Pedro Vicente Ferreira Naves

**PACIENTES CRÍTICOS COM ALTERAÇÃO DA CONSCIÊNCIA:
características clínicas e eletroencefalográficas**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

São Paulo
2020

Pedro Vicente Ferreira Naves

**PACIENTES CRÍTICOS COM ALTERAÇÃO DA CONSCIÊNCIA:
características clínicas e eletroencefalográficas**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luís Otávio Sales
Ferreira Caboclo

São Paulo

2020

N323p

Naves, Pedro Vicente Ferreira

Pacientes críticos com alteração da consciência : características clínicas e eletroencefalográficas / Pedro Vicente Ferreira Naves. -- São Paulo, 2020.
xiv, 43 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Critically ill patients with altered level of consciousness: clinical and electroencephalographic features.*

1. Eletroencefalografia. 2. Convulsões. 3. Continuum Ictal-Interictal (não DeCS).

NLM – WL 150

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Pedro Vicente Ferreira Naves

**PACIENTES CRÍTICOS COM ALTERAÇÃO DA CONSCIÊNCIA:
características clínicas e eletroencefalográficas**

Presidente da banca: Prof. Dr. Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dra. Leticia Maria Santoro Franco Azevedo Soster

Dr. Lecio Figueira Pinto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado

Membros suplentes:

Profa. Dra. Elisa Harumi Kozasa

Dra. Nadia Nader Mangini

Aprovada em: 31/08/2020.

Dedicatória

Dedico esse estudo a todos os pacientes que venham a necessitar de cuidados críticos. Que os resultados desse trabalho possam contribuir para uma melhor compreensão e para um manejo mais adequado desses doentes.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo, pela oportunidade de pesquisa, bem como de aprimoramento e aprendizado, no âmbito da neurofisiologia clínica, em especial no campo da eletroencefalografia em pacientes críticos.

Agradeço a todos os profissionais do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, cuja competência e profissionalismo foram essenciais para a qualidade desse estudo.

Agradeço à minha família, pelo amor e pelo apoio que sempre me deram em toda a minha vida.

Agradeço à Bruna Monsale Russo, pelo amor e pelo companheirismo que foram tão importantes nessa caminhada.

A todos, o meu sincero agradecimento.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas e quadros	x
Lista de abreviaturas	xi
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Crises epilépticas em pacientes críticos	1
1.2 <i>Continuum Ictal-Interictal</i>	3
1.3 Padrões eletroencefalográficos periódicos	3
1.3.1 Descargas periódicas lateralizadas	3
1.3.2 Descargas periódicas independentes bilaterais	5
1.3.3 Descargas periódicas generalizadas	6
1.4 Padrões eletroencefalográficos rítmicos.....	8
1.4.1 Atividade delta rítmica lateralizada	8
1.4.2 Atividade delta rítmica generalizada	9
1.5 Descargas rítmicas potencialmente ictais breves	10
1.6 Ictalidade dos padrões do <i>Continuum Ictal-Interictal</i>	11
1.7 Significado clínico e manejo dos padrões do <i>Continuum Ictal-Interictal</i>	13
1.8 Objetivos.....	15
2 MÉTODOS	16
2.1 Pacientes.....	16
2.1.1 Critérios de inclusão	16
2.1.2 Critérios de exclusão	16
2.2 Coleta de dados	16
2.3 Monitorização com eletroencefalograma contínuo	18
2.4 Análise estatística.....	20
2.5 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	21
3 RESULTADOS	22
3.1 Características gerais	22
3.2 Monitorização eletroencefalográfica	23

3.3 Crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo	23
3.3.1 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	24
3.3.2 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	25
3.3.3 Modelo ajustado para ocorrência de crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	26
3.3.4 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos	26
3.3.5 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos ..	27
3.3.6 Modelo ajustado para ocorrência de crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos ..	28
3.4 Desfecho clínico	29
3.4.1 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico	29
3.4.2 Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico	30
3.4.3 Modelo ajustado para associação com desfecho clínico	31
4 DISCUSSÃO	33
4.1 Crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo	33
4.2 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo	33
4.3 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo	34
4.4 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico	36
4.5 Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico	37
5 CONCLUSÕES	39
6 REFERÊNCIAS	40
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Exemplo de descargas periódicas lateralizadas	4
Figura 2. Exemplo de descargas periódicas independentes bilaterais	6
Figura 3. Exemplo de descargas periódicas generalizadas	8
Figura 4. Exemplo de atividade delta rítmica lateralizada	9
Figura 5. Exemplo de atividade delta rítmica generalizada	10
Figura 6. Exemplo de descargas rítmicas potencialmente ictais breves	11
Figura 7. Exemplo de crise epiléptica eletrográfica	12
Figura 8. <i>Continuum Ictal-Interictal</i>	13

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Características gerais das internações	22
Tabela 2. Características gerais das monitorizações	23
Tabela 3. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	24
Tabela 4. Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	25
Tabela 5. Modelo ajustado para ocorrência de crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral	26
Tabela 6. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos	27
Tabela 7. Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos ..	28
Tabela 8. Modelo ajustado para ocorrência de crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos ..	29
Tabela 9. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico	30
Tabela 10. Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico	31
Tabela 11. Modelo ajustado para associação com desfecho clínico	32
Quadro 1. Terminologia padronizada de eletroencefalograma em pacientes críticos da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica, versão 2012	4
Quadro 2. Critério de Young modificado	19
Quadro 3. Critérios de Consenso de <i>Status Epilepticus</i> Não Convulsivo de Salzburg ..	20

Lista de abreviaturas

ACNS	Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (<i>American Clinical Neurophysiology Society</i>)
AVC	Acidente vascular cerebral
BIPDs	Descargas periódicas independentes bilaterais (<i>Bilateral independent periodic discharges</i>)
BIRDs	Descargas rítmicas potencialmente ictais breves (<i>Brief potentially ictal rhythmic discharges</i>)
CII	<i>Continuum Ictal-Interictal</i>
DAIV	Droga anestésica geral intravenosa
DEIs	Descargas epileptiformes interictais
DEs	Descargas epileptiformes
EEG	Eletroneurograma
EEGc	Eletroneurograma contínuo
FAE	Fármaco antiepiléptico
FIRDA	Atividade delta rítmica intermitente frontal (<i>Frontal intermittent rhythmic delta activity</i>)
GOS	Escala de Desfecho de Glasgow (<i>Glasgow Outcome Scale</i>)
GPDs	Descargas periódicas generalizadas (<i>Generalized periodic discharges</i>)
GPEDs	Descargas epileptiformes generalizadas periódicas (<i>Generalized periodic epileptiform discharges</i>)
GRDA	Atividade delta rítmica generalizada (<i>Generalized rhythmic delta activity</i>)
IC	Intervalo de confiança
LPDs	Descargas periódicas lateralizadas (<i>Lateralized periodic discharges</i>)
LPDs+F	Descargas periódicas lateralizadas com atividade rápida superposta (<i>Lateralized periodic discharges plus superimposed fast activity</i>)
LRDA	Atividade delta rítmica lateralizada (<i>Lateralized rhythmic delta activity</i>)
OR	<i>Odds ratio</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (<i>Positron emission tomography</i>)
PLEDs	Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (<i>Periodic lateralized epileptiform discharges</i>)

PLIDDs	Descargas difusas periódicas de intervalo longo (<i>Periodic long interval diffuse discharges</i>)
PSIDDs	Descargas difusas periódicas de intervalo curto (<i>Periodic short interval diffuse discharges</i>)
RM	Ressonância magnética
SBNC	Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica
SE	<i>Status epilepticus</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (<i>Single photon emission computed tomography</i>)
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TICS	<i>Telephone Interview for Cognitive Status</i>
Vídeo-EEG	Vídeo-eletroencefalograma
VM	Ventilação mecânica

Resumo

Introdução: Crises epilépticas são frequentes em pacientes críticos com alteração da consciência e são associadas a um pior desfecho. Adicionalmente, várias outras anormalidades eletroencefalográficas cujo significado clínico ainda não é completamente compreendido podem também ser observadas nesses pacientes.

Objetivos: Caracterizar os aspectos clínicos e eletroencefalográficos associados com o risco de crises epilépticas e com o desfecho clínico em pacientes críticos com alteração da consciência monitorizados com eletroencefalograma contínuo. **Métodos:**

Foram analisadas, retrospectivamente, as variáveis associadas com crises na monitorização, primeiramente na população geral de 156 pacientes e, posteriormente, no subgrupo sem crises nos primeiros 30 minutos de registro. Foram investigadas, ainda, as variáveis associadas com o desfecho clínico ao final da internação.

Resultados: Crises epilépticas foram observadas em 19,2% das monitorizações, 50% dessas com crise nos primeiros 30 minutos. Na análise não ajustada, epilepsia, crise epiléptica aguda antes da monitorização, descargas epileptiformes interictais, descargas periódicas lateralizadas e descargas rítmicas potencialmente ictais breves foram associadas com maior incidência de crises, enquanto coma e descargas periódicas generalizadas com menor incidência de crises na monitorização. Na análise ajustada, crise aguda antes da monitorização (OR 5,67) e descargas epileptiformes interictais (OR 7,5) mantiveram as associações. Após a exclusão das monitorizações com crise no início do registro, crise aguda antes da monitorização, descargas epileptiformes interictais, descargas periódicas lateralizadas e descargas rítmicas potencialmente ictais breves foram associadas com maior risco de crises. A presença de descargas epileptiformes interictais ou descargas periódicas lateralizadas nos primeiros 30 minutos foi associada com uma chance 4,14 vezes maior de crise ao longo da monitorização. No modelo ajustado, crise aguda antes do registro (OR 7,29) e descargas periódicas lateralizadas (OR 5,38) mantiveram associação com crises na monitorização, e descargas epileptiformes interictais apresentaram uma tendência para uma associação com maior risco de crise ($p=0,052$). Duração da internação, coma, ventilação mecânica, lesão estrutural aguda na neuroimagem, etiologia da alteração de consciência estrutural e descargas periódicas lateralizadas foram associados com um desfecho clínico desfavorável, enquanto epilepsia com um melhor desfecho. No modelo

ajustado, descargas periódicas lateralizadas (OR 3,88) foram associadas com um pior desfecho, enquanto etiologia da alteração de consciência não estrutural teve chance 81% menor de desfecho desfavorável, em relação à etiologia estrutural. **Conclusões:** Crise epiléptica aguda antes da monitorização, descargas epileptiformes interictais, descargas periódicas lateralizadas e descargas rítmicas potencialmente ictais breves são consistentemente associadas com crises na monitorização. Etiologia da alteração de consciência e descargas periódicas lateralizadas são independentemente relacionadas com o desfecho clínico.

Descritores: Eletroencefalografia; Convulsões; Continuum Ictal-Interictal (não DeCS)

1 INTRODUÇÃO

Pacientes críticos frequentemente apresentam alterações da consciência, desde redução mínima do nível de alerta ou confusão mental, até estados de maior gravidade, com estupor ou coma. Essas alterações podem resultar de diferentes causas, como acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo crânio-encefálico (TCE), tumores, sepse, alterações metabólicas, encefalites e crises epiléticas, incluindo estado de mal epilético ou *status epilepticus* (SE).

1.1 Crises epiléticas em pacientes críticos

Crises epiléticas são frequentes em pacientes críticos.⁽¹⁻³⁾ A investigação desses pacientes com eletroencefalograma contínuo (EEGc) demonstra uma incidência de crises de aproximadamente 10% a 30%,⁽²⁻⁵⁾ com a maioria das crises não apresentando sinais motores proeminentes (crises não-convulsivas),^(2,5,6) sendo diagnosticadas de forma precisa somente pela monitorização eletroencefalográfica.

Adicionalmente ao papel da atividade epilética como causa ou contribuinte da alteração da consciência, vários estudos demonstraram associação de crises epiléticas — incluindo crises não-convulsivas — ou SE com pior desfecho clínico, mesmo após ajuste com outros fatores relacionados ao prognóstico.⁽⁵⁻⁸⁾

Embora tal associação possa simplesmente refletir o papel das crises como biomarcadores da gravidade do insulto cerebral, o aumento do risco e da magnitude de morbidade diretamente relacionado à duração da atividade epilética, controlando-se para a gravidade do dano neurológico e para outros fatores prognósticos, como evidenciado em certos estudos, aumenta a possibilidade de dano cerebral adicional e de alterações de redes neurais secundários a crises epiléticas, em um contexto de maior susceptibilidade cerebral.^(5,7,8)

Payne et al.,⁽⁷⁾ avaliando prospectivamente 259 lactentes e crianças em estado crítico monitorizadas com EEGc, demonstraram uma associação da probabilidade e da magnitude de declínio neurológico ao final da internação com o aumento da carga de crise (medida pela porcentagem de uma hora de monitorização ocupada por crises eletrográficas), observando-se, para cada aumento de 1% na carga

de crise máxima, uma razão de chance de declínio neurológico de 1,13, mesmo após o controle para o diagnóstico e a gravidade da doença. Os autores observaram, ainda, um limiar de carga de crise de 20% (12 minutos/hora), acima do qual a chance de declínio neurológico cresceu bruscamente e a probabilidade de um declínio neurológico mais grave foi aumentada.

No estudo de De Marchis et al.,⁽⁵⁾ com pacientes adultos monitorizados com EEGc após hemorragia subaracnóide espontânea, um desfecho funcional desfavorável aos 3 meses foi mais frequentemente observado em pacientes com crise eletrográfica (*odds ratio* [OR] 3,67; intervalo de confiança [IC] 95% 1,34 – 10,1; $p=0,01$), mesmo após ajuste para outros fatores de risco. Tal associação apresentou magnitude ainda maior para os pacientes com SE não-convulsivo (eletrograficamente definido como crises contínuas com duração ≥ 5 minutos) (OR 4,84; IC 95% 1,53 – 15,26; $p=0,007$) e também foi relacionada à carga de crise (definida como o total do tempo de registro de crise durante a monitorização, em horas) (OR 1,10; IC 95% 1,01 – 1,21; $p=0,04$). Embora a presença de pelo menos uma crise durante o EEGc não tenha sido associada com o desfecho cognitivo aos 3 meses, a carga de crise manteve associação com uma pior evolução após ajuste para preditores de desfecho cognitivo, com diminuição média de 0,19 pontos na *Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS) para cada hora de crise no EEGc (coeficiente ajustado - 0,19; IC 95% -0,33 a -0,05; $p=0,01$).

Em um estudo que avaliou desfechos em longo prazo de lactentes e crianças monitorizadas com EEGc, enquanto crises eletrográficas não foram associadas a piores desfechos, SE eletrográfico — definido, nesse estudo, como uma crise contínua com duração ≥ 30 minutos ou uma série de crises recorrentes e independentes totalizando >30 minutos em 1 hora de monitorização — foi associado a um desfecho global desfavorável, a menor qualidade de vida relacionada à saúde e ao risco do desenvolvimento de epilepsia, após controle para atividade de base eletroencefalográfica, categoria de insulto neurológico agudo e idade.⁽⁸⁾

Conquanto estudos adicionais sejam necessários para estabelecer a existência e as características de uma relação causal e, principalmente, para demonstrar se o tratamento das crises pode contribuir para um melhor desfecho clínico, a possibilidade de dano neurológico adicional secundário à atividade epilética aumenta a importância de detecção precoce e de investigação de fatores de risco de crises epiléticas em pacientes críticos.

1.2 *Continuum Ictal-Interictal*

Estudos com monitorização com EEGc de pacientes críticos possibilitou a identificação de um estado fisiopatológico dinâmico e instável, associado a epileptogenicidade aumentada, caracterizado por padrões eletroencefalográficos que nem preenchem critério para crises epiléticas, nem são puramente interictais.^(9,10) Tal estado, denominado *Continuum Ictal-Interictal* (CII), compreende, principalmente, padrões eletroencefalográficos periódicos e rítmicos, distribuídos dentro de um espectro contínuo entre os extremos de padrões claramente interictais, de um lado, e padrões que caracterizam crises ou SE, do outro.^(9,10)

1.3 Padrões eletroencefalográficos periódicos

1.3.1 Descargas periódicas lateralizadas

Descargas periódicas lateralizadas (LPDs – *lateralized periodic discharges*) (Figura 1), denominadas anteriormente descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs – *periodic lateralized epileptiform discharges*) por Chatrian et al.⁽¹¹⁾ e renomeadas no atual sistema de terminologia da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica (ACNS – *American Clinical Neurophysiology Society*)⁽¹²⁾ (Quadro 1), constitui o padrão periódico mais frequentemente encontrado em pacientes críticos. Etiologicamente, LPDs são predominantemente relacionadas a lesões focais agudas do sistema nervoso central (SNC). A causa mais comum é AVC isquêmico, mas diversas outras etiologias podem ser encontradas, como encefalites infecciosas, tumor do SNC, hemorragia intraparenquimatosa, encefalopatia hipóxico-isquêmica, TCE, hemorragia subaracnóide, esclerose múltipla e doença de Creutzfeldt-Jacob.^(13,14) Menos frequentemente, LPDs já foram observados no contexto de distúrbios metabólicos (ex.: hiponatremia, hiperglicemia) ou de intoxicações (ex.: álcool, aminofilina), mesmo na ausência de evidências radiológicas de lesões cerebrais focais.^(13,14) A associação de LPDs com risco aumentado de crises epiléticas, convulsivas e não-convulsivas, já foi evidenciada por vários autores.^(2,3,11,13,15-18) Em estudos com EEGc em pacientes críticos, LPDs foram registradas em

aproximadamente 11% a 16% dos pacientes, globalmente, e em 27% a 40% daqueles que apresentaram crises durante a monitorização.^(2,3,18)

Descargas com morfologia de onda aguda, periódicas, a 1,5Hz, com máxima eletronegatividade na região temporal média esquerda, caracterizando padrão de LPDs.

Figura 1. Exemplo de descargas periódicas lateralizadas

Quadro 1. Terminologia padronizada de eletroencefalograma em pacientes críticos da Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica, versão 2012

Padrões periódicos ou rítmicos

→ Todos os termos consistem do termo principal 1 seguido do 2, com modificadores acrescentados quando apropriado.

• Termo Principal 1: G, L, BI, ou Mf

G: Generalizado (*generalized*) (para esse propósito, o termo “generalizado” se refere a qualquer padrão bilateral, síncrono e simétrico, mesmo se ele tiver um campo restrito [ex.: bifrontal]).

L: Lateralizado (*lateralized*) (inclui unilateral e bilateral síncrono, mas assimétrico; inclui padrões focal, regional e hemisférico).

BI: Bilateral independente (*bilateral independent*) (refere-se à presença de 2 padrões lateralizados independentes [assíncronos], 1 em cada hemisfério).

Mf: Multifocal (*multifocal*) (refere-se à presença de pelo menos 3 padrões lateralizados independentes, com pelo menos 1 em cada hemisfério).

continua...

...continuação

• **Termo Principal 2: PDs, RDA ou SW**

PDs: Descargas periódicas (*periodic discharges*).

RDA: Atividade delta rítmica (*rhythmic delta activity*).

SW: Espícula-onda ou onda aguda-onda lenta (*spike-and-wave* ou *sharp-and-wave*).

Modificadores

1. Prevalência; 2. Duração; 3. Frequência; 4. Número de fases; 5. Agudeza; 6. Amplitude; 7. Polaridade; 8. SI (*Stimulus-Induced* – induzido por estímulos); 9. Em evolução OU Flutuante; 10. *Plus* (+) (“+F”: *superimposed fast activity* – atividade rápida superposta; “+R”: *superimposed rhythmic or quasi-rhythmic delta activity* – atividade delta rítmica ou quase-rítmica superposta; “+S”: *superimposed sharp waves or spikes, or sharply contoured* – onda agudas ou espículas superpostas, ou com morfologia agudizada).

Modificadores menores

1. Quase -; 2. Início súbito OU início gradual; 3. Morfologia “trifásica”; 4. Atraso (*lag*) ântero-posterior ou atraso (*lag*) pósterio-anterior

O quadro apresenta parte do atual sistema de terminologia.

Fonte: Traduzido e adaptado de Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol 2013;30(1):1-27.⁽¹²⁾

1.3.2 Descargas periódicas independentes bilaterais

Menos frequentemente, descargas periódicas podem ser observadas de forma independente (assíncrona) em ambos os hemisférios cerebrais, caracterizando o padrão eletroencefalográfico denominado descargas periódicas independentes bilaterais (BIPDs – *bilateral independent periodic discharges*) (Figura 2).⁽¹²⁾ As BIPDs são também associadas a risco aumentado de crises epilépticas^(19,20) e são predominantemente relacionadas a insultos cerebrais agudos bilaterais ou difusos.⁽²⁰⁾ Entre as principais etiologias estão AVC, infecção do SNC e encefalopatia hipóxico-isquêmica.^(19,20) Em estudos com monitorização com EEGc, BIPDs foram observadas em 0,9% a 3,5% dos pacientes, e essa baixa incidência pode ter diminuído o poder em detectar uma associação estatisticamente significativa entre esse padrão e a ocorrência de crises eletrográficas, em muitos desses estudos.^(2,3,15) No estudo retrospectivo multicêntrico caso-controle de Osman et al.,⁽²⁰⁾ 85 pacientes com BIPDs foram comparados a pacientes sem padrões periódicos ou rítmicos e a pacientes com LPDs. Os pacientes com BIPDs apresentaram crises eletrográficas e SE durante a

monitorização com EEGc em incidência aumentada, quando comparados aos pacientes sem padrões periódicos ou rítmicos (45% x 8%; $p<0,0001$ e 22% x 4%; $p=0,0002$, respectivamente), e em incidência similar, quando comparados ao grupo com LPDs (52% crises; $p=0,36$ e 27% SE; $p=0,48$). A associação com lesão cerebral aguda bilateral ou difusa foi maior no grupo com BIPDs, em relação tanto ao grupo sem padrões periódicos ou rítmicos, quanto ao grupo com LPDs (70% x 37% x 35%; $p<0,0001$, para ambas as comparações).

Descargas periódicas ocorrendo de forma assíncrona bilateralmente, a aproximadamente 1,5Hz à esquerda e 0,5Hz à direita, caracterizando padrão de BIPDs.

Figura 2. Exemplo de descargas periódicas independentes bilaterais

1.3.3 Descargas periódicas generalizadas

Descargas periódicas com distribuição bilateral, síncrona e simétrica, caracterizando descargas periódicas generalizadas (GPDs – *generalized periodic discharges*) (Figura 3),⁽¹²⁾ são principalmente encontradas em um contexto de encefalopatia difusa e podem ser observadas com diferentes causas, como encefalopatia hipóxico-isquêmica, encefalopatia tóxico-metabólica, sepse, infecções do

SNC, AVC, TCE e na hipotermia induzida para procedimentos cirúrgicos.⁽²¹⁾ Bhatt et al.⁽²²⁾ observaram o aparecimento de GPDs após a retirada da anestesia com propofol ou pentobarbital em pacientes anteriormente sem esse padrão no EEGc, sem outras etiologias evidentes, com resolução espontânea das GPDs em todos os casos. Previamente, GPDs eram divididas em duas categorias: descargas difusas periódicas de intervalo curto (PSIDDs – *periodic short interval diffuse discharges*), com intervalo entre descargas de 0,5 a 4 segundos, encontradas na doença de Creutzfeldt-Jakob e em diversas outras etiologias, compreendendo a maioria dos casos de GPDs, e descargas difusas periódicas de intervalo longo (PLIDDs – *periodic long interval diffuse discharges*), com intervalo entre descargas de 4 a 30 segundos, menos frequentes, características da panencefalite esclerosante subaguda, podendo ser observadas, também, após anóxia e em intoxicação por quetamina ou barbitúricos.⁽²³⁾ As GPDs eram, ainda, frequentemente categorizadas em “ondas trifásicas” (GPDs com morfologia trifásica), classicamente associadas com encefalopatias metabólicas, e descargas epileptiformes generalizadas periódicas (GPEDs – *generalized periodic epileptiform discharges*).⁽²³⁾ As GPDs podem ser associadas, assim, a uma ampla variedade de etiologias, apresentando incidência intermediária entre os padrões periódicos, sendo descritas em 5% a 13% dos pacientes críticos monitorizados com EEGc.^(2,3,15,18) A sua epileptogenicidade, no entanto, é menos bem definida. Jette et al.⁽¹⁵⁾ e Struck et al.⁽³⁾ não encontraram associação de GPDs com crises eletrográficas. No estudo caso-controle com 200 pacientes com GPDs de Foreman et al.,⁽²⁴⁾ embora GPDs não tenham sido associadas com crises convulsivas, crises não-convulsivas foram observadas em incidência maior no grupo com GPDs, comparado ao grupo controle (26,5% x 7,5%; $p < 0,001$). Nos estudos de Claassen et al.⁽²⁾ e Newey et al.,⁽¹⁸⁾ GPDs sem morfologia trifásica foram associadas a maior incidência de crises durante o EEGc, enquanto GPDs com morfologia trifásica não.

Descargas com morfologia trifásica, com distribuição bilateral, síncrona e simétrica, a aproximadamente 1Hz, caracterizando padrão de GPDs.

Figura 3. Exemplo de descargas periódicas generalizadas

1.4 Padrões eletroencefalográficos rítmicos

Os padrões rítmicos com frequência $\leq 4\text{Hz}$, observados em pacientes críticos, são categorizados em padrões lateralizados, denominados atividade delta rítmica lateralizada (LRDA – *lateralized rhythmic delta activity*) (Figura 4), e padrões generalizados, denominados atividade delta rítmica generalizada (GRDA – *generalized rhythmic delta activity*) (Figura 5).⁽¹²⁾

1.4.1 Atividade delta rítmica lateralizada

Descrita mais recentemente, LRDA foi observada em 4,7% a 7,3% dos pacientes críticos,^(3,16) sendo relacionada a vários tipos de lesões cerebrais, principalmente AVC.⁽¹⁶⁾ A LRDA está associada a risco aumentado de crises epiléticas. No estudo de Gaspard et al.,⁽¹⁶⁾ os pacientes com LRDA apresentaram incidência de crises semelhante aos pacientes com LPDs, e significativamente maior

do que nos grupos com alentecimento focal não-rítmico e controle; após análise multivariada, LRDA e LPDs foram independentemente associadas à ocorrência de crises. Struck et al.⁽³⁾ observaram maior incidência de LRDA no grupo que apresentou crises durante a monitorização com EEGc (11% x 6%; $p=0,049$), embora em menor proporção do que LPDs (27% x 10%; $p<0,001$).

Atividade rítmica a aproximadamente 1,5Hz, de projeção na região frontotemporal direita, caracterizando padrão de LRDA.

Figura 4. Exemplo de atividade delta rítmica lateralizada

1.4.2 Atividade delta rítmica generalizada

A GRDA registrada em pacientes críticos corresponde, principalmente, ao padrão anteriormente conhecido como atividade delta rítmica intermitente frontal (FIRDA – *frontal intermittent rhythmic delta activity*), relacionado a encefalopatias de etiologias diversas, incluindo encefalopatia metabólica, edema cerebral, AVC, tumores da fossa posterior e do terceiro ventrículo, doença de Creutzfeld-Jakob e tumores corticais, não estando associado com a localização específica das lesões cerebrais.^(25,26) O padrão GRDA foi observado em 7% a 8% dos

pacientes críticos monitorizados com EEGc^(2,3) e não foi associado com crises epiléticas.^(2,3,17)

Atividade rítmica generalizada a aproximadamente 1,5Hz, predominante frontal, caracterizando padrão de GRDA.

Figura 5. Exemplo de atividade delta rítmica generalizada

1.5 Descargas rítmicas potencialmente ictais breves

Outro padrão eletroencefalográfico encontrado em pacientes críticos, altamente associado com risco aumentado de crises epiléticas, é denominado descargas rítmicas potencialmente ictais breves (BIRDs – *brief potentially ictal rhythmic discharges*) (Figura 6), sendo caracterizado por padrões rítmicos com aparência ictal e duração <10 segundos. Em estudos com EEGc, BIRDs foi descrito em 1% a 2% dos pacientes, com incidência de crises durante a monitorização em 75% a 78% desses.^(3,27) No estudo de Yoo et al.,⁽²⁷⁾ BIRDs foram definidas como atividade rítmica lateralizada com frequência >4Hz e duração <10 segundos, com ou sem evolução, e foram, assim como LPDs, independentemente associadas a risco aumentado de crises epiléticas durante o EEGc. Nesse estudo, diferentemente das LPDs, que persistiram

após a cessação das crises em 94%, BIRDs desapareceram em todos os pacientes após o controle das crises.

Descargas rítmicas a 7Hz, de projeção predominante na região temporal anterior direita, com duração de 7 segundos, caracterizando padrão de BIRDs.

Figura 6. Exemplo de descargas rítmicas potencialmente ictais breves

1.6 Ictalidade dos padrões do *Continuum Ictal-Interictal*

Um aspecto importante e menos definido relacionado aos padrões do CII é a ictalidade, ou seja, o potencial de não apenas aumentarem o risco de ocorrência de crises, mas de representarem atividade ictal (crise epiléptica ou SE) *per se*. Padrão LPDs claramente ictal, temporalmente relacionado a manifestações clínicas evidentes, é descrito. A manifestação clínica mais comumente associada é focal motora, mas crises com manifestações puramente sensoriais e crises focais disceptivas também foram relatadas.^(28,29) Dono et al.⁽³⁰⁾ descreveram um caso de SE clinicamente manifestado por afasia e sintomas relacionados ao envolvimento insular, eletrograficamente caracterizado por complexos de espícula-onda periódicos contínuos de projeção na região médio-temporal esquerda, a 1,5 - 2Hz, superpostos

por atividade rápida (LPDs+F – *lateralized periodic discharges plus superimposed fast activity*). O paciente recebeu um bolus de 10mg de Lorazepam, com normalização completa das anormalidades eletroencefalográficas e resolução de todos os sintomas neurológicos, incluindo a afasia, dentro de 30 minutos; uma imagem de ressonância magnética (RM) cerebral revelou uma lesão neoplásica envolvendo a região temporo-insular esquerda.

Contudo, apesar da utilização de critérios bem definidos para crises eletrográficas^(1,23) (Quadro 2 e Figura 7) e SE não-convulsivo⁽³¹⁾ (Quadro 3), muitos padrões eletroencefalográficos observados em pacientes críticos com alteração da consciência permanecem duvidosos em relação ao potencial ictal e ao risco de lesão cerebral adicional.

Atividade ictal de início na região temporo-parieto-occipital esquerda (A), evoluindo em frequência, distribuição e morfologia (B, C), com término abrupto após 28 segundos (D).

Figura 7. Exemplo de crise epiléptica eletrográfica

1.7 Significado clínico e manejo dos padrões do *Continuum Ictal-Interictal*

Enquanto GRDA e descargas epileptiformes interictais (DEIs) (não-periódicas e não-ritmadas) são consideradas dentro do grupo de padrões interictais, os diversos padrões eletroencefalográficos que pertencem ao CII possuem posições relativas distintas ao longo do espectro de epileptogenicidade e ictalidade, com GPDs posicionadas relativamente mais próximas do extremo interictal e os padrões LRDA, BIPDs/LPDs e BIRDs progressivamente mais próximos do extremo ictal do CII, com BIRDs perto dos padrões definidamente ictais (crises e SE) (Figura 8).^(9,32,33)

Figura 8. *Continuum Ictal-Interictal*

Na definição dessas anormalidades eletroencefalográficas, modificadores, como a frequência, a associação com um “*plus (+)*” (característica adicional que torna o padrão mais parecido com ictal) e a prevalência (Quadro 1),⁽¹²⁾ são aspectos que podem alterar a posição do padrão ao longo do CII e, conseqüentemente, o seu significado clínico. Rodriguez Ruiz et al.,⁽¹⁷⁾ em um estudo multicêntrico com 5.742 monitorizações com EEGc em pacientes adultos críticos, analisaram a relação de diferentes características dos padrões periódicos e rítmicos com a epileptogenicidade. Nesse estudo, tanto LPDs quanto LRDA foram associadas a risco aumentado de crises na ausência de um modificador *plus (+)*, com associação ainda maior na presença deste. Por outro lado, enquanto GPDs com *plus (+)* apresentaram maior risco de crises durante a monitorização, GPDs sem *plus (+)*, não. As BIPDs com *plus (+)* demonstraram uma tendência de associação com crises e GRDA não foi relacionada com crises, independentemente da presença de *plus (+)*. A frequência do padrão foi outro modificador que influenciou essa associação. O padrão LPDs foi o único associado com crises em qualquer faixa de frequência, apresentando

maior associação com frequências maiores. Os padrões LRDA e GPDs só foram associados com crises quando com frequências $\geq 1,5\text{Hz}$, e GRDA não apresentou maior risco de crise, em qualquer faixa de frequência. A análise do efeito da frequência não foi possível para as BIPDs, em função do tamanho da amostra. A prevalência do padrão também influenciou o risco de crises para LPDs e GPDs, observando-se aumento significativo na incidência de crises com o aumento da prevalência, para ambos os padrões. No estudo de Witsch et al.,⁽³⁴⁾ a frequência das descargas periódicas foi relacionada com a oxigenação tecidual cerebral (PbtO_2), sugerindo hipóxia tecidual com frequências $\geq 2\text{Hz}$, similar ao que é observado com crises epiléticas. Em um estudo recente com 152 paciente críticos monitorizados com EEGc após TCE moderado a grave, padrões do CII considerados graves — GPDs $\geq 1,5\text{Hz}$, LRDA $\geq 1,5\text{Hz}$, LPDs com qualquer frequência e crises eletrográficas — foram associados à gravidade do insulto cerebral, embora não ao desfecho funcional.⁽³⁵⁾

Assim, uma questão crucial é se e como tratar os pacientes que apresentam padrões eletroencefalográficos que pertencem ao CII. A associação de determinado padrão com risco aumentado de crises epiléticas justificaria a recomendação de se iniciar um fármaco antiepilético (FAE) profilaticamente, o que teria maior indicação na presença de LRDA, BIPDs, LPDs ou BIRDs. A caracterização de um padrão eletroencefalográfico como ictal poderia indicar um tratamento medicamentoso mais agressivo, devido à possibilidade de dano cerebral associado; por outro lado, fármacos adicionais poderiam expor o paciente a maiores efeitos colaterais relacionados ao tratamento.

Nesse contexto, a monitorização com EEGc apresenta um papel primordial no registro da evolução desses padrões e na detecção de crises eletrográficas.

Adicionalmente, apesar da menor disponibilidade e dos custos associados, estudos de neuroimagem funcional observando padrões do CII relacionados a alterações tipicamente encontradas em crises epiléticas eletroclínicas definidas, como LPDs temporal e localmente associados a hipermetabolismo cerebral regional em exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET – *positron emission tomography*)⁽³⁶⁾ e a aumento da perfusão sanguínea cerebral regional em imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT – *single photon emission computed tomography*),⁽³⁷⁾ possibilitaram um papel de exames de imagem no

manejo clínico de pacientes críticos com padrões rítmicos e periódicos de natureza ictal indeterminada e de difícil avaliação.^(33,38)

No entanto, a despeito do crescente corpo de estudos em monitorização com EEGc em pacientes críticos nos últimos anos, o significado clínico independente do insulto cerebral agudo, a fisiopatologia, a epileptogenicidade e a ictalidade dos padrões do CII carecem de maiores evidências que esclareçam a verdadeira natureza dessas anormalidades e que delineiem o manejo clínico mais apropriado para esses pacientes.

A investigação da epileptogenicidade e do significado clínico relacionados às anormalidades eletroencefalográficas encontradas em pacientes críticos com alteração da consciência contribuirá para uma melhor caracterização do risco de crises epiléticas e das variáveis associadas com o prognóstico nesses pacientes.

1.8 Objetivos

1. Descrever os diferentes padrões eletroencefalográficos observados na monitorização com eletroencefalograma contínuo de pacientes críticos com alteração da consciência;

2. Avaliar a associação de aspectos clínicos e eletroencefalográficos com o risco de crises epiléticas durante a monitorização com eletroencefalograma contínuo em pacientes críticos com alteração da consciência;

3. Analisar a relação de aspectos clínicos e eletroencefalográficos com o desfecho clínico em pacientes críticos com alteração da consciência.

2 MÉTODOS

Estudo retrospectivo, realizado em centro único e baseado na análise de prontuários médicos e registros eletroencefalográficos.

2.1 Pacientes

2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos retrospectivamente todos os pacientes com idade ≥ 18 anos, internados consecutivamente nas unidades de terapia intensiva e semi-intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, que foram avaliados por monitorização com EEGc por ≥ 20 horas no período de janeiro de 2017 a setembro de 2018 e que apresentavam alteração de consciência no início da monitorização. Pacientes em internações distintas foram considerados pacientes distintos.

Pacientes com mais de uma monitorização com EEGc durante a internação: foi incluída somente a primeira monitorização com duração ≥ 20 horas.

2.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de encefalopatia epiléptica;
- Pacientes com déficit neurológico crônico, mas sem alteração de consciência em relação ao estado neurológico basal.

2.2 Coleta de dados

Os seguintes dados foram coletados, retrospectivamente, do prontuário:

1. Idade (anos);
2. Gênero;
3. Duração da internação hospitalar (dias);

4. Diagnósticos prévios, incluindo antecedente de epilepsia;

5. Estado de consciência no início do EEGc, categorizado em:

- Alerta;
- Letárgico/Confuso (abertura ocular/resposta verbal ao chamado e/ou confuso/desorientado);
- Torporoso (abertura ocular/reposta verbal somente ao estímulo doloroso);
- Coma (sem abertura ocular/resposta verbal ao estímulo doloroso e sem obedecer a comandos) (inclui pacientes em coma induzido).

O estado de consciência no início do EEGc foi posteriormente dicotomizado em coma: Sim/Não.

6. Etiologia principal da alteração de consciência no início do EEGc, categorizada em:

- Epiléptica (crises epilépticas/SE);
- Estrutural (ex.: AVC, TCE, encefalite autoimune, infecção do SNC, tumor do SNC, encefalopatia hipóxico-isquêmica);
- Não-estrutural (ex.: sepse, encefalopatia metabólica, intoxicação exógena, sedação farmacológica, estado pós-ictal);
- Indeterminada.

7. Uso de droga anestésica geral intravenosa (DAIV) contínua durante o EEGc (propofol, midazolam ou tiopental), com documentação do início e do fim da DAIV;

8. Uso de FAE durante o EEGc;

9. Uso e duração (dias) de ventilação mecânica (VM) durante o EEGc;

10. Laudos dos exames de imagem cerebral — tomografia computadorizada (TC), RM — mais próximos do início do EEGc, categorizados em:

- Normal;
- Lesão estrutural aguda;
- Lesão estrutural crônica.

Os laudos dos exames de imagem cerebral com lesão estrutural aguda e crônica foram categorizados em lesão estrutural aguda.

Os laudos dos exames de imagem cerebral foram posteriormente dicotomizados em lesão estrutural aguda: Sim/Não.

11. Ocorrência de crise epiléptica aguda na internação antes do início do EEGc (crise eletrográfica registrada em exame anterior e/ou crise clínica consistente testemunhada);

12. Desfecho clínico ao final da internação, classificado nas seguintes categorias da Escala de Desfecho de Glasgow (GOS – *Glasgow Outcome Scale*):

- 1) Óbito;
- 2) Estado vegetativo persistente/estado minimamente consciente;
- 3) Incapacidade grave;
- 4) Incapacidade moderada;
- 5) Boa recuperação.

As categorias da GOS foram posteriormente dicotomizadas em desfecho clínico desfavorável (GOS 1 a 3) e favorável (GOS 4 e 5).

2.3 Monitorização com eletroencefalograma contínuo

As monitorizações com EEGc foram registradas por aparelho de vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) digital Nihon Kohden®, com 32 canais e taxa de amostragem de 200Hz, utilizando-se o Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos. Os exames foram todos iniciados e finalizados por solicitação da equipe médica assistente do paciente.

Todas as monitorizações com EEGc foram revisadas, página por página, por um neurofisiologista clínico com certificação pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC) (Pedro Vicente Ferreira Naves). Em caso de dúvidas ou discordâncias entre a revisão e o laudo da monitorização, essas foram reavaliadas com um segundo neurofisiologista clínico certificado (Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo).

Na revisão dos exames, os seguintes parâmetros foram analisados:

- Presença e tempo de aparição (em minutos, do início do EEGc) de:
 - a) DEIs;
 - b) Padrões periódicos: LPDs, BIPDs e GPDs;
 - c) Padrões rítmicos: LRDA e GRDA;
 - d) BIRDs;
 - e) Crise epiléptica: crise epiléptica eletrográfica ou SE eletrográfico.

Foram consideradas DEIs: espícula, poliespículas, onda aguda, complexo espícula/poliespícula-onda e complexo onda aguda-onda lenta, não periódicas e não rítmicas.

Padrões periódicos e rítmicos foram definidos de acordo com a terminologia padronizada de eletroencefalograma em pacientes críticos da ACNS, versão 2012.⁽¹²⁾

O padrão BIRDs foi definido como atividade rítmica lateralizada com frequência >4Hz e duração <10 segundos, com ou sem evolução.⁽²⁷⁾

Crise epiléptica eletrográfica foi definida de acordo com o critério de Young modificado⁽²³⁾ (Quadro 2).

Quadro 2. Critério de Young modificado

Qualquer padrão, com duração ≥ 10 segundos, satisfazendo qualquer um dos seguintes critérios primários:

• Critérios primários:

1. Espículas, ondas agudas, complexos espícula-onda ou onda aguda-onda lenta repetitivos, focais ou generalizados, a ≥ 3 /segundo;
2. Espículas, ondas agudas, complexos espícula-onda ou onda aguda-onda lenta repetitivos, focais ou generalizados, a < 3 /segundo e o critério secundário;
3. Ondas sequenciais rítmicas, periódicas ou quase-periódicas a ≥ 1 /segundo e evolução inequívoca em frequência (aumento ou diminuição gradual em, pelo menos, 1/segundo, p. ex., de 2 para 3/segundo), morfologia ou localização (propagação gradual para ou de uma região envolvendo, pelo menos, 2 eletrodos). Evolução somente em amplitude não é suficiente. Mudança na agudeza, sem outra mudança na morfologia, não é adequado para satisfazer evolução em morfologia.

• Critério secundário:

Melhora significativa no estado clínico ou aparecimento de padrões eletroencefalográficos normais previamente ausentes (como ritmo dominante posterior) temporalmente relacionados à administração aguda de um FAE de ação rápida. Resolução das descargas epileptiformes, deixando alentecimento difuso, sem melhora clínica e sem aparecimento de padrões eletroencefalográficos normais previamente ausentes, não satisfaz o critério secundário.

FAE: fármaco antiepilético.

Fonte: Traduzido de Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol 2005;22(2):79-91.⁽²³⁾

Padrões eletrográficos periódicos ou rítmicos que não preenchessem os critérios de crise epiléptica eletrográfica, mas fossem claramente associados a manifestações clínicas evidentes, compatíveis com crises epiléticas,

foram caracterizados como crise epiléptica eletrográfica, mesmo com duração <10 segundos.

Foi definido como SE eletrográfico: padrão eletrográfico com duração ≥10 minutos que satisfaz os Critérios de Consenso de SE Não Convulsivo de Salzburg⁽³¹⁾ (Quadro 3).

Quadro 3. Critérios de Consenso de *Status Epilepticus* Não Convulsivo de Salzburg

- **DEs >2,5Hz, ou**
- **DEs ≤2,5Hz ou atividade teta/delta rítmica (>0,5Hz) e um dos seguintes:**
 - Melhora do EEG e clínica após FAE IV ¹
 - Fenômeno ictal clínico sutil durante os padrões de EEG mencionados acima
 - Evolução espaço-temporal típica ²

Critérios para pacientes sem encefalopatia epiléptica conhecida. DEs: descargas epileptiformes; EEG: eletroencefalograma; FAE IV: fármaco antiepiléptico intravenoso. ¹: Se ocorrer melhora do EEG sem melhora clínica ou flutuação sem evolução definida, deverá ser considerado *status epilepticus* não convulsivo possível. ²: Início incremental (aumento de voltagem e alteração de frequência), evolução do padrão (alteração da frequência >1Hz ou alteração da localização) ou terminação decremental (voltagem ou frequência).

Fonte: Traduzido de Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 6:28-29.⁽³¹⁾

2.4 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas como medidas resumo (média e desvio padrão; mediana, mínimo e máximo).

Foram descritas a ocorrência de crise epiléptica durante a monitorização com EEGc, a ocorrência de crise epiléptica subsequente nas monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos e o desfecho clínico desfavorável segundo as características qualitativas, com uso de frequências absolutas e relativas, e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste da razão de verossimilhanças ou teste exato de Fisher).⁽³⁹⁾ As características quantitativas foram descritas segundo cada desfecho avaliado, com uso de medidas resumo, e comparadas com uso de testes *t* de Student ou testes Mann-Whitney, conforme a distribuição de normalidade dos dados.⁽³⁹⁾ Os OR de cada variável de interesse com os desfechos foram estimados, com os respectivos intervalos com 95% de confiança, com

uso de regressão logística não ajustada.⁽⁴⁰⁾ Foram estimados os modelos conjuntos para ocorrência de crise epilética durante a monitorização com EEGc, para ocorrência de crise epilética subsequente nas monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos e para desfecho clínico desfavorável com uso de regressão logística múltipla, selecionando para inserir nos modelos as variáveis com significância nas análises bivariadas ou variáveis com plausibilidade biológica para explicar os desfechos, mantendo-se nos modelos finais todas as variáveis inseridas (*full-model*).

Utilizou-se o *software* IBM-SPSS for Windows versão 22.0 para a realização das análises e o *software* Microsoft Excel 2010 para tabulação dos dados. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

2.5 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

CAAE: 56792916.0.0000.0071.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. Número do parecer: 1.706.108, reunião realizada em 23/08/2016. Obtivemos isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo em vista a análise retrospectiva de dados coletados dos prontuários médicos e de exames já previamente realizados e armazenados.

Emenda: Número do parecer: 3.014.731, reunião realizada em 23/10/2018.

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas nos seguintes documentos:

- Resolução 466/2012 e complementares do CNS/MS;
- Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações.

3 RESULTADOS

3.1 Características gerais

Foram incluídos 156 pacientes críticos monitorizados com EEGc por ≥ 20 horas e com alteração de consciência no início da monitorização. As características gerais das internações estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais das internações

Variável	Descrição (N=156)
Gênero, n (%)	
Feminino	84 (53,8)
Masculino	72 (46,2)
Idade (anos)	
Média $\pm$ DP	68,5 $\pm$ 18,6
Mediana (mín.; máx.)	73 (22; 96)
Duração da internação hospitalar (dias)	
Média $\pm$ DP	58 $\pm$ 123,7
Mediana (mín.; máx.)	22,5 (2; 949)
Epilepsia, n (%)	36 (23,1)
Crise epiléptica aguda antes EEGc, n (%)	58 (37,2)
Estado de consciência no início do EEGc, n (%)	
Alerta	0 (0)
Letárgico/Confuso	78 (50,0)
Torporoso	27 (17,3)
Coma	51 (32,7)
DAIV no início EEGc, n/N (%)	
Geral	65/156 (41,7)
Coma	39/51 (76,5)
Letárgico/Confuso/Torporoso	26/105 (24,8)
Neuroimagem (N=153), n (%)	
Normal	5 (3,3)
Lesão estrutural aguda	70 (45,8)
Lesão estrutural crônica	78 (51)
Etiologia da alteração de consciência, n (%)	
Estrutural	66 (42,3)
AVCh (11); EHI (11); AVCi (10); TCE (09); PRES (07); tumor SNC (06); HSD (04); TVC (03); HIC (03); encefalite (02)	
Não-estrutural	68 (43,6)
Metabólica (29); sepse (22); tóxica (17)	
Epiléptica	17 (10,9)
Indeterminada	5 (3,2)

continua...

...continuação

VM durante EEGc, n (%)	91 (58,3)
Desfecho clínico desfavorável, n (%)	65 (41,7)

DP: desvio padrão; EEGc: eletroencefalograma contínuo; DAIV: droga anestésica geral intravenosa; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; EHI: encefalopatia hipóxico-isquêmica; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; TCE: traumatismo cranioencefálico; PRES: síndrome da encefalopatia posterior reversível (*posterior reversible encephalopathy syndrome*); SNC: sistema nervoso central; HSD: hematoma subdural; TVC: trombose venosa cerebral; HIC: hipertensão intracraniana; VM: ventilação mecânica.

3.2 Monitorização eletroencefalográfica

A duração das monitorizações variou de 20 a 186 horas (média $\pm$ DP: 50,3 $\pm$ 29,8; mediana: 42), totalizando 7.846,8 horas de EEGc. As características gerais das monitorizações estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Características gerais das monitorizações

Variável	Descrição (N=156)
DEIs	69 (44,2)
LPDs	25 (16)
BIPDs	1 (0,6)
GPDs	26 (16,7)
LRDA	12 (7,7)
GRDA	21 (13,5)
BIRDs	3 (1,9)
Crise epiléptica EEGc	30 (19,2)
Status epilepticus EEGc	11 (7,1)

DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; BIPDs: *bilateral independent periodic discharges*; GPDs: *generalized periodic discharges*; LRDA: *lateralized rhythmic delta activity*; GRDA: *generalized rhythmic delta activity*; BIRDs: *brief potentially ictal rhythmic discharges*; EEGc: eletroencefalograma contínuo.

3.3 Crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo

Crises epilépticas foram registradas em 30 (19,2%) das 156 monitorizações com EEGc, sendo caracterizado SE em 11 (7,1% do total ou 36,7% das monitorizações com crises). Entre as monitorizações que apresentaram crises, o tempo de aparição da primeira crise variou do primeiro minuto a até 3.970 minutos de registro (média $\pm$ DP: 289,1 $\pm$ 809; mediana: 29). A primeira crise foi observada nos primeiros

30 minutos de EEGc em 50% (15/30), na primeira hora em 56,7% (17/30), nas duas primeiras horas em 66,7% (20/30) e nas primeiras nove horas em 93,3% (28/30). Em 6,7% (2/30), a primeira crise foi observada somente após 36 horas de monitorização.

3.3.1 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Antecedente de epilepsia e ocorrência de crise epilética aguda na internação antes do início do EEGc foram ambos associados com a presença de crise durante o EEGc, enquanto coma no início do registro foi associado com menor incidência de crise durante a monitorização. Gênero, idade, duração da internação hospitalar, VM durante o EEGc e lesão estrutural aguda na neuroimagem não foram significativamente associados com o registro de crises (Tabela 3).

Tabela 3. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Variável	Crise		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Gênero, n (%)						0,730
Feminino	67 (79,8)	17 (20,2)	1,00			
Masculino	59 (81,9)	13 (18,1)	0,87	0,39	1,94	
Idade (anos)			0,993	0,973	1,014	0,529**
Média ± DP	69 ± 19,1	66,6 ± 17				
Mediana (mín.; máx.)	73 (22; 96)	67,5 (24; 93)				
Duração da internação hospitalar (dias)			0,995	0,987	1,004	0,218£
Média ± DP	63,6 ± 135,8	34,3 ± 40,2				
Mediana (mín.; máx.)	25,5 (2; 949)	19,5 (3; 190)				
Epilepsia, n (%)						0,001
Não	104 (86,7)	16 (13,3)	1,00			
Sim	22 (61,1)	14 (38,9)	4,14	1,76	9,70	
Crise epilética aguda antes EEGc, n (%)						<0,001
Não	90 (91,8)	8 (8,2)	1,00			
Sim	36 (62,1)	22 (37,9)	6,88	2,80	16,86	
Coma no início do EEGc, n (%)						0,037
Não	80 (76,2)	25 (23,8)	1,00			
Sim	46 (90,2)	5 (9,8)	0,35	0,13	0,97	
VM durante EEGc, n (%)						0,149
Não	49 (75,4)	16 (24,6)	1,00			
Sim	77 (84,6)	14 (15,4)	0,56	0,25	1,24	

...continua

...continuação

Lesão estrutural aguda (neuroimagem), n (%)						0,176
Não	64 (77,1)	19 (22,9)	1,00			
Sim	60 (85,7)	10 (14,3)	0,56	0,24	1,30	

Teste qui-quadrado; **Teste *t* de Student; £: Teste Mann-Whitney. DP: desvio padrão; EEGc: eletroencefalograma contínuo; VM: ventilação mecânica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.3.2 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Os padrões DEIs, LPDs e BIRDs apresentaram, isoladamente, maiores chances de ocorrência de crise ao longo da monitorização, enquanto GPDs apresentaram menores chances de crise. Não foram observadas outras associações significativas (Tabela 4).

Tabela 4. Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Variável	Crise		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
DEIs, n (%)						<0,001
Não	83 (95,4)	4 (4,6)	1,00			
Sim	43 (62,3)	26 (37,7)	12,55	4,11	38,27	
LPDs, n (%)						0,002*
Não	112 (85,5)	19 (14,5)	1,00			
Sim	14 (56)	11 (44)	4,63	1,83	11,71	
BIPDs, n (%)						0,192*
Não	126 (81,3)	29 (18,7)	1,00			
Sim	0 (0)	1 (100)	&			
GPDs, n (%)						0,029
Não	101 (77,7)	29 (22,3)	1,00			
Sim	25 (96,2)	1 (3,8)	0,14	0,02	1,07	
LRDA, n (%)						0,464*
Não	115 (79,9)	29 (20,1)	1,00			
Sim	11 (91,7)	1 (8,3)	0,36	0,05	2,91	
GRDA, n (%)						0,767*
Não	108 (80)	27 (20)	1,00			
Sim	18 (85,7)	3 (14,3)	0,67	0,18	2,43	
BIRDs, n (%)						0,007*
Não	126 (82,4)	27 (17,6)	1,00			
Sim	0 (0)	3 (100)	&			

Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; &: Não é possível estimar. DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; BIPDs: *bilateral independent periodic discharges*; GPDs: *generalized periodic discharges*; LRDA: *lateralized rhythmic delta activity*; GRDA: *generalized rhythmic delta activity*; BIRDs: *brief potentially ictal rhythmic discharges*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.3.3 Modelo ajustado para ocorrência de crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Independente das demais características avaliadas, pacientes que tiveram crise epilética aguda antes do início do EEGc apresentaram chance de crise durante o monitoramento 5,67 vezes a chance de pacientes sem crise aguda antes do EEGc; pacientes com DEIs durante a monitorização apresentaram chance de crise ao longo do EEGc 7,5 vezes a chance de pacientes sem DEIs. Antecedente de epilepsia, LPDs e GPDs não foram associados com crises no modelo ajustado (Tabela 5).

Tabela 5. Modelo ajustado para ocorrência de crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: população geral

Variável	OR	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Epilepsia	2,14	0,74	6,18	0,160
Crise epilética aguda antes EEGc	5,67	2,00	16,10	0,001
DEIs	7,50	2,18	25,77	0,001
LPDs	2,94	0,92	9,39	0,068
GPDs	0,11	0,01	1,14	0,065

Regressão logística múltipla. EEGc: eletroencefalograma contínuo; DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; GPDs: *generalized periodic discharges*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.3.4 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Na análise não ajustada, após a exclusão das 15 monitorizações que apresentaram crises nos primeiros 30 minutos, a ocorrência de crise epilética aguda na internação antes do início do EEGc continuou associada com maior incidência de crises ao longo da monitorização. Antecedente de epilepsia e coma no início do EEGc, no entanto, não apresentaram associação com a incidência de crises. As demais variáveis permaneceram sem associação (Tabela 6).

Tabela 6. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Variável	Crise		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Gênero, n (%)						0,991
Feminino	67 (89,3)	8 (10,7)	1,00			
Masculino	59 (89,4)	7 (10,6)	0,99	0,34	2,91	
Idade (anos)			1,002	0,973	1,031	0,906**
Média ± DP	69 ± 19,1	69,6 ± 16,3				
Mediana (mín.; máx.)	73 (22; 96)	73 (34; 93)				
Duração da internação hospitalar (dias)			0,999	0,993	1,005	0,609£
Média ± DP	63,6 ± 135,8	48,9 ± 50,3				
Mediana (mín.; máx.)	25,5 (2; 949)	26 (7; 190)				
Epilepsia, n (%)						0,079*
Não	104 (92)	9 (8)	1,00			
Sim	22 (78,6)	6 (21,4)	3,15	0,96	10,31	
Crise epilética aguda antes EEGc, n (%)						0,001
Não	90 (95,7)	4 (4,3)	1,00			
Sim	36 (76,6)	11 (23,4)	6,88	2,05	23,01	
Coma no início do EEGc, n (%)						0,451
Não	80 (87,9)	11 (12,1)	1,00			
Sim	46 (92)	4 (8)	0,63	0,19	2,10	
VM durante EEGc, n (%)						0,561
Não	49 (87,5)	7 (12,5)	1,00			
Sim	77 (90,6)	8 (9,4)	0,73	0,25	2,13	
Lesão estrutural aguda (neuroimagem), n (%)						0,695
Não	64 (88,9)	8 (11,1)	1,00			
Sim	60 (90,9)	6 (9,1)	0,80	0,26	2,44	

Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; **Teste *t* de Student; £: Teste Mann-Whitney. DP: desvio padrão; EEGc: eletroencefalograma contínuo; VM: ventilação mecânica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.3.5 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Os padrões DEIs, LPDs e BIRDs mantiveram associação com maior incidência de crises epiléticas durante a monitorização, no subgrupo de 141 monitorizações sem crises epiléticas nos primeiros 30 minutos. Os padrões GPDs, BIPDs, LRDA e GRDA não apresentaram associação significativa com crises. Pacientes que apresentaram DEIs ou LPDs nos primeiros 30 minutos de EEGc tiveram chance de crises ao longo da monitorização 4,14 vezes maior do que a daqueles que

não apresentaram quaisquer desses padrões no início do registro (Tabela 7).
Observação: não houve pacientes com BIRDs nos primeiros 30 minutos.

Tabela 7. Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Variável	Crise		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
DEIs, n (%)						<0,001
Não	83 (97,6)	2 (2,4)	1,00			
Sim	43 (76,8)	13 (23,2)	12,55	2,71	58,15	
LPDs, n (%)						<0,001*
Não	112 (94,1)	7 (5,9)	1,00			
Sim	14 (63,6)	8 (36,4)	9,14	2,88	29,07	
BIPDs, n (%)						0,106*
Não	126 (90)	14 (10)	1,00			
Sim	0 (0)	1 (100)	&			
GPDs, n (%)						0,305*
Não	101 (87,8)	14 (12,2)	1,00			
Sim	25 (96,2)	1 (3,8)	0,29	0,04	2,30	
LRDA, n (%)						>0,999*
Não	115 (89,1)	14 (10,9)	1,00			
Sim	11 (91,7)	1 (8,3)	0,75	0,09	6,23	
GRDA, n (%)						0,693*
Não	108 (88,5)	14 (11,5)	1,00			
Sim	18 (94,7)	1 (5,3)	0,43	0,05	3,46	
BIRDs, n (%)						0,011*
Não	126 (90,6)	13 (9,4)	1,00			
Sim	0 (0)	2 (100)	&			
DEIs ou LPDs <30 minutos, n (%)						0,015*
Não	104 (92,9)	8 (7,1)	1,00			
Sim	22 (75,9)	7 (24,1)	4,14	1,36	12,60	

Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; &: Não é possível estimar. DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; BIPDs: *bilateral independent periodic discharges*; GPDs: *generalized periodic discharges*; LRDA: *lateralized rhythmic delta activity*; GRDA: *generalized rhythmic delta activity*; BIRDs: *brief potentially ictal rhythmic discharges*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.3.6 Modelo ajustado para ocorrência de crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Entre os pacientes que não apresentaram crises nos primeiros 30 minutos de exame, aqueles que tiveram crise epiléptica aguda na internação antes da monitorização apresentaram chance de crise durante o EEGc 7,29 vezes maior,

quando comparados aos pacientes sem crise aguda antes do registro, independentemente das demais características avaliadas. Da mesma forma, pacientes com LPDs apresentaram chance 5,38 vezes maior de crise na monitorização, em relação aos pacientes sem esse padrão. O padrão DEIs apresentou uma tendência para uma associação com maior incidência de crise na monitorização ($p=0,052$) (Tabela 8).

Tabela 8. Modelo ajustado para ocorrência de crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo: monitorizações sem crises nos primeiros 30 minutos

Variável	OR	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Epilepsia	1,93	0,49	7,64	0,349
Crise epilética aguda antes EEGc	7,29	1,84	28,92	0,005
DEIs	5,38	0,98	29,45	0,052
LPDs	5,38	1,34	21,57	0,018

Regressão logística múltipla. EEGc: eletroencefalograma contínuo; DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.4 Desfecho clínico

3.4.1 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico

A etiologia da alteração de consciência no início do EEGc não pode ser determinada em 3,2% (5/156) dos casos; esses casos foram incluídos no grupo não estrutural para análise estatística.

A duração da internação hospitalar, coma no início da monitorização, VM durante a monitorização, a presença de lesão estrutural aguda na neuroimagem e etiologia da alteração de consciência estrutural, quando comparada tanto à etiologia não estrutural, quanto à etiologia epilética, foram todas variáveis estatisticamente associadas com um desfecho desfavorável ao final da internação. Antecedente de epilepsia, ao contrário, foi associado a um melhor desfecho clínico (Tabela 9).

Tabela 9. Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico

Variável	Desfecho clínico desfavorável		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Gênero, n (%)						0,515
Feminino	51 (60,7)	33 (39,3)	1,00			
Masculino	40 (55,6)	32 (44,4)	1,24	0,65	2,34	
Idade (anos)			0,998	0,981	1,015	0,811**
Média ± DP	68,8 ± 18,4	68,1 ± 19,2				
Mediana (mín.; máx.)	73 (22; 95)	73 (22; 96)				
Duração da internação hospitalar (dias)			1,015	1,006	1,024	<0,001£
Média ± DP	29,1 ± 32,9	98,4 ± 180,8				
Mediana (mín.; máx.)	19 (2; 155)	42 (3; 949)				
Epilepsia, n (%)						0,007
Não	63 (52,5)	57 (47,5)	1,00			
Sim	28 (77,8)	8 (22,2)	0,32	0,13	0,75	
Crise epiléptica aguda antes EEGc, n (%)						0,538
Não	59 (60,2)	39 (39,8)	1,00			
Sim	32 (55,2)	26 (44,8)	1,23	0,64	2,37	
Coma no início do EEGc, n (%)						0,001
Não	71 (67,6)	34 (32,4)	1,00			
Sim	20 (39,2)	31 (60,8)	3,24	1,62	6,49	
Etiologia da alteração de consciência, n (%)						<0,001
Estrutural	21 (31,8)	45 (68,2)	1,00			
Não-estrutural	59 (80,8)	14 (19,2)	0,11	0,05	0,24	
Epiléptica	11 (64,7)	6 (35,3)	0,26	0,08	0,78	
VM durante EEGc, n (%)						<0,001
Não	50 (76,9)	15 (23,1)	1,00			
Sim	41 (45,1)	50 (54,9)	4,07	2,00	8,26	
Lesão estrutural aguda (neuroimagem), n (%)						<0,001
Não	63 (75,9)	20 (24,1)	1,00			
Sim	26 (37,1)	44 (62,9)	5,33	2,65	10,72	

Teste qui-quadrado; **Teste *t* de Student; £: Teste Mann-Whitney. DP: desvio padrão; EEGc: eletroencefalograma contínuo; VM: ventilação mecânica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.4.2 Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico

A única variável eletroencefalográfica que apresentou associação significativa com o desfecho clínico foi LPDs, com maior evolução para um desfecho desfavorável entre os pacientes que apresentaram esse padrão na monitorização. Os demais padrões, incluindo crises e SE durante o EEGc, não foram relacionados com o desfecho clínico (Tabela 10).

Tabela 10. Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico

Variável	Desfecho clínico desfavorável		OR	IC (95%)		Valor-p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
DEIs, n (%)						0,462
Não	53 (60,9)	34 (39,1)	1,00			
Sim	38 (55,1)	31 (44,9)	1,27	0,67	2,41	
LPDs, n (%)						0,013
Não	82 (62,6)	49 (37,4)	1,00			
Sim	9 (36)	16 (64)	2,98	1,22	7,25	
BIPDs, n (%)						0,417*
Não	91 (58,7)	64 (41,3)	1,00			
Sim	0 (0)	1 (100)	&			
GPDs, n (%)						0,424
Não	74 (56,9)	56 (43,1)	1,00			
Sim	17 (65,4)	9 (34,6)	0,70	0,29	1,69	
LRDA, n (%)						0,223
Não	86 (59,7)	58 (40,3)	1,00			
Sim	5 (41,7)	7 (58,3)	2,08	0,63	6,86	
GRDA, n (%)						0,405
Não	77 (57)	58 (43)	1,00			
Sim	14 (66,7)	7 (33,3)	0,66	0,25	1,75	
BIRDs, n (%)						0,571*
Não	90 (58,8)	63 (41,2)	1,00			
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	2,86	0,25	32,19	
Crise epiléptica EEGc, n (%)						0,837
Não	74 (58,7)	52 (41,3)	1,00			
Sim	17 (56,7)	13 (43,3)	1,09	0,49	2,43	
Status epilepticus EEGc, n (%)						0,362*
Não	83 (57,2)	62 (42,8)	1,00			
Sim	8 (72,7)	3 (27,3)	0,50	0,13	1,97	

Teste qui-quadrado; *Teste exato de Fisher; &: não é possível estimar. DEIs: descargas epileptiformes interictais; LPDs: *lateralized periodic discharges*; BIPDs: *bilateral independent periodic discharges*; GPDs: *generalized periodic discharges*; LRDA: *lateralized rhythmic delta activity*; GRDA: *generalized rhythmic delta activity*; BIRDs: *brief potentially ictal rhythmic discharges*; EEGc: eletroencefalograma contínuo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

3.4.3 Modelo ajustado para associação com desfecho clínico

Independentemente das demais características avaliadas, a chance de um desfecho clínico desfavorável foi 81% menor em pacientes com etiologia da alteração de consciência não estrutural, quando comparados àqueles com etiologia estrutural, enquanto pacientes com LPDs tiveram chance de um pior desfecho clínico 3,88 vezes maior, em relação aos pacientes sem esse padrão na monitorização. Não

foram observadas outras associações significativas com o desfecho clínico no modelo ajustado (Tabela 11).

Tabela 11. Modelo ajustado para associação com desfecho clínico

Variável	OR	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Epilepsia	0,59	0,20	1,80	0,357
Coma no início do EEGc	1,21	0,47	3,08	0,691
Etiologia da alteração de consciência				
Estrutural	(ref.)			
Não-estrutural	0,19	0,06	0,62	0,006
Epiléptica	0,38	0,08	1,82	0,224
VM durante EEGc	2,28	0,82	6,34	0,113
Lesão estrutural aguda (neuroimagem)	1,06	0,33	3,38	0,927
LPDs	3,88	1,29	11,68	0,016

Regressão logística múltipla. EEGc: eletroencefalograma contínuo; VM: ventilação mecânica; LPDs: *lateralized periodic discharges*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valor-p em negrito caracteriza significância estatística.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo retrospectivo, avaliamos os aspectos clínicos e eletroencefalográficos encontrados em pacientes adultos críticos com alteração da consciência monitorizados com EEGc por ≥ 20 horas, analisando a associação desses aspectos com o registro de crises epiléticas durante a monitorização e com o desfecho clínico ao final da internação.

4.1 Crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo

Crises epiléticas foram registradas em 19,2% das monitorizações, uma incidência semelhante à encontrada em estudos anteriores, os quais observaram crises em aproximadamente 10% a 30% dos pacientes críticos monitorizados com EEGc.⁽²⁻⁵⁾ Entre as monitorizações com crises, 50% registraram a primeira crise nos primeiros 30 minutos, 56,7% na primeira hora, 93,3% nas primeiras nove horas e, em 6,7%, somente após 36 horas de monitorização. Westover et al.⁽⁴⁾ e Shafi et al.⁽⁴¹⁾ encontraram porcentagens ainda maiores de crises nos primeiros 30 minutos de registro — 58% e 74%, respectivamente. No estudo de Claassen et al.,⁽²⁾ a primeira crise foi observada na primeira hora em 56% e após 48 horas em 7% dos pacientes com crises ao longo do EEGc.

4.2 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com crises epiléticas durante o eletroencefalograma contínuo

Na análise bivariada primária, antecedente de epilepsia e crise epilética aguda antes do EEGc foram associados com maior chance de ocorrência de crises durante a monitorização. Após a exclusão dos pacientes com crises nos primeiros 30 minutos, crise aguda antes do EEGc manteve a associação, enquanto epilepsia não. Em ambos os modelos ajustados, crise epilética aguda antes do EEGc apresentou associação independente com crises durante o registro. No estudo de Claassen et al.,⁽²⁾ tanto epilepsia quanto crises agudas antes do EEGc foram preditores independentes de crises na monitorização. No estudo de Struck et al.,⁽³⁾ embora

epilepsia e crise epiléptica aguda antes do EEGc tenham sido ambas associadas com crises eletrográficas na monitorização, a significância individual dessas variáveis não foi analisada no modelo multivariado. Westover et al.⁽⁴⁾ não encontraram associação significativa de epilepsia com crises eletrográficas em 625 pacientes críticos monitorizados com EEGc. Nossos resultados sugerem que é a diminuição aguda do limiar epiléptico, seja em pacientes com ou sem epilepsia, que representa um fator de risco importante e independente para crises subsequentes.

Em contraste com estudos anteriores, que observaram associação de coma com maior risco de crises durante o EEGc,^(2,3) coma no início do registro foi associado com menor incidência de crises no nosso estudo. A prevalência aumentada de DAIV no início do EEGc entre os pacientes em coma, quando comparados aos pacientes com níveis de consciência mais superficiais (76,5% e 24,8%, respectivamente) pode ter contribuído para esses achados, tendo em vista o efeito antiepiléptico de fármacos como propofol, midazolam e tiopental. Após a exclusão dos pacientes que apresentaram crises no início do registro, coma não mais apresentou relação com a incidência de crises na monitorização. De forma semelhante, Westover et al.⁽⁴⁾ não mais observaram associação de coma com risco aumentado de crises no EEGc, após excluírem os pacientes com crises nos primeiros 30 minutos de exame e dividirem os restantes em pacientes com e sem anormalidades epileptiformes no início do registro.

4.3 Relação das variáveis eletroencefalográficas com crises epilépticas durante o eletroencefalograma contínuo

Concordante com estudos anteriores,^(2-4,18,41) DEIs, LPDs e BIRDs foram associadas com aumento do risco de crises ao longo da monitorização com EEGc. Essa associação foi observada na análise bivariada geral e no subgrupo sem crises nos primeiros 30 minutos de monitorização. Na análise multivariada geral, DEIs foram independentemente associadas com crises no EEGc. Após a exclusão dos pacientes com crises no início do registro, LPDs se destacaram como fator de risco independente para crises, com OR de 5,38, e DEIs apresentaram uma tendência de associação independente com risco de crises, próxima da significância estatística ($p=0,052$). Ainda, a presença de padrão eletroencefalográfico de risco no início da

monitorização foi um importante preditor de crises epiléticas subsequentes ao longo do EEGc. Pacientes com DEIs ou LPDs nos primeiros 30 minutos de exame apresentaram chance de crises futuras 4,14 vezes maior, quando comparados aos pacientes sem quaisquer desses padrões no início do registro, com crises subsequentes em 24,1% e 7,1% dos pacientes, respectivamente. O menor risco de crises associado à ausência de DEIs e LPDs precoces no nosso estudo corrobora resultados anteriores, que observaram crises subsequentes em 22% a 26% dos pacientes com descargas epileptiformes (periódicas ou não) nos primeiros 30 minutos de monitorização e em 3% a 8% daqueles sem anormalidades epileptiformes no início do registro.^(4,41)

Embora, em função de sua casuística, BIRDs não tenham sido incluídas nos modelos multivariados, todos os pacientes com essa anormalidade apresentaram crises no EEGc, concordando com a alta epileptogenicidade já demonstrada em estudos prévios, que observaram crises em 75% a 78% dos pacientes com esse padrão.^(3,27)

O padrão BIPDs foi registrado em um único paciente na nossa população; assim, conquanto esse paciente tenha apresentado crise na monitorização, não foi possível demonstrar uma associação estatisticamente significativa. Essa limitação também foi observada por outros autores.^(3,17)

No nosso estudo, LRDA não foi associada com risco de crises no EEGc. Embora o estudo de Gaspard et al.⁽¹⁶⁾ tenha caracterizado LRDA com uma epileptogenicidade semelhante à das LPDs, outros estudos não confirmaram essa similaridade. No estudo de Struck et al.,⁽³⁾ LPDs e LRDA foram ambas observadas em maior incidência entre os pacientes que apresentaram crise, quando comparados àqueles sem crise no EEGc; porém, essa associação foi maior com LPDs (OR 3,6) do que com LRDA (OR 1,9). No estudo de Rodriguez Ruiz et al.,⁽¹⁷⁾ enquanto LPDs apresentaram associação com crises em todas as faixas de frequência, com associação ainda maior em altas frequências, LRDA só foi associada com crises quando $\geq 1,5\text{Hz}$. Nós não analisamos o efeito da frequência dos padrões periódicos e rítmicos na associação com crises na monitorização; o efeito deste e de outros modificadores pode ter contribuído para os nossos resultados.

Consistente com estudos anteriores,^(2,3,17) GRDA não foi associada com crises epiléticas nos nossos pacientes.

No presente estudo, GPDs foram associadas com menor chance de crise durante a monitorização, na análise bivariada da população geral; essa associação, no entanto, não foi mantida no modelo ajustado. Após a exclusão das monitorizações que apresentaram crises nos primeiros 30 minutos, GPDs não foram associadas com a ocorrência de crises no EEGc. A associação de GPDs com crises epiléticas apresentou resultados variados em estudos com pacientes críticos monitorizados com EEGc. O padrão GPDs foi associado com crises não-convulsivas no estudo caso-controle de Foreman et al.⁽²⁴⁾ Já nos estudos de Jette et al.⁽¹⁵⁾ e Struck et al.,⁽³⁾ GPDs não foram associadas com crises. Em outros dois estudos, GPDs sem morfologia trifásica foram associadas com crises na monitorização, mas GPDs com morfologia trifásica, não.^(2,18) O padrão GPDs só foi associado com crises quando com frequência $\geq 1,5\text{Hz}$ ou quando associado com um modificador *plus* (+), no estudo multicêntrico com 5.742 monitorizações com EEGc de Rodriguez Ruiz et al.⁽¹⁷⁾ Estudos adicionais, principalmente investigando o efeito de modificadores, são, portanto, necessários para melhor se caracterizar a epileptogenicidade dessa anormalidade.

Uma hipótese relacionada aos nossos achados é a de que o risco intrínseco de crise epilética associado aos padrões periódicos e rítmicos seja menos claramente discriminado em um contexto de atividade epilética já expressa, de tal forma que essa associação tenha sido mais bem caracterizada entre os pacientes sem crises no início do registro.

4.4 Relação das variáveis demográficas, clínicas e de neuroimagem com o desfecho clínico

Na análise não ajustada, observou-se uma maior duração da internação hospitalar entre os pacientes com pior desfecho clínico, o que pode ser explicado pela necessidade de cuidados mais prolongados entre os pacientes de maior gravidade. Coma no início do EEGc, VM, presença de lesão estrutural aguda na neuroimagem e etiologia da alteração de consciência estrutural foram associados a uma pior evolução clínica, enquanto antecedente de epilepsia foi associado a um melhor desfecho; esses resultados também foram observados em estudos anteriores.^(6,7,42) Na análise ajustada, etiologia da alteração de consciência estrutural, quando comparada à etiologia não estrutural, manteve associação com uma pior

evolução, corroborando a relação independente de insulto cerebral agudo com o desfecho clínico em pacientes críticos monitorizados com EEGc, já observada anteriormente.⁽⁷⁾

4.5 Relação das variáveis eletroencefalográficas com o desfecho clínico

No nosso estudo, crises epiléticas durante a monitorização não foram associadas com o desfecho clínico ao final da internação. A associação de crises eletrográficas ou SE com um pior desfecho foi observada em estudos anteriores,^(5-8,43) mas uma duração prolongada ou uma maior carga de crise parece ser determinante nessa associação.^(5,7,8) Embora atividade ictal com duração ≥ 10 minutos, caracterizando SE no presente estudo, também não tenha tido associação com o desfecho clínico, outros autores observaram uma duração mínima de atividade epilética ainda maior para o aumento do risco de uma pior evolução. No estudo de Wagenman et al.,⁽⁸⁾ crises eletrográficas com duração mínima de 30 minutos (contínuos ou por hora de monitorização [carga de crise]) foram associadas a um pior desfecho, mas crises com menor duração não. Payne et al.⁽⁷⁾ observaram um limiar de carga de crise de 20% (12 minutos/hora), acima do qual a probabilidade de um declínio neurológico mais grave foi aumentada, enquanto o declínio neurológico de pacientes com carga de crise abaixo desse limiar e o daqueles sem crises foram similares.

A qualidade da avaliação do desfecho clínico, realizada por meio da análise retrospectiva de avaliações clínicas não sistematizadas, também pode ter contribuído para os nossos achados. Ainda, escalas de desfecho funcional, como a GOS, não possibilitam a avaliação de alterações cognitivas que podem estar associadas à ocorrência de crises epiléticas em pacientes críticos⁽⁵⁾ e que, portanto, não foram analisadas na nossa população.

Por outro lado, LPDs foram independentemente associadas a um desfecho clínico desfavorável ao final da internação. Pacientes com LPDs durante a monitorização com EEGc apresentaram chance de evolução com um pior desfecho 3,88 vezes maior, em comparação àqueles sem LPDs, mesmo após ajuste com diversas variáveis, incluindo variáveis associadas a desfecho desfavorável na análise bivariada, como coma no início do registro, etiologia da alteração de consciência, VM e presença de lesão estrutural aguda na neuroimagem. O padrão LPDs também foi

associado a um pior desfecho clínico em outros estudos.^(44,45) Oddo et al.⁽⁴⁶⁾ observaram um pior prognóstico em pacientes com crises eletrográficas ou descargas periódicas no EEGc. No estudo de Claassen et al.⁽⁴⁴⁾ com 116 pacientes monitorizados com EEGc após hemorragia subaracnóide, enquanto crises durante a monitorização não foram associadas com o prognóstico, LPDs mantiveram associação independente com um desfecho clínico desfavorável, mesmo após controle para variáveis demográficas, clínicas e radiológicas.

O padrão LPDs já foi associado a hipermetabolismo cerebral regional em exames de PET⁽³⁶⁾ e a aumento da perfusão sanguínea cerebral regional em imagens de SPECT,⁽³⁷⁾ alterações tipicamente encontradas em crises epiléticas eletroclínicas definidas. Vespa et al.⁽⁴⁷⁾ observaram diminuição da glicose e aumento da razão lactato/piruvato na microdiálise cerebral, caracterizando crise metabólica, durante crises epiléticas eletrográficas ou descargas periódicas no EEGc em pacientes com TCE grave. Witsch et al.⁽³⁴⁾ observaram associação da frequência das descargas periódicas com a oxigenação tecidual cerebral ($PbtO_2$), sugerindo hipóxia tecidual com frequências ≥ 2 Hz. Esses estudos podem indicar mecanismos fisiopatológicos que sustentam o potencial de padrões do CII, incluindo LPDs, em causar injúria cerebral adicional em pacientes críticos. No entanto, tais achados podem estar etiológicamente relacionados ao insulto cerebral subjacente, e a associação encontrada no nosso e em outros estudos pode simplesmente caracterizar o papel das LPDs como um importante e independente biomarcador da gravidade do insulto neurológico agudo.

5 CONCLUSÕES

1. Crises epilépticas e padrões do *Continuum Ictal-Interictal* são frequentes em pacientes críticos com alteração da consciência monitorizados com eletroencefalograma contínuo;

2. Crise epiléptica aguda antes do eletroencefalograma contínuo representa um fator de risco importante e independente para crises durante a monitorização. As diversas anormalidades eletroencefalográficas observadas durante a monitorização com eletroencefalograma contínuo de pacientes críticos com alteração da consciência apresentam posições distintas dentro de um espectro de epileptogenicidade, com os padrões descargas epileptiformes interictais, descargas periódicas lateralizadas e descargas rítmicas potencialmente ictais breves consistentemente associados a risco aumentado de crises epilépticas;

3. A etiologia da alteração de consciência e o padrão descargas periódicas lateralizadas se destacam como preditores independentes do desfecho clínico de pacientes críticos com alteração da consciência. O significado fisiopatológico da associação de descargas periódicas lateralizadas com um pior desfecho, seja essa anormalidade causa de injúria neuronal adicional ou simplesmente um biomarcador da gravidade do insulto neurológico agudo — ou ambos, permanece indeterminado.

6 REFERÊNCIAS

1. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47(1):83–9.
2. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743–8.
3. Struck AF, Osman G, Rampal N, Biswal S, Legros B, Hirsch LJ, et al. Time-dependent risk of seizures in critically ill patients on continuous electroencephalogram. *Ann Neurol*. 2017;82(2):177–85.
4. Westover MB, Shafi MM, Bianchi MT, Moura LM, O'Rourke D, Rosenthal ES, et al. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(3):463–71.
5. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*. 2016;86(3):253–60.
6. Carrera E, Claassen J, Oddo M, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections. *Arch Neurol*. 2008;65(12):1612–8.
7. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1429–38.
8. Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, Schultheis MT, Radcliffe J, Berg RA, et al. Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology*. 2014;82(5):396–404.
9. Kalamangalam GP, Pohlmann-Eden B. Ictal-interictal continuum. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35(4):274–8.
10. Lee JW. The EEG ictal-interictal continuum-A metabolic roar but a whimper of a functional outcome. *Epilepsy Curr*. 2019;19(4):234–6.
11. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1964;17(2):177–93.
12. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(1):1–27.
13. Garcia-Morales I, Garcia MT, Galan-Davila L, Gomez-Escalonilla C, Saiz-Diaz R, Martinez-Salio A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(2):172–7.

14. Lin L, Drislane FW. Lateralized periodic discharges: a literature review. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(3):189–98.
15. Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1750–5.
16. Gaspard N, Manganas L, Rampal N, Petroff OA, Hirsch LJ. Similarity of lateralized rhythmic delta activity to periodic lateralized epileptiform discharges in critically ill patients. *JAMA Neurol.* 2013;70(10):1288–95.
17. Rodriguez Ruiz A, Vlachy J, Lee JW, Gilmore EJ, Ayer T, Haider HA, et al.; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Association of periodic and rhythmic electroencephalographic patterns with seizures in critically ill patients. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):181–8.
18. Newey CR, Kinzy TG, Punia V, Hantus S. Continuous electroencephalography in the critically ill: clinical and continuous electroencephalography markers for targeted monitoring. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(4):325–31.
19. Freund B, Gugger JJ, Reynolds A, Tatum WO, Claassen J, Kaplan PW. Clinical and electrographic correlates of bilateral independent periodic discharges. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(3):234–41.
20. Osman G, Rahangdale R, Britton JW, Gilmore EJ, Haider HA, Hantus S, et al. Bilateral independent periodic discharges are associated with electrographic seizures and poor outcome: a case-control study. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(11):2284–9.
21. Sully KE, Husain AM. Generalized periodic discharges: a topical review. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(3):199–207.
22. Bhatt AB, Popescu A, Waterhouse EJ, Abou-Khalil BW. De novo generalized periodic discharges related to anesthetic withdrawal resolve spontaneously. *J Clin Neurophysiol.* 2014;31(3):194–8.
23. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):79–91.
24. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, et al. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology.* 2012;79(19):1951–60.
25. Accolla EA, Kaplan PW, Maeder-Ingvar M, Jukopila S, Rossetti AO. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). *Clin Neurophysiol.* 2011;122(1):27–31.
26. Brigo F. Intermittent rhythmic delta activity patterns. *Epilepsy Behav.* 2011;20(2):254–6.
27. Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, Hirsch LJ, Gaspard N. Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):454–62.
28. Singh G, Wright MA, Sander JW, Walker MC. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) as the sole electrographic correlate of a complex partial seizure. *Epileptic Disord.* 2005;7(1):37–41.

29. Sen-Gupta I, Schuele SU, Macken MP, Kwasny MJ, Gerard EE. "Ictal" lateralized periodic discharges. *Epilepsy Behav.* 2014;36:165–70.
30. Dono F, Russo M, Carrarini C, Di Stefano V, Nanni S, Ferrante C, et al. Lateralized periodic discharges in insular status epilepticus: a case report of a periodic EEG pattern associated with ictal manifestation. *Clin Neurophysiol Pract.* 2019;4:27–9.
31. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 6:28–9.
32. Kapinos G, Trinka E, Kaplan PW. Multimodal approach to decision to treat critically ill patients with periodic or rhythmic patterns using an ictal-interictal continuum spectral severity score. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(4):314–24.
33. Rubinos C, Reynolds AS, Claassen J. The ictal-interictal continuum: to treat or not to treat (and how)? *Neurocrit Care.* 2018;29(1):3–8.
34. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, Velazquez A, Falo CM, Reznik M, et al. Electroencephalographic periodic discharges and frequency-dependent brain tissue hypoxia in acute brain injury. *JAMA Neurol.* 2017;74(3):301–9.
35. Lee H, Mizrahi MA, Hartings JA, Sharma S, Pahren L, Ngwenya LB, et al. Continuous electroencephalography after moderate to severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2019;47(4):574–82.
36. Handforth A, Cheng JT, Mandelkern MA, Treiman DM. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35(4):876–81.
37. Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, Jallon P, Goerres GW. SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus? *Seizure.* 2001;10(4):260–5.
38. Rodriguez V, Rodden MF, LaRoche SM. Ictal-interictal continuum: a proposed treatment algorithm. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(4):2056–64.
39. Kirkwood BR, Sterne JA. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Malden: Blackwell Science; 2003.
40. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression [Internet].* 2nd ed. New York: Wiley; 2000 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://doi.org/10.1002/0471722146>
41. Shafi MM, Westover MB, Cole AJ, Kilbride RD, Hoch DB, Cash SS. Absence of early epileptiform abnormalities predicts lack of seizures on continuous EEG. *Neurology.* 2012;79(17):1796–801.
42. Alonso A, Ebert AD, Kern R, Rapp S, Hennerici MG, Fatar M. Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(1-2):10–7.
43. Claassen J, Perotte A, Albers D, Kleinberg S, Schmidt JM, Tu B, et al. Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol.* 2013;74(1):53–64.
44. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, et al. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;4(2):103–12.

45. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69(13):1356–65.
46. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2051–6.
47. Vespa P, Tubi M, Claassen J, Buitrago-Blanco M, McArthur D, Velazquez AG, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol*. 2016;79(4):579–90.

Abstract

Introduction: Epileptic seizures are frequent in critically ill patients with altered level of consciousness and they are associated with a worse outcome. In addition, several other electroencephalographic abnormalities whose clinical significance is not yet fully understood can also be observed in these patients. **Purpose:** To characterize clinical and electroencephalographic aspects associated with risk of seizures and with clinical outcome in critically ill patients with altered level of consciousness who were monitored with continuous electroencephalogram. **Methods:** Variables associated with seizures on monitoring were retrospectively analyzed. First the analyses were conducted in the general population composed of 156 patients and, subsequently, in the subgroup who did not have seizures in the first 30 minutes of recording. Variables associated with clinical outcome at the end of hospitalization were also investigated. **Results:** Seizures were observed in 19.2% of monitoring, of these 50% had seizure within the first 30 minutes. In the unadjusted analysis, epilepsy, acute epileptic seizure before monitoring, interictal epileptiform discharges, lateralized periodic discharges, and brief potentially ictal rhythmic discharges were associated with higher incidence of seizures. However, coma and generalized periodic discharges were associated with lower incidence of seizures on monitoring. In the adjusted analysis, acute seizure before monitoring (OR 5.67), and interictal epileptiform discharges (OR 7.5) maintained the associations. After exclusion of monitoring with seizure at the beginning of the recording, acute seizure before monitoring, interictal epileptiform discharges, lateralized periodic discharges, and brief potentially ictal rhythmic discharges were all associated with increased risk of seizure. Presence of interictal epileptiform discharges or lateralized periodic discharges in the first 30 minutes was associated with a 4.14 times higher chance of seizure on monitoring. In the adjusted model, acute seizure prior to record (OR 7.29) and lateralized periodic discharges (OR 5.38) remained associated with seizure on monitoring, and the interictal epileptiform discharges showed a trend toward an association with increased risk of seizure ($p=0.052$). Length of hospital stay, coma, mechanical ventilation, acute structural injury on neuroimaging, structural etiology of consciousness alteration, and lateralized periodic discharges were associated with an unfavorable clinical outcome whereas epilepsy was associated with a better outcome. In the adjusted model, lateralized periodic discharges (OR 3.88) were associated with a

worse outcome, while non-structural etiology of consciousness alteration had an 81% lower chance of unfavorable outcome than structural etiology. **Conclusion:** Acute epileptic seizure prior to monitoring, interictal epileptiform discharges, lateralized periodic discharges, and brief potentially ictal rhythmic discharges are consistently associated with seizures on monitoring. Etiology of consciousness alteration and lateralized periodic discharges are independently related with clinical outcome.

Keywords: Electroencephalography; Seizures; Ictal-Interictal Continuum (not in DeCS)