*, 2016).

### 1.5 A RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DO SONO E A COGNIÇÃO NA EPILEPSIA

De modo geral, a privação do sono tem impacto direto nas atividades de vida diária das pessoas, principalmente no que tange as funções cognitivas. Estudos demonstram que os efeitos da má qualidade do sono possuem influências negativas e importantes no desempenho da atenção, vigilância, discriminação perceptual e funções executivas (Thomas, 2003; Killgore *et al.*, 2009; Kaplan *et al.*, 2017). Dentre os diferentes domínios das funções executivas, a flexibilidade cognitiva, o controle inibitório, a atenção dividida, fluência verbal, tomada de decisão, organização e planejamento são os mais impactados pela privação do sono (Harrison e Horne, 2000; Drummond *et al.*, 2001; Stenuit e Kerkhofs, 2008; Killgore *et al.*, 2009).

O sono também tem sido associado à plasticidade subjacente à aprendizagem e à memória (Walker e Stickgold, 2004). A privação do sono compromete, particularmente, a capacidade neural e comportamental para a consolidação de novas informações (Drummond *et al.*, 2000; Walker e Stickgold, 2004). Já em relação à linguagem, o conhecimento adquirido e compreensão textual não parecem sofrer influência importante da sonolência, mas a expressão verbal tende a ser mais sensível, com redução no número de palavras produzidas e alteração na clareza e prosódia do discurso (Harrison e Horne, 1997; Harrison e Horne, 1998).

A ligação entre os problemas do sono e os prejuízos cognitivos durante as atividades diárias é intrínseca à maioria das condições neurológicas. Em lesões adquiridas, usualmente encaminhadas para avaliação neuropsicológica, como o traumatismo cranioencefálico (TCE) e acidentes vasculares cerebrais (AVC), é comum os pacientes ou seus cuidadores mencionarem a presença de fadiga, cansaço, sonolência diurna

excessiva e insônia (Rao e Rollings, 2002; Shekleton *et al.*, 2010). Em doenças neurodegenerativas, como Parkinson e doença de Huntington, as anormalidades circadianas de sono-vigília são conhecidos como um dos sintomas não motores da doença (Comella, 2008; Morton, 2013). A agitação noturna e sonolência excessiva também são sintomas presentes em 25-40% dos pacientes com demência relacionada à doença de Alzheimer (Moran *et al.*, 2005).

Com relação à epilepsia, é possível que os pacientes sejam mais suscetíveis às consequências cognitivas e funcionais das alterações do sono do que a população em geral (Bazil, 2003). É comum, portanto, a presença de sonolência excessiva e queixas de um funcionamento cognitivo prejudicado, principalmente em relação aos déficits de memória (já descrito anteriormente). Estudos em pacientes com epilepsia têm destacado o papel do sono na consolidação da memória declarativa em tarefas verbais e não verbais, que se correlaciona significativamente com a quantidade de SWS (Deak *et al.*, 2011; Sarkis *et al.*, 2016). Achados preliminares nesta população, especialmente nas epilepsias temporais, sugerem que as crises noturnas provavelmente interferem na SWS e danificam o processo de consolidação de memórias (Sarkis *et al.*, 2016).

Desta forma, é possível que parte dos sintomas cognitivos presentes nos pacientes ocorram devido aos efeitos indiretos e adversos das crises epilépticas sob o funcionamento normal do sono (Bazil, 2003). A coexistência de distúrbios primários do sono é uma condição agravadora (ex. apneia obstrutiva do sono), visto que os pacientes apresentam sintomas cognitivos mais intensos do que aqueles com apenas o diagnóstico de epilepsia (Piperidou *et al.*, 2008; Manni e Terzaghi, 2010).

A relação entre as alterações do sono e o desempenho cognitivo de pacientes com epilepsia ainda permanece pouco reconhecida entre os profissionais. Além da busca pelo controle das crises, as mudanças no padrão e funcionamento do sono também devem ser levadas em consideração no tratamento da epilepsia, devido ao seu impacto direto e indireto para a qualidade de vida.

## 1.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA

Diferentes métodos existem para a avaliação da sonolência em contextos clínicos, envolvendo tanto medidas comportamentais ou escalas subjetivas, quanto o uso de parâmetros eletrofisiológicos mais objetivos (Cluydts *et al.*, 2002). Neste último caso, o *Teste de Latências Múltiplas do Sono* (MSLT, do inglês, *multiple sleep latency test*) tem sido



uma das ferramentas mais utilizadas para a avaliação da sonolência objetiva, com precisão e validade reconhecidas (Roehrs, 2005; Shahid *et al.*, 2010). O MSTL foi desenvolvido para avaliar a propensão a sonolência, medindo a rapidez com que o paciente adormece em um ambiente calmo. O teste consiste em quatro ou cinco oportunidades de sono de 20 minutos, com duas horas de intervalo. As ondas cerebrais, a atividade muscular e movimentos oculares são monitorados e registrados pela exame de Polissonografia (Curcio *et al.*, 2001; Togeiro e Smith, 2005). Semelhantemente, o *Teste de Manutenção da Vigília* (MWT, do inglês, *maintenance of wakefulness test*) avalia a capacidade do paciente em manter a vigília em uma situação de monotonia, juntamente com a monitorização do EEG (Shahid *et al.*, 2010). Ambas as técnicas de mensuração objetiva possuem como desvantagens o fato de serem realizadas em clínicas especializadas e demandarem de um tempo e gasto financeiro elevados (Bertolazi *et al.*, 2009).

Já as medidas subjetivas dependem especialmente de instrumentos de auto-relato (escalas e questionários), os quais podem acessar os aspectos mais “agudos” ou “globais” da sonolência (Cluydts *et al.*, 2002). Para a avaliação da sonolência “global” ou “traço”, a *Escala de Sonolência de Epworth (ESE)* tem sido amplamente utilizada, cujo propósito é investigar a probabilidade do paciente adormecer em oito situações diárias, inclusive em contextos altamente soporíficos (Bertolazi *et al.*, 2009; Shahid *et al.*, 2010). Dentro dessa categoria de instrumentos, também utiliza-se com frequência o *Inventário de Atividade de Sono-vigília* (SWAI, do inglês, *sleep-wake activity inventory*) (Rosenthal *et al.*, 1993).

Na mensuração “aguda” ou do “estado”, encontra-se a *Escala de Sonolência de Stanford (SSS)* (Hoddes *et al.*, 1973), em que os sujeitos são instruídos a selecionar um dos sete descritores que melhor descrevem seu estado atual de sonolência, variando de "alerta" (1) para "quase adormecido" (7). A SSS é amplamente utilizada em contextos clínicos, com a vantagem de poder ser aplicada a qualquer período do dia, permitindo serem feitas reavaliações a cada 15 minutos (Hoddes *et al.*, 1973; Araújo-Melo *et al.*, 2016). Também, a escala tem se mostrado mais confiável do que indicadores comportamentais, mostrando alta sensibilidade para a privação do sono (Herscovitch e Broughton, 1981; Babkoff *et al.*, 1991; Thomas *et al.*, 2000), bem como correlações positivas com a latência do sono (polissonografia) e correlações negativas com a eficiência e tempo total do sono (Sauter *et al.*, 2000). Já estudos psicométricos identificam uma baixa consistência interna entre os seus itens e uma natureza multidimensional do fenômeno “sonolência”,

diferentemente da definição proposta pelos autores (Maclean *et al.*, 1990; Maclean *et al.*, 1992; Kim e Young, 2005).

Na *Escala de Sonolência Karolínska* (KSS), outra medida de sonolência subjetiva instantânea, os sujeitos devem indicar qual nível melhor reflete o estado psicofísico experimentado nos últimos 10 min (Akerstedt e Gillberg, 1990). Índices mais altos são indicativos de níveis mais altos de sonolência subjetiva. A KSS tem sido útil para avaliar as mudanças em resposta a fatores ambientais, ritmo circadiano e efeitos de drogas, especialmente na avaliação da sonolência em trabalhos por turnos, privação de sono e direção (Shahid *et al.*, 2010; Miley *et al.*, 2016).

## 1.6 JUSTIFICATIVA

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia focal resistente ao tratamento farmacológico encontrada na população adulta, com altas taxas de encaminhamento para intervenção cirúrgica (Guarnieri *et al.*, 2009; Engel *et al.*, 2012). Além das crises epilépticas propriamente ditas, outros fatores afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, como a coexistência de transtornos psiquiátricos, a presença de distúrbios do sono, comprometimentos cognitivos e dificuldades na reinserção social e ocupacional (Gaitatzis *et al.*, 2004; Pauli *et al.*, 2012; Mula e Sander, 2016).

A diminuição do desempenho cognitivo é comum nos pacientes com ELTM-EH e afeta os domínios de memória, linguagem, atenção e funções executivas, de acordo com o lado da esclerose ou ressecção cirúrgica. Entretanto, a literatura é ainda escassa no que se refere ao impacto das queixas de sonolência diurna reportada pelos pacientes no seu desempenho cognitivo.

A sonolência dos pacientes no momento da avaliação cognitiva poderia ser um fator determinante para a interpretação dos achados neuropsicológicos. De acordo com Waters (2011), é recomendado que no contexto da avaliação neuropsicológica também seja feito um rastreamento do sono, seja por instrumentos de percepção da sonolência atual, como a Escala de Sonolência de Stanford (SSS) ou por questionários sobre o impacto da sonolência nas atividades diárias, como a Escala de Sonolência de Epworth (Waters e Bucks, 2011). Entretanto, não há nenhum estudo investigando se a sonolência relatada pelo paciente de epilepsia no momento da testagem neuropsicológica pode ser útil para prever o seu desempenho cognitivo.

Compreender a associação entre a sonolência relatada pelo paciente e o seu perfil cognitivo pode ter implicações sobre a interpretação objetiva dos achados. Portanto, será que a percepção da sonolência pelo paciente deve ser considerada no momento da interpretação do seu desempenho cognitivo?

Como os déficits cognitivos também são esperados após a intervenção cirúrgica de pacientes com ELTM-EH, a identificação de fatores que afetam o desempenho cognitivo pode auxiliar na melhoria da acurácia de modelos prognósticos aplicáveis à intervenção cirúrgica de pacientes com ELTM-EH (Pauli *et al.*, 2012; Pauli, Schwarzbald, *et al.*, 2017)

Esses modelos se mostram úteis para a tomada de decisão na prática clínica em cirurgia de epilepsia, considerando como desfecho de interesse não apenas o controle das crises, mas também os vários aspectos da qualidade de vida, com mínimo impacto sobre o desempenho cognitivo (Pauli, Schwarzbald, *et al.*, 2017).

## 1.7 HIPÓTESE

Investigar se a sonolência relatada imediatamente antes da testagem neuropsicológica está (negativamente) associada ao desempenho cognitivo em pacientes com ELTM-EH.



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se os níveis de sonolência relatados antes da testagem neuropsicológica estão negativamente associados ao desempenho cognitivo de pacientes com ELTM-EH.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a média dos escores na Escala de Sonolência de Stanford (SSS) entre os pacientes com ELTM refratária ao tratamento farmacológico (n=71) e controles hígidos de mesma idade, gênero e nível sociocultural (n=36).
- Investigar as variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento farmacológico associadas aos escores na SSS: pacientes com sonolência (SSS  $\geq$  3) ou sem sonolência (SSS  $<$ 3).
- Comparar os escores brutos de cada teste cognitivo entre os pacientes com sonolência (SSS  $\geq$  3) ou sem sonolência (SSS  $<$ 3).



### 3. MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

É um estudo prospectivo, realizado no Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC) do Hospital Celso Ramos, na Grande Florianópolis, durante o período de agosto de 2008 a julho de 2012. As variáveis de interesse foram coletadas consecutivamente durante a hospitalização dos pacientes para a avaliação pré-operatória. A equipe responsável foi constituída de enfermeiros, neurologistas, neurofisiologistas, psiquiatras e neuropsicólogos, os quais participaram da obtenção dos dados.

As características clínicas e demográficas analisadas foram: sexo, idade, estado civil, estado laboral, idade do início da epilepsia (crises recorrentes), escolaridade em anos, dominância manual, horas de sono na noite anterior à avaliação, história positiva de insulto precipitante (IPI), duração da epilepsia até o momento, lado da esclerose hipocampal e número de DAEs utilizados.

Os pacientes que usavam apenas uma DAE em combinação ou não com benzodiazepínico representaram o grupo de monoterapia. Os pacientes que usaram dois ou mais fármacos, associados ou não com benzodiazepínico, foram classificados no grupo de politerapia. As DAEs utilizadas foram: fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM), oxcarbazepina (OXBZ) e ácido valpróico (VPA). Os benzodiazepínicos utilizados foram clobazam ou clonazepam. A refratariedade ao tratamento medicamentoso foi definida como a falha de resposta no controle das crises epilépticas a pelo menos duas DAEs, em monoterapia, em doses adequadas por no mínimo 6 meses cada uma.

#### 3.2. PACIENTES

Foram avaliados 71 pacientes diagnosticados com ELTM-EH refratária. Os pacientes que apresentaram crises focais com comprometimento da consciência, com ou sem auras epigástricas, autonômicas ou psíquicas.

Os *critérios de inclusão* consistiam em idade acima de 18 anos e diagnóstico de ELTM, realizado através da anamnese, do exame neurológico, da avaliação psiquiátrica, neuropsicológica e psicossocial, assim como pela análise de vídeo-EEG interictal/ictal e imagens por Ressonância Magnética (RM) (1.5T) (Guarnieri *et al.*, 2009; Pauli, De

Oliveira Thais, *et al.*, 2017; Pauli, Schwarzbald, *et al.*, 2017). Achados da RM evidenciaram a esclerose hipocampal (EH), com aumento do sinal (sequências FLAIR e T2) e diminuição do volume do hipocampo (sequência FLAIR, T1 ou T2). Os pacientes com anormalidades bilaterais assimétricas apresentaram os achados em um dos hipocampus e, com menor evidência, uma atrofia ou anormalidade de sinal no hipocampo contralateral. (Araujo *et al.*, 2006; Pauli, De Oliveira Thais, *et al.*, 2017; Pauli, Schwarzbald, *et al.*, 2017)

Os *critérios de exclusão* consistiram de pacientes com lesões extra-hipocampais, anormalidades focais motoras ou sensoriais detectados pelo exame físico, paroxismos epileptiformes interictal generalizadas ou extratemporal, assim como um prejuízo cognitivo que poderia confundir o diagnóstico de ELTM-EH na testagem neuropsicológica (Araujo *et al.*, 2006; Pauli, De Oliveira Thais, *et al.*, 2017; Pauli, Schwarzbald, *et al.*, 2017).

Para fins de comparação, o nível de sonolência relatado pelos pacientes foi comparado com os controles saudáveis (n = 36). Os controles foram formados por pessoas acompanhantes dos pacientes de outros setores do Hospital Universitário (UFSC), com correspondência entre a idade, gênero e escolaridade, sem relação com os pacientes com ELTM-EH incluídos neste estudo.

### 3.3 AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA SUBJETIVA

A SSS (Hoddes *et al.*, 1973) é um instrumento de mensuração da sonolência subjetiva amplamente utilizado em pesquisas e propósitos clínicos, inclusive em pacientes com epilepsia (Araújo-Melo *et al.*, 2016). Os sujeitos foram instruídos a selecionar um dos sete descritores que melhor descrevem seu estado atual de sonolência, variando de "alerta" (1) para "quase adormecido" (7) (ver em Anexo 1).

O instrumento foi aplicado imediatamente antes da testagem neuropsicológica pré-operatória, conforme descrito anteriormente. No primeiro dia de internação, os pacientes foram orientados à dormir as 23:00 horas e que seriam acordados as 06:00 horas na manhã da avaliação neuropsicológica.

### 3.4 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

A testagem neuropsicológica foi realizada pelo neuropsicólogo da equipe, cego para todas as variáveis clínicas, neurocirúrgicas e



laboratoriais. A testagem foi realizada no segundo dia de internação hospitalar para realização do VEEG, com início entre as 09:00 e 10:00 horas.

Foi utilizado um protocolo de testes cognitivos específicos para conhecer o perfil cognitivo geral dos pacientes, incluindo domínios de memória verbal e não verbal, atenção, memória de trabalho, funções executivas, linguagem, percepção visual e habilidades motoras (Pauli, De Oliveira Thais, *et al.*, 2017).

### 3.4.1 DESCRIÇÃO DOS INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS

1) Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª edição (do inglês, Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS III) (Wechsler, 1997a): é considerada o principal instrumento para a avaliação clínica do funcionamento intelectual de adultos com faixa etária entre 16 e 89 anos. Essa bateria de testes é composta por quatorze subtestes agrupados em subtestes verbais (Escala Verbal) e subtestes visuoespaciais (Escala de Execução). Para o presente estudo, foram utilizados os seguintes subtestes, descritos conforme o manual:

- *Vocabulário*: uma série de palavras apresentadas sob forma oral e visual que o examinando deve definir oralmente.
- *Semelhanças*: uma série de pares de palavras apresentadas oralmente. O examinando deve explicar a semelhança entre os objetos ou conceitos comuns que são representados pelas palavras.
- *Informações*: uma série de perguntas apresentadas oralmente que avaliam o conhecimento do examinando sobre eventos, objetos, lugares e pessoas comuns.
- *Dígitos*: uma série de sequências numéricas apresentadas oralmente que o examinando deve repetir literalmente, na ordem direta e na ordem inversa.
- *Completar Figuras*: um conjunto de figuras coloridas representando objetos e ambientes comuns, em cada figura falta uma parte importante que o examinando deve indicar.
- *Cubos*: um conjunto de padrões geométricos bidimensionais impressos ou formados com cubos que o examinando deve reproduzir usando cubos de duas cores.
- *Raciocínio Matricial*: uma série de padrões incompletos colocados em uma matriz que o examinando deve completar,

apontando ou dizendo o número da alternativa correta entre cinco alternativas possíveis.

2) Escala de Memória Wechsler – 3ª edição (do inglês, Wechsler Memory Scale, WMS III) (Wechsler, 1997b): é uma das escalas mais utilizadas em protocolos nacionais e internacionais para a avaliação de memória. Foram utilizados os subtestes de memória verbal – *Memória Lógica* Primeira Evocação (1ª), Imediata (I) e Tardia (II) e *Pares de Palavras* Imediata (I) e Tardia (II). Para a memória visual foi utilizado o subteste *Reprodução Visual* Imediata (I) e Tardia (II).

3) *Testes de Fluência verbal*: nessa modalidade, o examinando é solicitado a evocar, em 1 minuto, o maior número possível de palavras de acordo com uma regra pré-determinada. Foram utilizados dois tipos de tarefas de fluência verbal: *fonética* – as palavras devem começar com determinadas letras (F, A e R) e a *semântica* – as palavras devem corresponder a um campo semântico particular, no caso, a categoria animais (Brucki *et al.*, 1997; Lezak, 2004).

4) *Figura Complexa de Rey (ROCF, do inglês, Rey–Osterrieth complex figure)* (Oliveira e Rigoni, 2010): é um teste que avalia a capacidade de cópia e reprodução de memória de figuras geométricas complexas. É solicitado que o examinando copie uma figura da melhor forma possível. Logo após, retira-se a figura e pede-se para que ele reproduza a figura de memória, sem olhar a figura original (memória imediata). Após 30 minutos, é solicitado novamente a reprodução da figura de memória (memória tardia)(Lezak, 2004).

5) *Teste de Nomeação Boston* (Miotto *et al.*, 2010): é um dos testes mais frequentemente utilizados para avaliar a capacidade de nomeação por confrontação visual. É composto por 60 imagens, as quais devem ser nomeadas pelo examinando.

6) *Teste dos cinco pontos* (do inglês, *Five Points Test*) (Lezak, 2004): é um teste de fluência visual em que é solicitado que o examinando produza o máximo de desenhos possíveis, utilizando cinco pontos.

7) *Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey* (do inglês, *Rey auditory verbal learning test, RAVLT*) (Lezak, 2004): consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A) que é lida em voz alta para o sujeito com um intervalo de um segundo entre as palavras, por cinco vezes consecutivas (Total). Depois da quinta tentativa, uma lista de interferência, também composta por 15 palavras (lista B), é lida para o sujeito, sendo seguida da evocação da mesma. Posteriormente, pede-se ao

sujeito que relembre as palavras da Lista A (Retenção) e, após um tempo de 20 minutos, testa-se novamente sua lembrança (Evocação Tardia). Por fim, é testada a memória de reconhecimento, em que o examinando deverá indicar se a palavra lida, de um conjunto de 45 palavras, pertence ou não à Lista A (Lezak, 2004).

Os testes foram agrupados de acordo com o seu respectivo domínio cognitivo e são apresentados na Tabela 1 (Osório *et al.*, 2017). A sequência dos testes permaneceu a mesma em todas as avaliações: Fluência semântica; Fluência fonética; RAVLT total e retenção; ROCF cópia e reprodução imediata; Cubos; Completar figuras; RAVLT tardia e reconhecimento; ROCF reprodução tardia; Memória lógica 1ª evocação e I; Reprodução visual I; Dígitos; Raciocínio matricial; Memória lógica II; Reprodução visual II; Semelhanças; Pares de palavras associadas I; Informação; Teste dos cinco pontos; Pares de palavras associadas II e Teste de nomeação de Boston.

*Tabela 1.* Domínios cognitivos e respectivos testes aplicados em pacientes com ELTM-EH refratária.

<b>Domínios Cognitivos</b>	<b>Testes Neuropsicológicos</b>
<b>Memória verbal</b>	WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica 1 <sup>a</sup> WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica I WMS-III <sup>a</sup> Memória Lógica II WMS-III <sup>a</sup> Pares de Palavras I WMS-III <sup>a</sup> Pares de Palavras II RAVLT <sup>b</sup> Total RAVLT <sup>b</sup> Retenção RAVLT <sup>b</sup> Tardia RAVLT <sup>b</sup> Reconhecimento
<b>Memória não verbal</b>	ROCF Imediata ROCF Tardia WMS-III <sup>a</sup> Reprodução Visual I WMS-III <sup>a</sup> Reprodução Visual II
<b>Atenção e Memória de trabalho</b>	WAIS-III <sup>c</sup> Dígitos
<b>Funções Executivas</b>	Teste dos cinco pontos

<b>Linguagem</b>	Teste de Nomeação de Boston
	Fluência Fonética
	Fluência Semântica
	WAIS-III <sup>c</sup> Vocabulário
	WAIS-III <sup>c</sup> Semelhanças
	WAIS-III <sup>c</sup> Informações
<b>Visuopercepção e habilidades visuomotoras</b>	WAIS-III <sup>c</sup> Cubos
	WAIS-III <sup>c</sup> Raciocínio Matricial
	WAIS-III <sup>c</sup> Completar Figuras
	ROCF Cópia

---

<sup>a</sup>WMS III – Wechsler Memory Scale – Third Edition

<sup>b</sup>RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test

<sup>c</sup>WAIS III – Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition

### 3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (CEPSH UFSC – N.º 515) (Anexo 2) e do Hospital Governador Celso Ramos (nº 20012/0007) (Anexo 3). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes e de pelo menos um familiar ou responsável legal.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas foram expressas em valores de frequência e porcentagem (%). O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas. Para a comparação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Chi-Quadrado ou teste Exato de Fisher.

As variáveis contínuas foram analisadas através do teste "t" de Student. Com base na dicotomia dos escores da SSS (Hoddes *et al.*, 1973; Pizzatto *et al.*, 2013), o teste "t" de Student foi utilizado para determinar as diferenças na distribuição de variáveis clínicas e demográficas entre pacientes com sonolência (escore SSS  $\geq 3$ ) ou sem sonolência (SSS  $< 3$ ), bem como para as comparações em relação ao desempenho cognitivo dos 2 grupos.

Foi realizada uma regressão linear múltipla a fim de controlar visões de confusão decorrentes de variações na distribuição de variáveis

demográficas e clínicas entre os grupos de pacientes (sonolento x não-sonolento) que pudessem afetar o desempenho. Para essa análise, incluímos as variáveis demográficas e clínicas que mostrassem uma associação com os escores da SSS de " $p < 0,20$ ". Considerando a plausibilidade clínica e biológica da associação entre sonolência e baixo desempenho cognitivo, e para evitar um erro de tipo II, não foi realizada correção para múltiplas comparações e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

A análise estatística foi feita utilizando a versão 17.0 do SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



#### 4. RESULTADOS

A comparação das características demográficas e os escores na SSS entre os pacientes e controles são apresentados na Tabela 2. Não houve diferenças entre os dois grupos em relação ao sexo, dominância manual, idade, anos de educação e horas de sono na noite anterior ( $p > 0,18$ ). Os pacientes com ELTM-ES apresentaram escores na SSS significativamente maiores do que os controles ( $p < 0,0001$ ).

Tabela 2. Comparação das variáveis demográficas e escore da SSS entre os pacientes com ELTM-EH refratária e os controles saudáveis.

Variáveis	Pacientes n = 71 (%)	Controles n = 36 (%)	Valor “p”
<b>Sexo</b>			
Feminino	37 (52,1)	23 (63,9)	
Masculino	34 (47,9)	13 (36,1)	0,25
<b>Dominância Manual</b>			
Destro	66 (93,0)	32 (89)	
Não-destro	5 (7,0)	4 (11)	0,47
<b>Idade (em anos)</b>	36 (11,5)	35,6 (12,3)	0,85
<b>Educação (em anos)</b>	7,3 (3,2)	8,2 (2,8)	0,18
<b>Horas de sono anterior<sup>a</sup></b>	6 (2,0)	6,56 (1,7)	0,18
<b>Escala SSS</b>			
Escore Total	3,38 (1,8)	1,56 (0,8)	< 0,0001
Escore $\geq 3$ (%)	33 (46,5)	3 (8,3)	< 0,0001

<sup>a</sup> Horas de sono na noite anterior à aplicação da SSS.

As características clínicas e demográficas dos pacientes com ELTM-EH de acordo com o seu nível de sonolência são apresentadas na Tabela 3. Dentre os pacientes, 37 (52,1%) eram do sexo feminino, com idade média de 36 anos ( $\pm 11,5$ ), com duração média da doença de 22,7 anos ( $\pm 10,6$ ) e idade média de início da epilepsia de 9,6 anos ( $\pm 9,1$ ). Não houve diferença significativa na distribuição do sexo, estado civil, estado laboral, histórico de insulto precipitante (infecção cerebral, crise prolongada, crise febril prolongada, traumatismo craniano moderado ou grave ou lesão relacionada ao trabalho), lado da EH na RM, dominância manual, idade, duração da doença e idade do início da epilepsia entre pacientes com ou sem sonolência ( $p > 0,15$ ).

Os pacientes com sonolência (escore SSS  $\geq 3$ ) mostraram uma tendência, embora não significativa, para um maior nível de escolaridade ( $p = 0,06$ ), maior uso crônico de benzodiazepínicos ( $p = 0,10$ ) e de LTG ( $p = 0,06$ ). Os pacientes sem sonolência (SSS  $<3$ ) apresentaram maior tempo de sono antes da mensuração pela SSS ( $p = 0,02$ ) e estiveram mais frequentemente sob tratamento com PHT ( $p = 0,04$ ). Ouve uma tendência de associação entre a ocorrência de sonolência e EH no lado direito ( $p = 0,18$ ).

*Tabela 3.* Distribuição das variáveis clínicas e demográficas de acordo com os escores da SSS em pacientes com ELTM-EH refratária.

Variáveis	Todos os pacientes	Sonolência <sup>a</sup>		“p”
		Não n = 26 (%)	Sim n = 45 (%)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	37 (52,1)	13 (35,1)	24 (64,9)	0,79
Masculino	34 (47,9)	13 (38,2)	21 (61,8)	
<b>Estado civil</b>				
Solteiro	34 (47,9)	16 (47,1)	18 (52,9)	0,23
Casado	26 (36,6)	9 (34,6)	17 (65,4)	
Divorciado ou Viúvo	7 (9,9)	1 (14,3)	6 (85,7)	
<b>Estado laboral</b>				
Trabalhando	22 (31,0)	07 (31,8)	15 (68,2)	0,71
Dona de casa	13 (18,3)	05 (38,5)	08 (61,5)	
Não trabalhando	14 (19,7)	04 (28,6)	10 (71,4)	
Auxílio doença	22 (31,0)	10 (45,5)	12 (54,5)	
<b>Histórico de IPI</b>				
Não	26 (36,6)	08 (30,8)	18 (69,2)	0,58
Sim	38 (53,5)	16 (42,1)	22 (57,9)	
Não sabe	7 (9,9)	02 (7,7)	05 (71,4)	
<b>Lado da EH na RM</b>				
Direita	30 (42,3)	9 (30,0)	21 (70,0)	0,18
Esquerda	38 (53,5)	17 (44,7)	21 (55,3)	
Bilateral	3 (4,2)	0 (0)	3 (100,0)	
<b>Tratamento com DAEs</b>				



Monoterapia	30 (42,3)	12 (40,0)	18 (60,0)	
Politerapia	41 (57,8)	14 (34,1)	27 (65,8)	0,32
<b>Uso de Benzodiazepínicos</b>				
Não	32 (45,1)	15 (46,9)	17 (53,1)	
Sim	39 (54,0)	11 (28,2)	28 (71,8)	0,10
<b>DAEs em uso<sup>b</sup></b>				
CBZ	53 (74,6)	17 (32,1)	36 (67,9)	0,17
PHT	11 (15,5)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,04
PB	19 (26,8)	5 (26,3)	14 (73,7)	0,28
VPA	13 (18,3)	3 (23,1)	10 (76,9)	0,26
TPM	5 (7,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0,26
LTG	10 (14,1)	1 (10,0)	9 (90,0)	0,06
OXBZ	7 (9,9)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,23
<b>Dominância manual</b>				
Destro	66 (93,0)	24 (36,4)	42 (63,6)	
Não-destro	5 (7,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	0,87
<b>Idade</b>	36 (11,5)	35,5 (10)	36,3 (12,3)	0,80
<b>Escolaridade</b>	7,3 (3,2)	6,35 (3,3)	7,8 (3,1)	0,06
<b>Duração da doença</b>	22,7 (11)	22,7 (8,2)	22,7 (11,9)	0,98
<b>Idade do início da epilepsia</b>	9,6 (9,15)	9,1 (8,5)	9,9 (9,6)	0,73
<b>Horas de sono anterior<sup>c</sup></b>	06 (2,0)	6,9 (1,8)	5,5 (1,96)	0,02

<sup>a</sup> Sonolência: Sim = escore na SSS  $\geq 3$ ; Não = escore na SSS  $< 3$ ;

<sup>b</sup> CBZ = carbamazepina, PB = fenobarbital, PHT = fenitoína, OCBZ = oxcarbazepina, LTG = lamotrigina, TPM = topiramato, VPA= ácido valpróico.

<sup>c</sup> Horas de sono na anterior anterior da avaliação pela SSS.

A comparação dos escores de cada teste neuropsicológico entre pacientes com ou sem sonolência é apresentada na Tabela 4. Dentre os testes analisados, o RAVLT Total ( $p = 0,01$ ), RAVLT Retenção ( $p = 0,08$ ), RAVLT Tardia, ROCF Imediata e ROCF Tardia foram associados negativamente com maior sonolência com um nível de  $p < 0,20$  (ver Tabela 3).

*Tabela 4.* Escore nos testes cognitivos dos pacientes com ELTM-HS de acordo com a categoria de sonolência determinada pela SSS.

Testes cognitivos	Sonolência <sup>a</sup>		“p”
	Não (n = 26)	Sim (n = 45)	
<b>Memória verbal</b>			
Memória Lógica 1 <sup>a</sup>	18,4 (7,2)	18,5 (7,5)	0,95
Memória Lógica I	29,3 (11,2)	29,9 (11,1)	0,83
Memória Lógica II	15,2 (9,9)	15,2 (9,0)	0,99
Pares de Palavras I	10,2 (6,7)	11,0 (7,3)	0,69
Pares de Palavras II	2,8 (2,5)	3,5 (2,6)	0,30
RAVLT Total	33 (8,5)	38,4 (8,9)	0,01
RAVLT Retenção	5,3 (3,0)	6,6 (2,7)	0,08
RAVLT Tardia	4,7 (3,2)	5,7 (3,0)	0,19
RAVLT Reconhecimento	8,9 (3,9)	10,1 (6,3)	0,37
<b>Memória não verbal</b>			
ROCF – Imediata	10,8 (4,7)	13,0 (6,7)	0,15
ROCF – Tardia	11,6 (5,1)	14,3 (8,2)	0,13
Reprodução Visual I	61,2 (19,5)	60,7 (21,8)	0,93
Reprodução Visual II	21,9 (19,7)	26 (23,8)	0,46
<b>Atenção e Memória de Trabalho</b>			
Dígitos	11,6 (2,7)	11 (3,0)	0,37
<b>Funções Executivas</b>			
Teste dos Cinco Pontos	19,1 (11,0)	18,6 (9,5)	0,85
<b>Linguagem</b>			
Teste de Nomeação de Boston	34,1 (9,3)	34,3 (10,1)	0,93
Fluência Fonética	20,6 (6,5)	19,5 (8,8)	0,58
Fluência Semântica	10,4 (3,4)	10,8 (4,4)	0,68
Vocabulário	21,7 (7,9)	22,1 (7,0)	0,83
Semelhanças	14,1 (5,8)	15,2 (4,5)	0,39
Informação	6 (2,8)	6,8 (4,5)	0,32
<b>Visuopercepção e construção</b>			
Cubos	21,1 (11,9)	22,8 (12,6)	0,58
Raciocínio Matricial	7,8 (4,5)	7,7 (5,1)	0,91
Completar Figuras	14,3 (5,0)	14,22 (7,2)	0,94

ROCF – Cópia	25,4 (6,1)	26,7 (6,5)	0,43
--------------	------------	------------	------

<sup>a</sup> Sonolência: Sim = escore na SSS  $\geq$  3; Não = escore na SSS  $<$  3;

Conforme a Tabela 5 demonstra, após a análise de regressão linear múltipla – controlando para o uso de benzodiazepínicos, DAE utilizados (PHT, LTG), lado da EH e escolaridade – apenas a variação do escore no teste RAVLT Total permaneceu positiva e significativamente associada a variação do escore na SSS. O escore na SSS sozinho explicou 9% ( $r^2 = 0,09$ ,  $p = 0,01$ ) da variação do escore no teste RAVLT (Tabela 5).

**Tabela 5.** Análise de regressão linear múltipla entre os escores da SSS, os testes cognitivos e variáveis preditivas.

Testes cognitivos e variáveis preditivas	Coeficientes da regressão linear			“p”
	r	r <sup>2</sup>	B (IC 95%)	
<b>RAVLT Total</b>	0,46	0,21		0,001
Lado da EH na RM <sup>a</sup>			0,7 (0,1 a 1,4)	0,03
Educação			-2,9 (-6,5 a 0,6)	0,10
SSS			1,2 (0,004 a 2,2)	0,05
Apenas a SSS <sup>b</sup>	0,29	0,09	1,4 (0,3 a 2,6)	0,01
<b>RAVLT Retenção</b>	0,46	0,21		0,001
Lado da EH na RM <sup>a</sup>			-1,5 (-2,6 a -0,36)	0,01
Educação			0,2 (- 0,02 a 0,04)	0,07
SSS			0,25 (-0,1 a 0,6)	0,16
<b>ROCF Tardia</b>	0,40	0,16		0,004
Educação			0,8 (0,3 a 1,4)	0,001
SSS			0,28 (-0,6 a 1,2)	0,86
<b>ROCF Imediata</b>	0,39	0,16		0,004
Lado da EH na RM <sup>a</sup>			0,7 (-0,57 a 1,97)	0,58
Educação			0,8 (0,3 a 1,2)	0,001
SSS			- 0,2 (-1,0 a 0,6)	0,63

<sup>a</sup> Para a análise de regressão linear, o lado de EH na ressonância magnética foi classificada como: 1 = EH direita; 2 = EH esquerda; 3 = EH bilateral;

<sup>b</sup> O escore de SSS isoladamente explica 9% ( $r^2 = 0,09$ ) da variação da RAVLT Total.



## 5. DISCUSSÃO

Poucos estudos em epilepsia têm destacado a relação entre problemas de sono e desempenho cognitivo (Deak *et al.*, 2011; Sarkis *et al.*, 2016). Nosso estudo difere dos demais por ter pesquisado a associação entre a percepção da sonolência diurna excessiva e o desempenho cognitivo, utilizando vários instrumentos que abrangem diferentes domínios cognitivos em uma amostra ampla de pacientes com ELTM-EH (71 pacientes). Nós questionamos a suposição geral e até então empírica de que o grau de sonolência relatado pelos pacientes imediatamente antes da testagem neuropsicológica possa interferir no desempenho cognitivo.

Semelhantemente ao que já foi descrito em nosso estudo anterior com diferentes tipos de epilepsia (Pizzatto *et al.*, 2013), os pacientes com ELTM-EH refratária à farmacoterapia relataram um nível significativamente maior de sonolência em comparação aos controles hígidos. Também, os pacientes com sonolência (escore SSS  $\geq 3$ ) mostraram uma tendência, embora não significativa, para um maior nível de escolaridade, maior uso crônico de benzodiazepínicos e LTG. Os pacientes do grupo sem sonolência (SSS  $<3$ ) tiveram mais horas de sono durante a noite anterior à avaliação do que o grupo de sonolência (1,4 horas a mais). Tais dados são consistente com o pressuposto de que a sonolência é influenciada pela duração do sono na noite anterior (Jewett *et al.*, 1999) e uso de DAEs (Mattson *et al.*, 1992; Heller *et al.*, 1995).

No entanto, ao contrário de nossas expectativas, exceto para o teste RAVLT Total, não foram encontradas associações entre a sonolência relatada pelos pacientes e o seu desempenho cognitivo. Uma vez que não existe plausibilidade clínica ou biológica para essa única associação e considerando as comparações múltiplas que fizemos, esse resultado pode estar relacionado a um erro de tipo I. Mesmo se assumirmos que a associação significativa observada é real, ela não teria relevância clínica porque: a) apenas 1 dos 25 testes neuropsicológicos analisados pode ser predito pela SSS; b) a SSS explicou apenas até 9% da variação da pontuação total da RAVLT. Além disso a correlação observada foi positiva, sugerindo que quanto maior fosse a sonolência melhor seria o desempenho neste teste.

Como a sonolência excessiva diurna é uma queixa comum entre pacientes com epilepsia (Pizzatto *et al.*, 2013; Scarlatelli-Lima *et al.*, 2016), a melhor escolha prática para a clínica seria usar instrumentos de auto-relato capazes de medir a percepção da sonolência no momento da avaliação (Waters e Bucks, 2011). Em contrapartida, as abordagens subjetivas exigem que os pacientes estejam cientes sobre seu sono e sejam

capazes de distinguir a sonolência de outros fatores que também possam interferir em seu desempenho (Guilleminault e Brooks, 2001). Logo, dependendo do grau de sonolência, sabe-se que os pacientes podem não ser precisos na sua estimativa, às vezes quase adormecendo enquanto se classificam como totalmente alertas (Guilleminault e Brooks, 2001; Thorpy e Billiard, 2011). Estudos preliminares também indicam que fatores contextuais podem influenciar a classificação de sonolência auto-relatada, como o local em que o sujeito se encontra (ambiente hospitalar) e o nível de interesse na atividade (Sharafkhaneh, 2003). Assim, talvez não seja totalmente inesperado que um relato de "sonolência" antes de uma avaliação neuropsicológica não resulte necessariamente em uma associação com os déficits cognitivos.

É possível também que a estimulação fornecida pelas próprias condições de testagem possa ser suficiente para superar a sonolência relatada inicialmente por nossos pacientes, explicando em parte os resultados encontrados. Sabe-se que um declínio específico no desempenho cognitivo pode ser considerado como uma indicação do nível de sonolência (Pilcher e Huffcutt, 1996), porém, há uma tendência de que as situações em que são apresentadas tarefas interessantes e estimulantes sejam menos suscetíveis à diminuição do desempenho, enquanto que a presença de um baixo estímulo ou demanda de baixa concentração tenderia a aumentar a intensidade da sonolência (Cluydts *et al.*, 2002).

Embora haja um uso extensivo da SSS no rastreamento da sonolência subjetiva em pesquisas clínicas, estudos sugerem que a escala possui uma validade limitada (Maclean *et al.*, 1992; Araújo-Melo *et al.*, 2016). Foram encontrados valores indicativos de baixa consistência interna nos descritores da SSS, assim como argumentos de que a sonolência, definida pelo instrumento como um fenômeno unidimensional, teria uma natureza mais ampla (Maclean *et al.*, 1992; Kim e Young, 2005), sendo composta por pelo menos três componentes: "alerta / sonolência", "perda de controle" e um "fator cognitivo" (Maclean *et al.*, 1990). Apesar das questões psicométricas encontradas, também foi demonstrado que a escala SSS possui alta sensibilidade para a privação do sono (Babkoff *et al.*, 1991; Thomas *et al.*, 2000), correlacionando-se positivamente com a latência do sono – medida durante a polissonografia – e negativamente com a eficiência e tempo total de sono (Sauter *et al.*, 2000).

Como principal limitação do estudo, pode-se destacar o uso de apenas um instrumento de auto-relato da sonolência. A SSS é usada amplamente em pesquisas científicas, especialmente em estudos com

epilepsia (Pizzatto *et al.*, 2013; Scarlatelli-Lima *et al.*, 2016), sendo também recomendada para a avaliação da sonolência subjetiva em contextos neuropsicológicos (Waters e Bucks, 2011), o que influenciou fortemente a nossa escolha do instrumento. Além do mais, foi encontrada apenas outra escala semelhante, a KSS (Akerstedt e Gillberg, 1990), mas que não é comumente utilizada em estudos de epilepsia.

Apesar das limitações, esse estudo é um passo importante para compreender quais queixas do sono podem estar contribuindo para o perfil cognitivo dos pacientes com epilepsia. Em especial, ele levanta uma dúvida sobre a relevância de se levar em consideração a percepção de sonolência dos pacientes com ELTM na tomada de decisão para interpretação do desempenho cognitivo no âmbito clínico. A identificação das alterações do sono durante a avaliação neuropsicológica ainda é uma prática pouco explorada pelos neuropsicólogos em geral, com implicações importantes para a validade e interpretação dos achados neuropsicológicos. Investigações futuras são necessárias para o maior aprofundamento da questão, com o intuito de desenvolver ainda mais o raciocínio clínico, bem como disponibilizar mais ferramentas prognósticas dentro do contexto neuropsicológico.

## 5.1 CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES

Em resumo, a sonolência subjetiva é significativamente maior nos pacientes com MTLE-HS do que controles saudáveis, mas não parece estar associada com o desempenho cognitivo dos pacientes desse estudo. Em consonância com os nossos propósitos, os resultados sugerem que o grau de sonolência relatado pelo paciente possa não ser relevante para a interpretação dos resultados de sua avaliação neuropsicológica. Se confirmado em outras populações e demais tipos de epilepsias, estes resultados podem ter implicações práticas para a tomada de decisão sobre o rastreamento da sonolência relatada pelo paciente com ELTM durante a avaliação neuropsicológica.





## 6. REFERÊNCIAS

ABRAHAMSON, S. et al. Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis.

**Brain Cogn**, v. 41, n. 1, p. 39-65, Oct 1999. ISSN 0278-2626 (Print)  
0278-2626.

AKERSTEDT, T.; GILLBERG, M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. **Int J Neurosci**, v. 52, n. 1-2, p. 29-37, May 1990. ISSN 0020-7454 (Print)

0020-7454.

ALONSO-VANEGAS, M. A. et al. Self-reported quality of life in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: correlation with clinical variables and memory evaluation. **Epileptic Disord**, v. 15, n. 3, p. 263-71, Sep 2013. ISSN 1294-9361 (Print)

1294-9361 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906668> >.

ARAÚJO-MELO, M. H. et al. Questionários e Escalas úteis na pesquisa da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 15, n. 1, p. 49-55, 2016. ISSN 1983-2567

1676-8280. Disponível em: < [http://www.e-](http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/22368)

[publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/22368](http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/22368) >.

ARAUJO, D. et al. Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 47, n. 8, p. 1354-9, Aug 2006. ISSN 0013-9580 (Print)

0013-9580 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16922881> >.

BABKOFF, H.; CASPY, T.; MIKULINCER, M. Subjective sleepiness ratings: the effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 534-9, Dec 1991. ISSN 0161-8105 (Print)

0161-8105 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798887> >.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?

**Trends Cogn Sci**, v. 4, n. 11, p. 417-423, Nov 1 2000. ISSN 1879-307X (Electronic)

1364-6613 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819> >.

BADDELEY, A. **Working memory, thought, and action**. OUP Oxford, 2007. ISBN 0191004960.

BAZIL, C. W. Epilepsy and sleep disturbance. **Epilepsy Behav**, v. 4 Suppl 2, p. S39-45, Oct 2003. ISSN 1525-5050 (Print)  
1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527482> >.

BAZIL, C. W.; CASTRO, L. H.; WALCZAK, T. S. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol**, v. 57, n. 3, p. 363-8, Mar 2000. ISSN 0003-9942 (Print)  
0003-9942 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714662> >.

BELL, B. et al. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 3, p. 154-64, Mar 2011. ISSN 1759-4766 (Electronic)  
1759-4758 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304484> >.

BELL, B. D. et al. Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 55, n. 1-2, p. 29-37, Jun-Jul 2003. ISSN 0920-1211 (Print)  
0920-1211 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948614> >.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-85, Apr 2010. ISSN 1528-1167 (Electronic)  
0013-9580 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196795> >.

BERTOLAZI, A. N. et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 877-883, 2009. ISSN 1806-3713. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132009000900009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000900009&nrm=iso) >.

BLACK, L. C. et al. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. **Epilepsy Behav**, v. 17, n. 3, p. 412-9, Mar 2010. ISSN 1525-5069 (Electronic)  
1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153981> >.

BLAKE, R. V. et al. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. **Brain**, v. 123 Pt 3, p. 472-83, Mar 2000. ISSN 0006-8950 (Print)  
0006-8950 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686171> >.

BLUMCKE, I. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. **Epilepsia**, v. 54, n. 7, p. 1315-29, Jul 2013. ISSN 1528-1167 (Electronic)

0013-9580 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692496> >.

BRUCKI, S. M. D. et al. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 55, p. 56-61, 1997.

ISSN 0004-282X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X1997000100009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1997000100009&nrm=iso) >.

BRYANT, P. A.; TRINDER, J.; CURTIS, N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? **Nature Reviews Immunology**, v. 4, p. 457,

06/01/online 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nri1369> >.

CLUYDTS, R. et al. Daytime sleepiness and its evaluation. **Sleep Med Rev**, v. 6, n. 2, p. 83-96, Apr 2002. ISSN 1087-0792 (Print)

1087-0792 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531145> >.

COMELLA, C. L. Sleep disorders in Parkinson's disease. **Curr Treat Options Neurol**, v. 10, n. 3, p. 215-21, May 2008. ISSN 1092-8480 (Print)

1092-8480 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579025> >.

CURCIO, G.; CASAGRANDE, M.; BERTINI, M. Sleepiness: evaluating and quantifying methods. **International Journal of Psychophysiology**, v. 41, n. 3, p. 251-263, 2001/07/01/ 2001. ISSN 0167-8760. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876001001386> >.

DAMASIO, H. et al. Neural systems behind word and concept retrieval. **Cognition**, v. 92, n. 1-2, p. 179-229, May-Jun 2004. ISSN 0010-0277 (Print)

0010-0277 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037130> >.

DE ALMEIDA, C. A. et al. [Sleep disorders in temporal lobe epilepsy]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 4, p. 979-87, Dec 2003. ISSN 0004-282X (Print)

0004-282X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762602> >.

DEAK, M. C. et al. The role of sleep in forgetting in temporal lobe epilepsy: a pilot study. **Epilepsy Behav**, v. 21, n. 4, p. 462-6, Aug 2011. ISSN 1525-5069 (Electronic)

1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715230> >.

DIAZ-NEGRILLO, A. Influence of sleep and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform activity. **Epilepsy Res Treat**, v. 2013, p. 492524, 2013. ISSN 2090-1348 (Print)

2090-1348 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844283> >.

DRUMMOND, S. P. et al. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. **Nature**, v. 403, n. 6770, p. 655-7, Feb 10 2000. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688201> >.

DRUMMOND, S. P.; GILLIN, J. C.; BROWN, G. G. Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. **J Sleep Res**, v. 10, n. 2, p. 85-92, Jun 2001. ISSN 0962-1105 (Print)

0962-1105 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422722> >.

ENGEL, J., JR. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. **JAMA**, v. 307, n. 9, p. 922-30, Mar 7 2012. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396514> >.

ENGEL JR, J. Mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy: a comprehensive textbook**, 1997.

FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-82, Apr 2014. ISSN 1528-1167 (Electronic) 0013-9580 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24730690> >.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, Apr 2005. ISSN 0013-9580 (Print) 0013-9580 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816939> >.

FISHER, R. S. et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. **Epilepsy Res**, v. 41, n. 1, p. 39-51, Aug 2000. ISSN 0920-1211 (Print)

0920-1211 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924867> >.

GAITATZIS, A.; TRIMBLE, M. R.; SANDER, J. W. The psychiatric comorbidity of epilepsy. **Acta Neurol Scand**, v. 110, n. 4, p. 207-20, Oct 2004. ISSN 0001-6314 (Print)

0001-6314 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355484> >.

GIBBS, E. L.; GIBBS, F. A. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. **Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis**, v. 26, p. 366-376, 1947.

GLOSSER, G. et al. Predictors of intellectual performance in adults with intractable temporal lobe epilepsy. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 3, n. 3, p. 252-9, May 1997. ISSN 1355-6177 (Print)  
 1355-6177 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9161104> >.

GOTMAN, J.; LEVTOVA, V. Amygdala-hippocampus relationships in temporal lobe seizures: a phase-coherence study. **Epilepsy Res**, v. 25, n. 1, p. 51-7, Sep 1996. ISSN 0920-1211 (Print)  
 0920-1211 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886661> >.

GUARNIERI, R. et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? **Epilepsy & Behavior**, v. 14, n. 3, p. 529-34, Mar 2009. ISSN 1525-5069 (Electronic)  
 1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186216> >.

GUILLEMINAULT, C.; BROOKS, S. N. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. **Brain**, v. 124, n. Pt 8, p. 1482-91, Aug 2001. ISSN 0006-8950 (Print)  
 0006-8950 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459741> >.

HARRISON, Y.; HORNE, J. Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. **Journal of Sleep Research**, v. 7, n. 2, p. 95-100, 1998. ISSN 09621105  
 13652869. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1365-2869.1998.00104.x/asset/j.1365-2869.1998.00104.x/pdf?v=1&t=j0p99vge&s=748b32c4b7080baa84f8ec2a9c4ff4d3b83c93d7> >.

HARRISON, Y.; HORNE, J. A. Sleep deprivation affects speech. **Sleep**, v. 20, n. 10, p. 871-7, Oct 1997. ISSN 0161-8105 (Print)  
 0161-8105.

\_\_\_\_\_. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. **J Exp Psychol Appl**, v. 6, n. 3, p. 236-49, Sep 2000. ISSN 1076-898X (Print)  
 1076-898X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014055> >.

HART, Y. M. Diagnosis and management of epilepsy. **Medicine**, v. 44, n. 8, p. 488-494, 2016. ISSN 13573039.

HELLER, A. J. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 58, n. 1, p. 44-50, 1995. ISSN 0022-3050 1468-330X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1073267/> >.

HERMANN, B. P. et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, v. 60, n. 1, p. 80-7, Jul 2006. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20872/abstract> >.

HERMANN, B. P. et al. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol**, v. 54, n. 4, p. 369-76, Apr 1997. ISSN 0003-9942 (Print) 0003-9942. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/594502> >.

HERSCOVITCH, J.; BROUGHTON, R. Sensitivity of the stanford sleepiness scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. **Sleep**, v. 4, n. 1, p. 83-91, 1981. ISSN 0161-8105 (Print) 0161-8105.

HODDES, E. et al. Quantification of sleepiness: a new approach. **Psychophysiology**, v. 10, n. 4, p. 431-6, Jul 1973. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4719486> >.

IM, H. J. et al. Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: A questionnaire-based case-control study. **Epilepsy Behav**, v. 57, n. Pt A, p. 55-9, Apr 2016. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921599> >.

JEWETT, M. E. et al. Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. **Sleep**, v. 22, n. 2, p. 171-9, Mar 15 1999. ISSN 0161-8105 (Print) 0161-8105 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201061> >.

KAPLAN, J. et al. The influence of sleep deprivation and oscillating motion on sleepiness, motion sickness, and cognitive and motor performance. **Auton Neurosci**, v. 202, p. 86-96, Jan 2017. ISSN 1872-7484 (Electronic)

1566-0702 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641791>>.

KATARIA, L.; VAUGHN, B. V. Sleep and Epilepsy. **Sleep Med Clin**, v. 11, n. 1, p. 25-38, Mar 2016. ISSN 1556-407x.

KILLGORE, W. D. et al. Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. **Sleep**, v. 32, n. 2, p. 205-16, Feb 2009. ISSN 0161-8105 (Print) 0161-8105 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238808>>.

KIM, H.; YOUNG, T. Subjective daytime sleepiness: dimensions and correlates in the general population. **Sleep**, v. 28, n. 5, p. 625-634, 2005. ISSN 0161-8105\n1550-9109.

LAU, T. et al. Temporal lobe surgery in medically refractory epilepsy: a comparison between populations based on MRI findings. **Seizure**, v. 23, n. 1, p. 20-4, Jan 2014. ISSN 1059-1311. Disponível em: < [http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(13\)00251-3/pdf](http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(13)00251-3/pdf)>.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, USA, 2004. ISBN 0195111214.

MACLEAN, A. et al. The Stanford Sleepiness Scale in a clinic sample: the need for revision. **Sleep Res**, v. 19, p. 249, 1990.

MACLEAN, A. W. et al. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. **Journal of Sleep Research**, v. 1, n. 1, p. 35-39, 1992. ISSN 1365-2869. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00006.x/abstract>>.

MANNI, R.; TERZAGHI, M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. **Epilepsy Res**, v. 90, n. 3, p. 171-7, Aug 2010. ISSN 1872-6844 (Electronic) 0920-1211 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570109>>.

MARQUES, C. M. et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. **Epilepsy & Behavior**, v. 10, n. 3, p. 477-85, May 2007. ISSN 1525-5050 (Print) 1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368105>>.

MATHERN, G. W. et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. **Brain**, v. 118, n. 1, p. 105-118, 1995. ISSN 0006-8950.

MATTSON, R. H.; CRAMER, J. A.; COLLINS, J. F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. **N Engl J Med**, v. 327, n. 11, p. 765-71, Sep 10 1992. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793.

MCCARLEY, R. W.; CHOKROVERTY, S. Neurophysiology of sleep: Basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. **Sleep Disorders Medicine; Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects**, p. 17-36, 1994.

MEDICINE, A. A. O. S. **The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual**. American Acad. of Sleep Medicine, 2005. ISBN 0965722023.

MILEY, A. Å.; KECKLUND, G.; ÅKERSTEDT, T. Comparing two versions of the Karolinska Sleepiness Scale (KSS). **Sleep and biological rhythms**, v. 14, n. 3, p. 257-260, 2016. ISSN 1446-9235.

MIOTTO, E. C. et al. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 3, p. 279-282, 2010. ISSN 1516-4446.

MORAN, M. et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. **Sleep Med**, v. 6, n. 4, p. 347-52, Jul 2005. ISSN 1389-9457 (Print) 1389-9457.

MORTON, A. J. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. **Exp Neurol**, v. 243, p. 34-44, May 2013. ISSN 0014-4886.

MOSER, D. et al. Depressive symptoms predict the quality of sleep in patients with partial epilepsy--A combined retrospective and prospective study. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 104-10, Jun 2015. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982882> >.

MULA, M.; SANDER, J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. **BJPsych Open**, v. 2, n. 4, p. 270-274, Jul 2016. ISSN 2056-4724 (Print) 2056-4724 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27703786> >.

MURILLO-RODRIGUEZ, E. et al. Basic sleep mechanisms: an integrative review. **Cent Nerv Syst Agents Med Chem**, v. 12, n. 1, p. 38-54, Mar 2012. ISSN 1871-5249.



OLIVEIRA, M. D. S.; RIGONI, M. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2010.

OSÓRIO, C. M. et al. Neuropsychological functioning and brain energetics of drug resistant mesial temporal lobe epilepsy patients. **Epilepsy Research**, v. 138, p. 26-31, 2017/12/01/ 2017. ISSN 0920-1211. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121117301341> >.

OYEGBILE, T. O. et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1736-42, May 25 2004. ISSN 0028-3878.

PASSOUANT, P. Historical aspects of sleep and epilepsy. **Epilepsy research. Supplement**, v. 2, p. 19-22, 1991. ISSN 0922-9833.

PAULI, C. et al. Decline in word-finding: The objective cognitive finding most relevant to patients after mesial temporal lobe epilepsy surgery. **Epilepsy & Behavior**, v. 75, p. 218-224, Oct 2017. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867574> >. Acesso em: 2017/09/03.

PAULI, C. et al. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. **Epilepsia**, v. 58, n. 5, p. 755-763, May 2017. ISSN 1528-1167 (Electronic) 0013-9580 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28332703> >.

PAULI, C. et al. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 25, n. 2, p. 208-13, Oct 2012. ISSN 1525-5069 (Electronic) 1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032134> >.

PILCHER, J. J.; HUFFCUTT, A. I. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. **Sleep**, v. 19, n. 4, p. 318-26, May 1996. ISSN 0161-8105 (Print) 0161-8105 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776790> >.

PIPERIDOU, C. et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. **Seizure**, v. 17, n. 7, p. 588-94, Oct 2008. ISSN 1059-1311 (Print) 1059-1311 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396419> >.

PIZZATTO, R. et al. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case-control study. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 1, p. 63-6, Oct 2013. ISSN 1525-5069 (Electronic)

1525-5050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939029>>.

RAO, V.; ROLLINGS, P. Sleep Disturbances Following Traumatic Brain Injury. **Curr Treat Options Neurol**, v. 4, n. 1, p. 77-87, Jan 2002. ISSN 1092-8480 (Print) 1092-8480.

ROEHRHS, T. Daytime sleepiness and alertness. **Principles and practice of sleep medicine**, p. 39-50, 2005.

ROSENTHAL, L.; ROEHRHS, T. A.; ROTH, T. The Sleep-Wake Activity Inventory: a self-report measure of daytime sleepiness. **Biol Psychiatry**, v. 34, n. 11, p. 810-20, Dec 1 1993. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

SALINSKY, M. C.; OKEN, B. S.; BINDER, L. M. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. **Epilepsia**, v. 37, n. 2, p. 181-7, Feb 1996. ISSN 0013-9580 (Print) 0013-9580 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635429>>.

SARKIS, R. A. et al. Sleep-dependent memory consolidation in the epilepsy monitoring unit: A pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 8, p. 2785-90, Aug 2016. ISSN 1872-8952 (Electronic) 1388-2457 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417054>>.

SAUTER, C. et al. Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. **Journal of Sleep Research**, v. 9, n. 3, p. 293-301, Sep 2000. ISSN 0962-1105 (Print) 0962-1105 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11012870>>.

SCARLATELLI-LIMA, A. V. et al. How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and video-EEG with EOG and submental EMG for sleep staging study. **eNeurologicalSci**, v. 4, p. 34-41, 2016. ISSN 24056502. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ensci.2016.06.002>>.

SCHWARTZKROIN, P. A. Hippocampal slices in experimental and human epilepsy. **Adv Neurol**, v. 44, p. 991-1010, 1986. ISSN 0091-3952 (Print) 0091-3952.

SHAHID, A.; SHEN, J.; SHAPIRO, C. M. Measurements of sleepiness and fatigue. **Journal of Psychosomatic Research** v. 69, n. 1, p. 81-9, Jul 2010. ISSN 1879-1360 (Electronic) 0022-3999 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630266>>.

SHARAFKHANEH, A. Contextual factors and perceived self-reported sleepiness: a preliminary report. **Sleep Medicine**, v. 4, n. 4, p. 327-331, 2003. ISSN 13899457.

SHEKLETON, J. A. et al. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. **Neurology**, v. 74, n. 21, p. 1732-8, May 25 2010. ISSN 0028-3878.

SHIMAMURA, A. P.; SQUIRE, L. R. A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**, v. 13, n. 3, p. 464-73, Jul 1987. ISSN 0278-7393 (Print) 0278-7393.

SHORVON, S. D. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1052-7, Jun 2011. ISSN 0013-9580. Disponível em: <  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x/asset/j.1528-1167.2011.03041.x.pdf?v=1&t=j42ykie6&s=6954435234c2d0fe191796be0e7f1981ac24fbb5>>.

SPENCER, S. S. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? **Lancet Neurol**, v. 1, n. 6, p. 375-82, Oct 2002. ISSN 1474-4422 (Print) 1474-4422.

STENUIT, P.; KERKHOFS, M. Effects of sleep restriction on cognition in women. **Biol Psychol**, v. 77, n. 1, p. 81-8, Jan 2008. ISSN 0301-0511 (Print) 0301-0511.

TATUM, W. O. I. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 29, n. 5, p. 356-365, 2012. ISSN 0736-0258. Disponível em: <  
[http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2012/10000/Mesial\\_Temporal\\_Lobe\\_Epilepsy.2.aspx](http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2012/10000/Mesial_Temporal_Lobe_Epilepsy.2.aspx)>.

THOMAS, M. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness II. Effects of 48 and 72 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. **Thalamus & Related Systems**, v. 2, n. 3, p. 199-229, 2003. ISSN 14729288.

THOMAS, M. et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. **Journal of Sleep Research**, v. 9, n. 4, p. 335-52, Dec 2000. ISSN 0962-1105 (Print) 0962-1105 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11123521>>.

THORPY, M. J.; BILLIARD, M. **Sleepiness: causes, consequences and treatment**. Cambridge University Press, 2011. ISBN 1139494201.

THURMAN, D. J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 7, p. 2-26, Sep 2011. ISSN 0013-9580.

TOGEIRO, S. M. G. P.; SMITH, A. K. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, p. 8-15, 2005. ISSN 1516-4446. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462005000500003&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000500003&nrm=iso) >.

VAN GOLDE, E. G.; GUTTER, T.; DE WEERD, A. W. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. **Sleep Medicine Reviews**, v. 15, n. 6, p. 357-68, Dec 2011. ISSN 1532-2955 (Electronic) 1087-0792 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439869> >.

WAGNER, D. D. et al. Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 1, p. 112-22, Jan 2009. ISSN 0028-3932 (Print) 0028-3932. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393208003394> >.

WALKER, M. C.; ERIKSSON, S. H. Epilepsy and sleep disorders. **European Neurological Review**, v. 6, n. 1, p. 60-63, 2011. ISSN 1092-8480. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11940-006-0017-7> >.

WALKER, M. P.; STICKGOLD, R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. **Neuron**, v. 44, n. 1, p. 121-33, Sep 30 2004. ISSN 0896-6273 (Print) 0896-6273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450165> >.

WALZ, R.; LIN, K.; LINHARES, M. As epilepsias. **Quevedo, Editor**, 2010.

WATERS, F.; BUCKS, R. S. Neuropsychological effects of sleep loss: implication for neuropsychologists. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 17, n. 4, p. 571-86, Jul 2011. ISSN 1469-7661 (Electronic) 1355-6177 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554786> >.

WAXMAN, S. G. **Clinical neuroanatomy**. McGraw Hill, 2010. ISBN 0071604006.

WECHSLER, D. **WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale**. Psychological Corporation San Antonio, TX, 1997a.

\_\_\_\_\_. **Wechsler memory scale (WMS-III)**. Psychological Corporation San Antonio, TX, 1997b.

ZAMARIAN, L. et al. Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res Treat**, v. 2011, p. 596174, 2011. ISSN 2090-1348.

ZEMAN, A.; KAPUR, N.; JONES-GOTMAN, M. **Epilepsy and memory**. Oxford University Press, 2012. ISBN 0199580286.

ZHOU, J. Y. et al. The acute effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime sleepiness in patients with partial epilepsy. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 7, p. 956-60, Jul 2012. ISSN 1532-2653 (Electronic) 0967-5868 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595355> >.



## ANEXOS

### ANEXO 1. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD

#### 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 2. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

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, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regulamento 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.

**APROVADO**

**PROCESSO:** 515

**FR:** 293829

**TÍTULO:** Estudo dos parâmetros de sono e epilepsia em um serviço de referência em epilepsia em Santa Catarina

**AUTOR:** Roger Walz, Lacia Sukys Claudino

FLORIANÓPOLIS, 30 de Novembro de 2009 .

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




### ANEXO 3. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS



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

PROCOLO 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	
<p><b>PROJETO DE PESQUISA :</b> “Análise de sonolência diurna e qualidade de sono em pacientes com epilepsia”.</p> <p><b>PARECER:</b> 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 <i>objetivo</i> e a <i>justificativa</i> da pesquisa estão claros.</p> <p><b>Da Ética em Pesquisa</b> 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.</p> <p><b>Parte conclusiva:</b> 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.</p> <p>Diante do exposto, somos de parecer: <b>APROVADO COM RECOMENDAÇÃO.</b></p> <p><b>ORIENTAÇÕES GERAIS:</b> Salientamos a necessidade de encaminhar ao Comitê de Ética em Pesquisa relatórios trimestrais sobre o andamento da pesquisa e, ao término do trabalho, <b>uma cópia impressa e uma em CD com extensão em PDF (Conversor de arquivo Word para PDF)</b> deverá ser disponibilizada a este Comitê.</p> <p>As alterações no protocolo devem ser notificadas imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa para análise e tomada das devidas providências.</p>	
 <b>CARLA PAULI</b> Coordenadora do CEP/HGCR	