



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA**

JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS MOREIRA

**ANÁLISE FUNCIONAL E ESTRUTURAL DE PACIENTES COM
ENCEFALOPATIA E DESCARGAS PERIÓDICAS
LATERALIZADAS NO ELETROENCEFALOGRAMA**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Fisiopatologia em
clínica médica.

JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS MOREIRA

**Análise funcional e estrutural de pacientes com encefalopatia e descargas periódicas
lateralizadas no eletroencefalograma**

Tese apresentada ao Programa
de Pós-graduação em
Fisiopatologia em Clínica
Médica para obtenção do título
de Doutor

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu

2025

M838a

Moreira, Júlio César dos Santos

Análise funcional e estrutural de pacientes com encefalopatia e descargas periódicas lateralizadas no eletroencefalograma / Júlio César dos Santos Moreira. -- Botucatu, 2025
69 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

1. Neurofisiologia. 2. Eletroencefalografia. 3. Neuroimagem. I. Título.

IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

A pesquisa avançou na avaliação de pacientes com encefalopatia, uma doença de alta morbimortalidade, por meio de exame acessível e de baixo custo. Ao ampliar o conhecimento científico, os achados têm potencial de aplicação clínica. O estudo resultou na publicação de um artigo em um conceituado periódico da área (anexo 2).

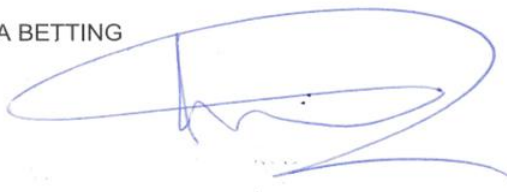
EXPECTED IMPACT ON SOCIETY

The research improved the evaluation of patients with encephalopathy, a condition with high morbidity and mortality, using an accessible and cost-effective test. By expanding scientific knowledge, the findings have the potential to enhance diagnosis and clinical management. The study led to the publication of an article in a renowned journal (annex 2).

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS MOREIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 10 dias do mês de julho do ano de 2025, às 16h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS MOREIRA, intitulada **Análise funcional e estrutural de pacientes com encefalopatia e descargas periódicas lateralizadas no eletroencefalograma**, sob orientação do Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LÉCIO FIGUEIRA PINTO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurologia / HC/FM/São Paulo - Usp, Prof. Dr. ALEX TIBURTINO MEIRA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina Interna / CCM/João Pessoa - UFPB. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado __. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



Dedico esta tese a Deus, que me presenteia todos os dias com a energia da vida e me dá força e coragem para atingir meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu professor e orientador Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting, pelo incentivo e pelo empenho dispensado ao nosso trabalho. O senhor sempre será meu exemplo de como alinhar a técnica apurada com a resolutividade na prática da medicina, da pesquisa e do ensino.

À minha esposa e companheira Ângela, que me passa a confiança e a tranquilidade necessárias para seguir em frente. Ao Pedro e à Ana, que trazem alegria e leveza aos nossos dias. Aos meus pais Jose Júlio e Marlene, sempre meu porto seguro e incentivadores do estudo e do conhecimento como norteadores para uma vida melhor. À minha irmã Juliana pelo apoio de sempre. E a todos meus familiares e amigos.

Aos meus colegas de neurologia Ana Elisa Fornazari, Tamara Maria Ribeiro Pereira, Lilian Audi Goulart, Tarcisio Nunes Alvarenga e Yasmin Nadime pelos desafios compartilhados e por todo o apoio.

Às técnicas do setor de neurofisiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu Elisabete, Eliane e Alessandra pela maestria no trabalho e disponibilidade em colaborar com as pesquisas.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e à Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP) pelo substancial apoio para que esse trabalho pudesse ser realizado. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2023/01951-0.

Aos meus professores e mestres na neurologia Rodrigo Bazan, Karen Fernanda Alves, Camila Bonfanti Baima, Laura Cardia Gomes Lopes, Fernando Coronetti Gomes da Rocha, Arthur Oscar Schelp, Natália de Castro Fim e Gabriel Pinheiro Modolo pelos grandes ensinamentos e inspiração.

Aos pacientes e seus familiares por quem nutro respeito e carinho.

RESUMO

O eletroencefalograma (EEG) é um exame bastante útil na avaliação de pacientes com encefalopatia. As LPDs (do inglês “Lateralized Periodic Discharges”) são um padrão comum de EEG em pacientes gravemente enfermos. Eles são parte do “continuum” ictal-interictal. Os mecanismos destas descargas ainda permanecem em investigação. Várias etiologias podem estar relacionadas a esta apresentação neurofisiológica comum que geralmente ocorre de forma aguda e transitória. No presente estudo foram aplicadas técnicas de análise quantitativa do EEG e da neuroimagem para avaliação das LPDs. A hipótese principal é que alterações estruturais detectadas por neuroimagem se correlacionam com características quantitativas do EEG em pacientes com LPDs, refletindo possíveis mecanismos envolvidos na gênese e manutenção dessas descargas periódicas. O objetivo geral do estudo foi avaliar o perfil de pacientes que apresentam LPDs no EEG e, por meio da análise qualitativa e quantitativa, correlacionar com os achados da neuroimagem desses pacientes. Para esta avaliação, foram selecionados de forma retrospectiva 23 pacientes atendidos pelo setor de neurofisiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu com exames com a presença de LPDs e neuroimagem (tomografia computadorizada de alta resolução e/ou ressonância nuclear magnética) disponível para análise. Mapas de substância cinzenta cerebral foram extraídos, por meio de segmentação automática, e normalizadas em um mesmo espaço padrão. Para análise quantitativa do EEG foi utilizado o programa BESA com obtenção de imagens de intensidade das descargas. Esta avaliação foi voltada a solução determinística do problema inverso e localização da atividade periódica. Por fim, foi realizada análise estatística buscando correlação entre a densidade das descargas periódicas nos EEGs e a quantidade de substância cinzenta na neuroimagem em dois níveis: individual e em grupo. A análise individual mostrou correlação positiva entre os métodos em 56,5%, correlação negativa em 26,1% e não foi significativa em 17,4% dos pacientes. A análise do grupo revelou 14 áreas de correlação, sendo 13 áreas com correlação positiva localizados principalmente nas regiões do córtex frontal, temporal e parietal incluindo giro angular, fusiforme e orbital anterior. Como conclusão, LPDs estão relacionadas a aumento de substância cinzenta em parte dos pacientes. Este achado pode indicar alteração estrutural contribuindo para o mecanismo das descargas.

PALAVRAS-CHAVE: neurofisiologia, eletroencefalograma, neuroimagem, LPDs.

ABSTRACT

The electroencephalogram (EEG) is a highly useful test in the evaluation of patients with encephalopathy. Lateralized Periodic Discharges (LPDs) are a common EEG pattern in critically ill patients. They are part of the ictal-interictal continuum. The mechanisms underlying these discharges remain under investigation. Various etiologies may be associated with this common neurophysiological pattern, which generally occurs acutely and transiently. In the present study, quantitative EEG and neuroimaging analysis techniques were applied to evaluate LPDs. The main hypothesis is that structural alterations detected by neuroimaging correlate with quantitative EEG features in patients with LPDs, reflecting possible mechanisms involved in the genesis and maintenance of these periodic discharges. The general objective of the study was to assess the profile of patients presenting LPDs on EEG and, through qualitative and quantitative analysis, correlate these findings with the patients' neuroimaging results. For this evaluation, we retrospectively selected 23 patients treated at the neurophysiology department of the Botucatu Medical School Hospital (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu), who had EEGs showing LPDs and available neuroimaging (high-resolution computed tomography and/or magnetic resonance imaging) for analysis. Brain gray matter maps were extracted through automatic segmentation and normalized to a common standard space. For quantitative EEG analysis, the BESA software was used to obtain intensity maps of the discharges. This evaluation focused on a deterministic solution to the inverse problem and the localization of periodic activity. Finally, a statistical analysis was performed to find a correlation between the density of periodic discharges on EEGs and the amount of gray matter on neuroimaging at two levels: individual and group. The individual analysis showed a positive correlation between the methods in 56.5% of the patients, a negative correlation in 26.1%, and no significant correlation in 17.4%. The group analysis revealed 14 correlation areas, 13 of which showed positive correlation, mainly located in the frontal, temporal and parietal cortex regions, including the angular, fusiform and anterior orbital. In conclusion, LPDs are associated with increased gray matter volume in some patients. This finding may indicate acute structural alterations contributing to the mechanisms underlying these discharges.

KEYWORDS: neurophysiology, electroencephalogram, neuroimaging, LPDs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de LPDs do lado esquerdo em um dos pacientes estudados. Um homem de 65 anos com gliose após ressecção de meningioma em asa de esfenóide à esquerda....	19
Figura 2. Principais padrões observados no EEG relacionados ao continuum ictal-interictal.....	23
Figura 3. Algoritmo de tratamento proposto para as LPDs.....	25
Figura 4. Exemplos de casos clínicos com hipermetabolismo no PET e o exame de RM correspondente.....	27
Figura 5. Gráfico de coocorrência das medicações anticrises em uso por 20 pacientes (87%) investigados (3 pacientes não estavam utilizando medicação).....	38
Figura 6. Resultado dos exames de tomografia computadorizada, corte axial com cada linha representando um paciente.....	41
Figura 7. Resultado dos exames de ressonância magnética, sequência T1, corte axial com cada linha representando um paciente.....	42
Figura 8. Sobreposição dos resultados da análise quantitativa do EEG de pacientes com descargas periódicas lateralizadas submetidos a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.....	45
Figura 9. Resultados da análise de correlação individual (n=23) entre mapas de substância cinzenta e intensidade da corrente do EEG em 136 regiões de interesse segundo o atlas Neuromorphometrics.....	47
Figura 10. Resultado da análise de correlação entre a localização das LPDs e o volume da substância cinzenta para todos os 23 pacientes investigados.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre os diferentes tipos de LPDs.....	21
Tabela 2. Características clínicas e eletroencefalográficas dos pacientes analisados.....	39
Tabela 3. Principais achados de imagem em 23 pacientes com LPDs no exame de EEG e o tempo entre realização dos dois exames.....	40
Tabela 4. Resultados da análise de correlação individual (n=23) entre mapas de substância cinzenta e intensidade da corrente do EEG em 136 regiões de interesse segundo o atlas Neuromorphometrics.....	46
Tabela 5. Resultados da análise de correlação indicando o volume dos voxels em mm ³ , coordenadas MNI, estrutura anatômica de acordo com o atlas Neuromorphometrics e o valor médio de p.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIPDs	“Bilateral Independent Periodic Discharges”
CLARA	“Classical LORETA Analysis Recursively Applied”
DMN	“Default Mode Network”
DPs	Descargas Periódicas
EEG	Eletroencefalograma
FOV	“Field of View”
GPD	“Generalized Periodic Discharges”
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IC	Intervalo de Confiança
LPD	“Lateralized Periodic Discharges”
MAC	Medicamento anticrise
MATLAB	MATrixLABoratory
MNI	“Montreal Neurological Institute”
NS	Não Significativo
OR	“Odds ratio”
PET-FDG	“Positron emission tomography with the marker 18F-fluoro-deoxy-2-glucose”
PLEDs	“Periodic Lateralized Epileptiform Discharges”
RM	Ressonância Magnética
ROI	“Region of interest”
SIRPIDs	“Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges”
SPECT	“Single-photon emission computed tomography”
SPM12	“Statistical Parametric Mapping”
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
Manifestação clínica das encefalopatias	15
Mecanismo da encefalopatia.....	16
Neurofisiologia.....	16
Descargas Periódicas Lateralizadas.	18
Neuroimagem nas Descargas Periódicas Lateralizadas	26
JUSTIFICATIVA.	29
HIPÓTESE PRINCIPAL.	30
OBJETIVOS	31
Objetivos gerais	31
Objetivos específicos	31
MATERIAL E MÉTODOS	32
Inclusão dos sujeitos	32
Eletroencefalograma	33
Análise qualitativa do eletroencefalograma.....	33
Análise quantitativa do eletroencefalograma.	33
Neuroimagem.....	34
Análise da neuroimagem.....	34
Análise estatística.....	35
RESULTADOS	37
Dados clínicos.	37
Análise estatística.....	37
Neuroimagem: aspecto qualitativo.....	40
Neurofisiologia: aspecto qualitativo.	44
Análise estatística.....	44
Neurofisiologia: aspecto quantitativo	44
DISCUSSÃO.	53
CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS.....	59
APÊNDICE.....	64
ANEXOS.	66

INTRODUÇÃO

Encefalopatia é uma condição frequente em hospitais de qualquer grau de complexidade. Este termo é bastante genérico e utilizado para descrever alterações do estado mental. A etiologia desta condição é variada e está diretamente relacionada com o prognóstico (PLUM et al., 2019; BERGER, 2004).

Esta é uma condição comum e, a despeito de inúmeros avanços em métodos de monitorização e terapêutica, mantém elevada taxa de morbimortalidade. A expressão clínica da encefalopatia pode ser multissistêmica e assim seu manejo deve englobar o maior número de recursos para que esses vários sistemas sejam monitorados e com esses dados direcionar seu tratamento. A encefalopatia em pacientes graves é frequente, e sua presença representa aumento tanto da morbimortalidade quanto piora da função cognitiva em longo prazo (FRIEDMAN et al., 2009). A prevalência em pacientes adultos internados varia de 12 a 20%, sendo mais comum em pacientes com comprometimento cognitivo prévio e associado a desfechos adversos (DUPLOOY et al., 2019; RYAN et al., 2018).

Manifestação clínica das encefalopatias

A encefalopatia pode apresentar quadro clínico variável, mas sua expressão mais importante é o comprometimento do nível de consciência, o qual pode variar da confusão mental ao coma (PLUM et al., 2019). Além disso, a percepção da expressão clínica das encefalopatias é dificultada pela muito frequente utilização, nesse grupo de pacientes, de fármacos com ação no sistema nervoso central, a exemplo de benzodiazepínicos e opioides.

Clinicamente, as alterações do nível de consciência podem ser enquadradas em cinco tipos (PLUM et al., 2019):

- a) Alteração mínima da consciência (“clouding of consciousness”): caracterizada por redução do estado de vigília ou atenção que pode incluir hiperexcitabilidade e irritabilidade alternando com sonolência. Distinção com pacientes que apresentam confusão mental secundária a alteração cognitiva focal deve ser feita;
- b) Delirium: caracterizado por alteração da percepção de estímulos sensoriais e, frequentemente, alucinações vívidas;

- c) Torpor (“*obtundation*”): os pacientes apresentam leve a moderada redução do estado de alerta, associado a um menor interesse pelo ambiente;
- d) Estupor: semelhante a um sono profundo. O indivíduo só pode ser despertado por estímulos vigorosos;
- e) Coma: estado de completa arresponsividade. O paciente não pode ser despertado.

Algumas escalas já bem estabelecidas como a Escala de Coma de Glasgow e a Escala de Jovet modificada são utilizadas na tentativa de quantificar e melhor detalhar o comprometimento do nível de consciência dos pacientes (TEASDALE e JENNETT, 1974; JOUVET, 1969).

Mecanismo da encefalopatia

As alterações do nível de consciência ocorrem quando existe alteração na formação reticular ou na sua porção conhecida como sistema reticular ativador ascendente. Esta estrutura está anatomicamente localizada desde a região pontomesencefálica até o diencéfalo (tálamo e hipotálamo). Além disso, alterações hemisféricas bilaterais ou multifocais também estão associadas à alteração do nível de consciência (PLUM et al., 2019).

A fisiopatologia das encefalopatias ainda está indefinida, mas estudos referem envolvimento de mediadores inflamatórios (ou seja, citocinas, quimiocinas) que promovem ativação endotelial e quebra da barreira hematoencefálica. A chegada de mediadores ao parênquima cerebral leva a stress oxidativo e apoptose celular, além de interferir no funcionamento de neurotransmissores, conjunto este que resulta na encefalopatia (SHARSHAR et al., 2010).

Neurofisiologia

O eletroencefalograma (EEG) é um exame bastante útil na avaliação de pacientes com encefalopatia. Este exame mostra em tempo real a atividade elétrica cerebral (SCHOMER e SILVA, 2011). Sua especificidade é baixa, entretanto alguns padrões podem ser de grande valor inclusive no diagnóstico etiológico (YOUNG, 2000). Além disso, estudos mostram que pode ser utilizado para definir o prognóstico nas encefalopatias (BORGES et al., 2010).

Os principais achados no EEG em pacientes com encefalopatia e coma incluem (SCHOMER e SILVA, 2011):

- a) Ondas lentas ou alteração da atividade de base: é a alteração mais frequentemente observada nos pacientes com encefalopatia. Este padrão deve ser diferenciado de alterações fisiológicas como sonolência e sono. Neste padrão podemos incluir a atividade intermitente delta rítmica generalizada. O grau desta atividade, sobretudo a frequência, parece estar relacionada com o grau de encefalopatia (SHARBOROUGH et al., 1975). O padrão de ondas lentas, apesar de ser o mais frequente, por ser inespecífico é pouco estudado. Estudos sugerem que esta forma de atividade é gerada no córtex cerebral pelas camadas de células piramidais. Provavelmente, esta atividade aparece devido à deafferentação parcial de áreas subcorticais. Além disso, a alteração da atividade de base está intimamente relacionada com alterações no circuito tálamo-cortical que ocorre de forma combinada com alguma patologia cortical (SCHAUL, 1990);
- b) Padrões de coma: o padrão conhecido por coma alfa mostra atividade na faixa alfa (8-13Hz), difusa, geralmente não responsiva à abertura ocular. Outro padrão semelhante é o coma fuso que tem aparência similar ao alfa com frequência de 11-14Hz (AUSTIN; WILKUS; LONGSTRETH, 1988). Estes padrões são geralmente vistos em anoxia, trauma ou insultos cerebrais difusos. A reatividade geralmente está associada a um melhor prognóstico, sobretudo no coma fuso (WESTMORELAND et al., 1975);
- c) Anormalidades periódicas: nesta categoria entram diversas e importantes anormalidades. O padrão surto-supressão pode ser observado no coma e sugere a fase final de um estado de mal epilético (TREIMAN; WALTON; KENDRICK, 1990) ou anóxia grave. Pode ser observado também em pacientes sob efeito de medicações como, por exemplo, barbitúricos. Ainda neste grupo podemos incluir as LPDs (do inglês “Lateralized Periodic Discharges”) ou GPDs (do inglês, “Generalized Periodic Discharges”) que podem ser observadas em várias patologias que envolvam o córtex cerebral de forma aguda ou crônica;
- d) Ondas trifásicas: estas ondas apresentam morfologia característica e foram descritas na encefalopatia hepática. Atualmente é considerada uma variação de GPD;

- e) Atividade epileptiforme: finalmente, este último padrão consiste na presença de descargas epileptiformes ou estado de mal epiléptico não convulsivo. O diagnóstico clínico desta condição é difícil e o EEG é decisivo para o seu diagnóstico e tratamento.

Mais recentemente, um padrão conhecido como SIRPIDs (do inglês, “Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges”) foi descrito (HIRSCH et al., 2004). Essa descrição ocorreu em uma revisão de 150 pacientes consecutivos submetidos à monitorização por EEG contínuo. 33 pacientes (22%) apresentaram SIRPIDs. O significado deste achado permanece incerto (HIRSCH et al., 2004). Estudos funcionais sugerem que este tipo de manifestação não representa padrão ictal (ZEILER; TURTZO; KAPLAN, 2011). A incidência e o mecanismo das SIRPIDs permanecem indeterminados. Em um estudo com 105 pacientes em coma após parada cardíaca a prevalência desta anormalidade foi de 13% (14 pacientes) (ALVAREZ; ODDO; ROSSETTI, 2013).

A análise quantitativa do EEG consiste na aplicação de algoritmos matemáticos ao exame por meio de programas de computador com o objetivo de aumentar a sensibilidade para detecção de anormalidades. Além disso, os dados gerados por esta forma de análise podem ser utilizados com a finalidade de pesquisa e utilizados para auxiliar na identificação de pacientes com pior prognóstico e até mesmo na melhor localização de uma região cerebral mais comprometida.

Descargas Periódicas Lateralizadas:

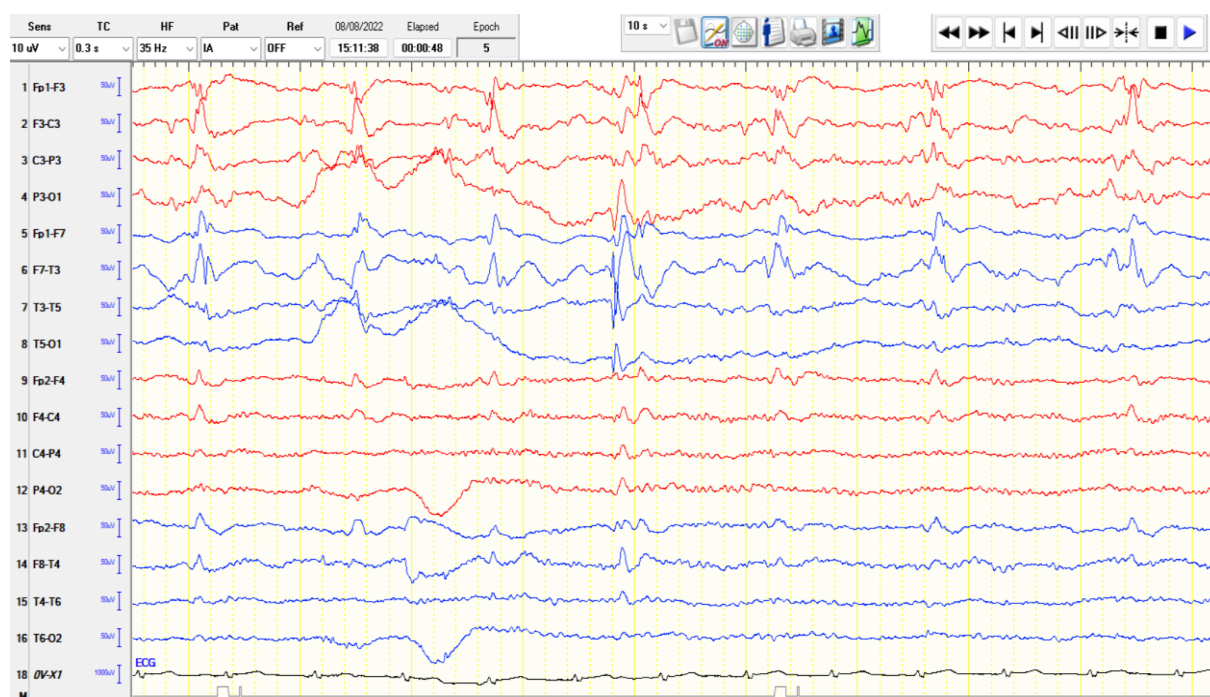
Em 1950, Cobb relatou um padrão “periódico” de EEG em um paciente com encefalite progressiva subaguda. Vários estudos subsequentes descreveram padrões epileptiformes periódicos ou quase periódicos, focais ou localizados, nos EEGs de pacientes com lesões hemisféricas (LIN e DRISLANE, 2018).

Chatrian et al. propuseram, em 1964, o termo PLEDs (do inglês, “Periodic Lateralized Epileptiform Discharges”) para descrever ondas agudas paroxísticas repetindo periodicamente ou quase periodicamente separados por pontos de quiescência aparente a uma taxa de cerca de 1Hz (CHATRIAN; SHAW; LEFFMAN, 1964). Subsequentes publicações levaram a algumas mudanças, já que PLEDs foram vistos em lesões cerebrais focais (abscesso cerebral, encefalite, hemorragia ou infarto cerebral, trauma e hiperglicemia não cetótica) ou foram caracterizados como um padrão ictal (LIN

e DRISLANE, 2018). A ACNS (do inglês, “American Clinical Neurophysiology Society”) trocou o termo PLEDs por LPDs, deixando de fora o termo epileptiforme (HIRSCH et al., 2013).

As LPDs são descargas unilaterais e relativamente uniformes (muitas vezes com morfologia aguda ou em espícula), normalmente variando de 100-300 μ V (SCHOMER e SILVA, 2011), recorrentes, em intervalos regulares de até 3 por segundo, com um claro retorno à linha de base entre as descargas adjacentes (HIRSCH et al., 2013). Um exemplo de LPD pode ser observado na figura 1 (JOHNSON e KAPLAN, 2017).

FIGURA 1: Exemplo de LPDs do lado esquerdo em um dos pacientes estudados. Um homem de 65 anos com gliose após ressecção de meningioma em asa de esfenóide à esquerda.



Observe o componente rápido com os LPDs, que pode ser chamado LPDs+F (“LPDs plus fast”).

A fisiopatologia da geração das descargas periódicas (DPs) não é completamente compreendida. Várias hipóteses, incluindo a “teoria do isolamento cortical”, alterações em neurotransmissores excitatórios ou circuitos talamocorticais anormais foram propostas (HUSARI e JOHNSON, 2020). Inicialmente, acreditou-se que as LPDs eram decorrentes de uma desconexão entre o córtex e as estruturas subcorticais, levando ao padrão periódico como decorrência de uma grande lesão na substância branca. Estudos subsequentes das características patológicas ou radiológicas de séries de casos mostraram que lesões em muitas áreas do cérebro podem associar-se com as LPDs. Foram encontradas lesões na substância cinzenta cortical, lesões na substância cinzenta cortical e na substância branca

subcortical, mas não lesões na substância branca isoladamente. Esse padrão, portanto, foi considerado uma consequência inespecífica de uma desnervação aguda e transitória de uma área localizada do córtex, como uma resposta anormal dos neurônios corticais, tálamo-corticais ou ambos ao disparo rítmico gerado pelo núcleo reticular do tálamo (LIN e DRISLANE, 2018).

As causas mais comuns de LPDs são acidente vascular cerebral (AVC), infecção, tumor e hemorragia (FITZPATRICK e LOWRY, 2007; GARCÍA-MORALES et al., 2002; WALSH e BRENNER, 1987). Entre as infecções do sistema nervoso central, as LPDs tem sido associadas classicamente à encefalopatia pelo vírus herpes simples (LIN e DRISLANE, 2018). Etiologias menos comuns incluem hematoma subdural, trombose do seio venoso, síndrome da encefalopatia posterior reversível e doenças inflamatórias/autoimunes como encefalite anti-NMDA (N-metil-D- aspartato), encefalite de Rasmussen e lúpus cerebral (HUSARI e JOHNSON, 2020). Podem ser observados tanto após insulto agudo quanto em um contexto de uma condição crônica (SAN JUAN ORTA et al., 2009).

Na maioria das vezes, as LPDs surgem de disfunções tanto na substância cinzenta cortical quanto na substância branca subcortical (GURER et al., 2004; SAN JUAN ORTA et al., 2009). No entanto, podem ocorrer também no contexto de insulto tóxico ou metabólico (hiperglicemia, hipoglicemia, hiponatremia), mesmo na ausência de lesão focal e imagens cerebrais normais (HUSARI e JOHNSON, 2020; FITZPATRICK e LOWRY, 2007; GARCÍA-MORALES et al., 2002). Foi acompanhado um grupo de pacientes com AVC agudo e observaram uma presença maior de LPDs em pacientes com distúrbios metabólicos em comparação àqueles sem distúrbios metabólicos, sendo a hiperglicemia e a febre mais relacionados com o achado (NEUFELD et al., 2018).

Geralmente, as LPDs são um achado agudo e transitório, remetindo após 8 a 10 dias (FITZPATRICK e LOWRY, 2007; GARCÍA-MORALES et al., 2002). No entanto, em casos raros, as LPDs serão um achado crônico e tem sido observados cronicamente em pacientes assintomáticos (WESTMORELAND; KLASS; SHARBROUGH, 1986).

Em pacientes hospitalizados submetidos a monitoramento contínuo por EEG, a prevalência de LPDs é de 6,2% a 15,7% (SEN-GUPTA et al., 2014; SWISHER et al., 2015; HUSARI e JOHNSON, 2020).

A associação de LPDs com crises epilépticas clínicas ou eletrográficas varia de 50% a 80% (HUSARI e JOHNSON, 2020) e com o subsequente desenvolvimento de epilepsia entre 3% a 66%. As crises epilépticas clínicas ocorrem em 23% a 100% dos pacientes com LPDs (HUSARI e JOHNSON, 2020; LIN e DRISLANE, 2018). Os pacientes com

crises epiléticas antes do registro das LPDs ou com uma primeira crise reconhecida no momento do registro das LPDs apresentaram maior risco de ter crises após a alta hospitalar, enquanto pacientes que tiveram LPDs sem crises clínicas concomitantes provavelmente tiveram menor risco de desenvolver novas crises (LIN e DRISLANE, 2018).

Estudos de EEG contínuos para estratificar o risco de crises indicaram como preditores de crises eletrográficas as LPDs com padrões “plus” definidos como: atividade rápida sobreposta, atividade rítmica sobreposta, ondas agudas ou espículas positivas sobrepostas e/ou com morfologia trifásica (LIN e DRISLANE, 2018). Uma definição consensual de um LPD como interictal foi proposta recentemente e inclui padrão periódico ou onda aguda ocorrendo com frequência entre 1Hz e 2,5 Hz ou padrão periódico ou onda aguda ocorrendo com frequência média entre 0,5Hz e 1 Hz e a presença de um modificador “plus” ou flutuação (HIRSCH et al., 2021). A tabela 1 mostra uma comparação entre diferentes tipos de LPDs (HUSARI e JOHSON, 2020).

TABELA 1: Comparação entre os diferentes tipos de LPDs (HUSARI; JOHNSON, 2020):

Lesão cerebral interictal/irritativa	Peri-ictal/Ictal
1. LPDs propriamente ditas	1. LPDs-plus
2. Periodicidade $\leq 0,5$ Hz*	2. Periodicidade ≥ 1 Hz*
3. Atividade monomórfica	3. Evolução espaçotemporal do padrão de EEG
	4. Sinais neurológicos e distúrbios epiléticos**
	5. Resultados de

Notas:

* Entre 0,5 e 1 Hz, o modificador *plus* e a evolução espaçotemporal do padrão podem ser determinantes.

** Sintomas sincronizados com as Descargas Periódicas Lateralizadas podem ser considerados um critério estritamente suficiente para determinar a natureza ictal, independentemente dos demais critérios.

Crise epilética e/ou estado de mal epilético foram observados em 74% dos pacientes com LPDs “plus” e em 6% dos pacientes com LPDs em geral (REIHER et al., 1991). Nos casos em que mostram um risco aumentado para crises epiléticas, justifica-se monitorização contínua com vídeo-EEG e/ou mudanças nas medicações anticrises (MACs) (GELISSE et al., 2021). Estudos de imagem como RM (ressonância magnética) com perfusão, PET-FDG (do inglês, “positron emission tomography with the marker 18F-fluoro-deoxy-2-glucose”), ou SPECT (do inglês, “single-photon emission computed tomography”) podem auxiliar, sendo a hiperperfusão ou hipermetabolismo fortemente

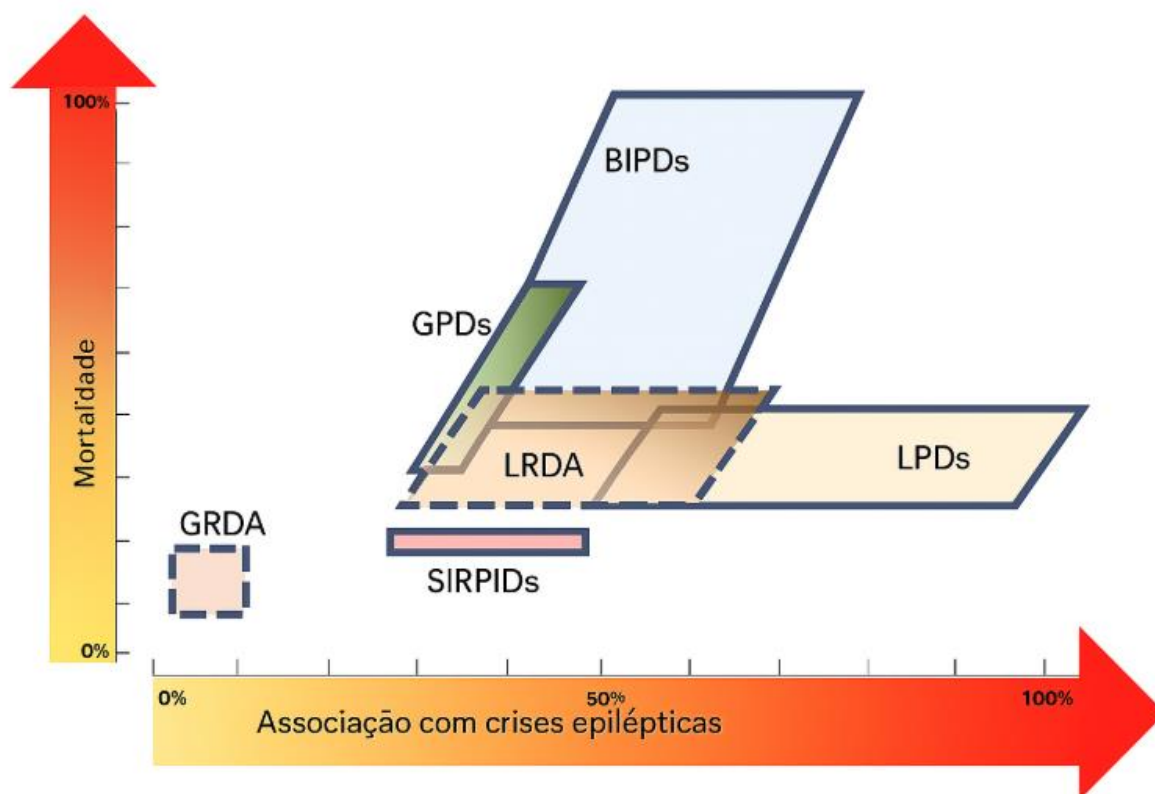
sugestivos da natureza ictal. A resposta das descargas ao uso de MACs também pode ajudar nessa diferenciação (LIN e DRISLANE, 2018).

As manifestações clínicas mais comuns, quando presentes, são crises motoras focais, isoladas ou repetitivas e, em alguns casos, com evolução para tônico-clônico bilateral (LIN e DRISLANE, 2018).

Apesar da forte correlação com as crises epiléticas, esse padrão de descargas foi observado em estados ictal, interictal ou em pacientes sem crises epiléticas. Nestes casos, ocorrem sem sintomas clínicos e geralmente desaparecem de forma gradual, muitas vezes sem tratamento ou intervenção (LIN e DRISLANE, 2018).

Essa ambiguidade quanto ao significado clínico de certos padrões eletroencefalográficos motivou a formulação do conceito de “continuum” ictal-interictal. Esse termo descreve uma zona intermediária entre atividade ictal e interictal, caracterizada por descargas rítmicas, periódicas ou estereotipadas, que não preenchem todos os critérios clássicos de uma crise epilética, mas tampouco podem ser consideradas benignas ou indiferentes. O “continuum” ictal-interictal é particularmente relevante em contextos neurológicos agudos, como em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, onde esses padrões podem refletir desde uma atividade epilética subclínica até uma resposta inespecífica a agressões cerebrais difusas. A distinção adequada exige correlação clínica, acompanhamento evolutivo e, em muitos casos, um teste terapêutico com MACs para elucidar seu significado funcional (CHONG e HIRSCH, 2005). A figura 2 ilustra os principais padrões do continuum ictal-interictal e sua relação com mortalidade e crises epiléticas (JOHNSON e KAPLAN, 2017).

FIGURA 2: Principais padrões observados no EEG relacionados ao continuum ictal-interictal.



Esta figura (inspirada em Chong e Hirsch, 2005) mostra a associação relativa com crises epilépticas e mortalidade publicada dos diferentes padrões no continuum ictal-interictal. O eixo X está associado com as crises epilépticas; o eixo Y está associado com o aumento da mortalidade.

Legenda: BIPDs: “bilateral independent periodic discharges”; LRDA: “lateralized rhythmic delta activity”; GRDA: “generalized rhythmic delta activity”. Taxas de mortalidade não avaliadas para GRDA e LRDA. (JOHNSON e KAPLAN, 2017)

Além das crises epilépticas, há também relatos da associação de LPDs com “fenômenos negativos” como afasia, apraxia, hemiparesia e afeto deprimido, que melhoraram após a administração de MACs como lorazepam e fenobarbital (LIN e DRISLANE, 2018). Metamorfopsia (alteração na percepção da forma ou do formato de um objeto) e palinopsia (recorrência da visão de uma imagem que não se encontra mais no campo visual) foram associados à LPDs parietais à direita (LIN e DRISLANE, 2018).

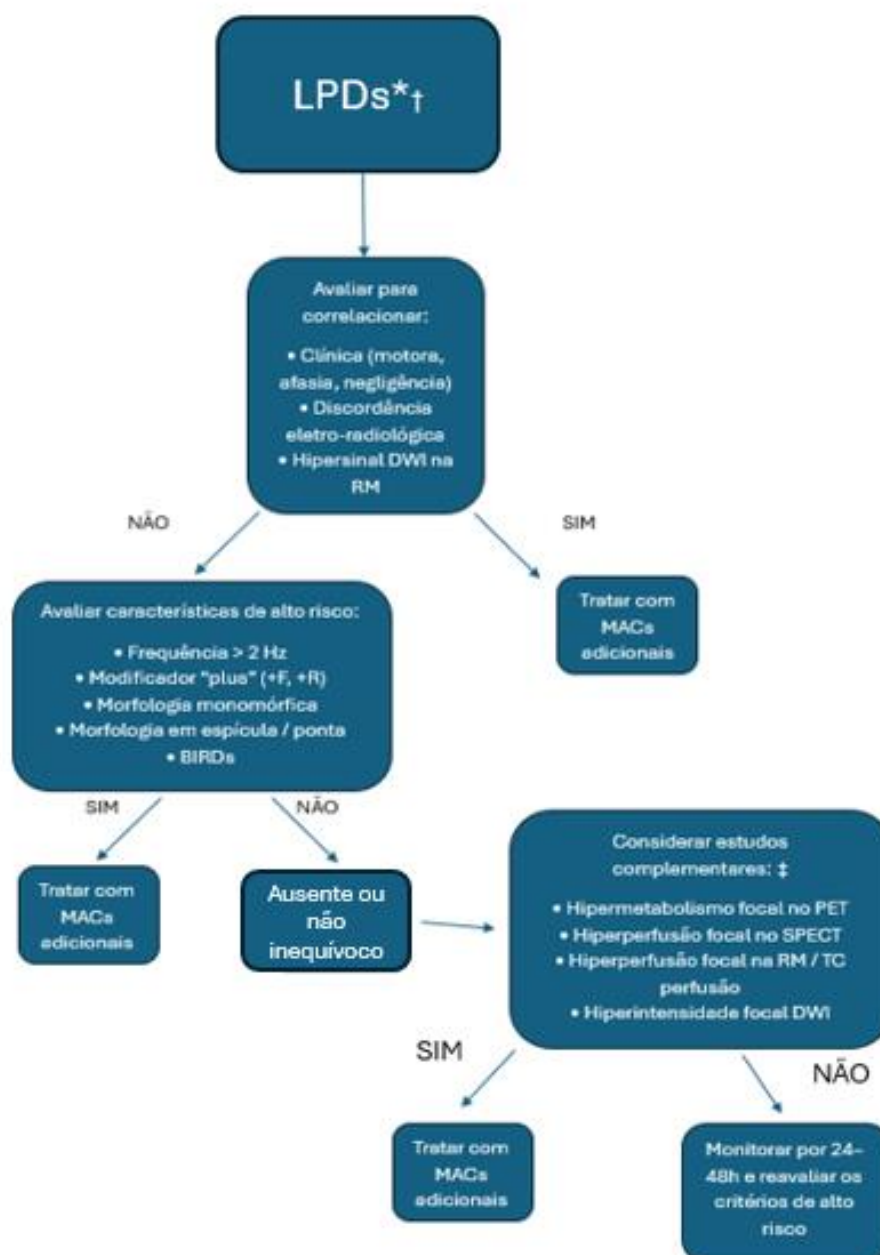
Discernir se as LPDs estão causando lesão cerebral secundária e dano neuronal secundário é objeto de pesquisas recentes. Vespa et al., 2016, demonstraram que tanto crises epilépticas quanto DPs estavam associadas a uma relação lactato/piruvato elevada e à diminuição da glicose em 34% dos pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE). O grupo de Columbia descobriu que todas as DP (tanto LPDs quanto GPDs) estavam associadas a um grau de aumento da demanda metabólica e, em frequências de 2Hz, os mecanismos compensatórios falharam e a hipóxia tecidual ocorreu. Embora os estudos não

estabeleçam causalidade, eles sugerem que as DPs podem estar associadas à lesão cerebral secundária (HUSARI e JOHNSON, 2020).

A presença de LPDs tem uma associação significativa com o aumento da mortalidade, que varia de 24% a 41% nesses pacientes (FITZPATRICK e LOWRY, 2007), (SAN JUAN ORTA et al., 2009), (WALSH e BRENNER, 1987) e com apenas 21% dos pacientes alcançando o status independente após 1 ano (SAN JUAN ORTA et al., 2009). A etiologia subjacente das LPDs influencia muito no prognóstico (WALSH e BRENNER, 1987). Pacientes com neoplasias apresentam taxas mais altas de dependência funcional após um ano em comparação com aqueles de etiologia vascular (SAN JUAN ORTA et al., 2009). Alguns fatores foram relacionados a um risco menor de morte como a etiologia crônica comparado à etiologia aguda (OR – do inglês “odds ratio” – 0,14, IC – intervalo de confiança – 95% 0,03-0,72) e LPDs associados a crises epiléticas quando comparados às LPDs sem crises epiléticas (OR 0,21, IC 95% 0,04-0,97) (SAN JUAN ORTA et al., 2009). Isso pode refletir lesões mais graves nos pacientes com descargas isoladas ou uma natureza transitória ou menos grave nas descargas associadas a crises epiléticas (JOHNSON e KAPLAN, 2017).

O manejo de pacientes com DPs não é padronizado, com vários algoritmos propostos, mas sem diretrizes claras de tratamento. O manejo geralmente é adaptado individualmente com base no contexto clínico. Recomenda-se a interpretação das DPs no contexto de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos e avaliar se há discordâncias eletroclínicas ou eletrorradiológicas (ou seja, discrepâncias entre os achados clínicos ou radiológicos e a correlação com o EEG). O uso de imagens funcionais ou metabólicas na interpretação das DPs e a avaliação dos riscos e benefícios de um tratamento mais agressivo com MACs ou anestésicos intravenosos deve ser ponderado (HUSARI e JOHNSON, 2020). A figura 3 representa um algoritmo de tratamento proposto para as LPDs.

FIGURA 3: Algoritmo de tratamento proposto para as LDPs.



DWI: “Diffusion Weighted Imaging”, BIRDs: “Brief Potentially Ictal Rhythmic Discharges”, Ecog: eletrocorticografia. Adaptado de HUSARI e JOHNSON, 2020.

*Se >2,5 Hz com evolução espaço-temporal típica, tratar com MACs adicionais.

†A correlação com o exame neurológico e o contexto clínico deve ser considerada em todas as etapas do algoritmo de tratamento.

‡Em casos selecionados, considerar EcoG.

Na alta hospitalar, permanece incerto quais pacientes se beneficiariam de MACs profiláticos. Dado o alto risco de crises epiléticas recorrentes em pacientes com LPDs e crises epiléticas, parece razoável continuar a terapia com MACs, mas a duração do tratamento não está claramente estabelecida. Uma abordagem razoável seria continuar o tratamento por 3 a 12 meses, repetir um EEG de rotina e começar a reduzir gradualmente os MACs na ausência de atividade epileptiforme ou crises clínicas (HUSARI e JOHNSON, 2020).

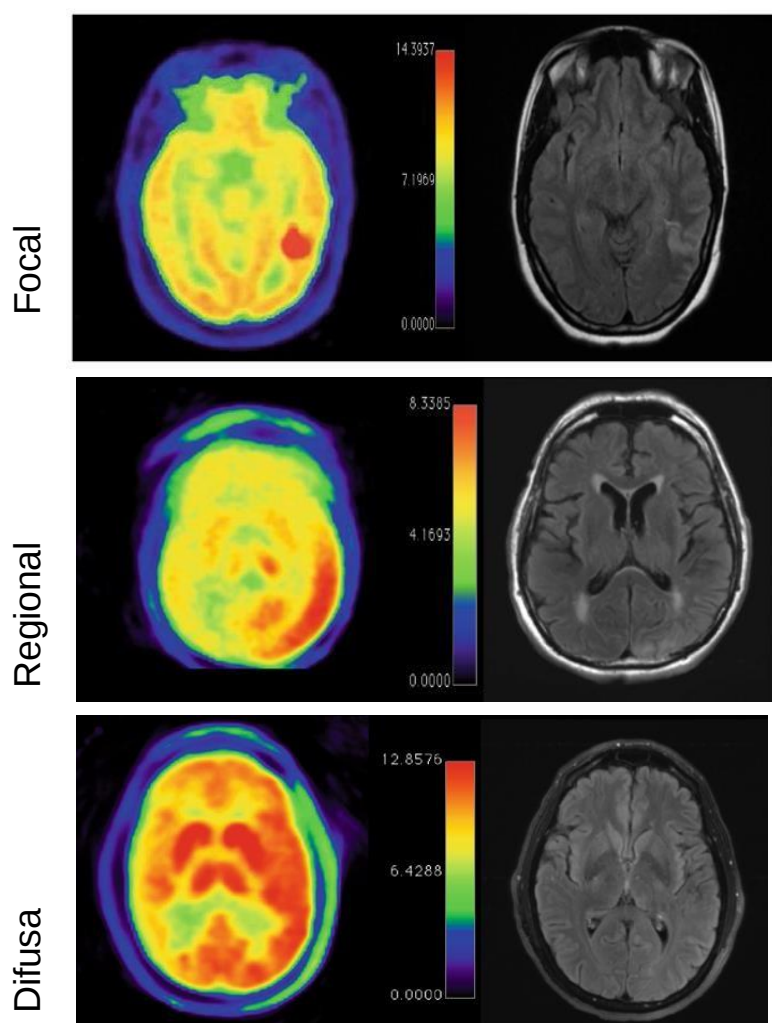
Neuroimagem nas LPDs:

Em estudos retrospectivos com pacientes que realizaram tomografia computadorizada (TC) de alta resolução (cortes com menos de 1mm) e/ou RM de encéfalo, a maioria deles apresentou lesões estruturais ipsilaterais às LPDs. As lesões incluíram encefalomalacia, atrofia, lacunas, efeitos de massa, sugerindo um papel principal das lesões estruturais na patogênese das LPDs. Embora lesões corticais agudas fossem o substrato estrutural mais comum, lesões subcorticais, lesões crônicas e ausência de lesões também ocorreram (LIN e DRISLANE, 2018).

A realização de imagens de estudo metabólicos como o SPECT podem mostrar hipoperfusão (HISADA et al., 2000) ou podem mostrar hiperperfusão (CLAASSEN, 2009). Como o aumento do fluxo de sangue no SPECT é um marcador sensível para a atividade ictal, isso pode ser determinante para um tratamento mais agressivo do paciente com crises epiléticas e epilepsia (DEVOUS et al., 1998). Em alguns casos, conclui-se que a hipoperfusão regional no SPECT pode indicar comprometimento funcional cerebral (LIN e DRISLANE, 2018). A resolução da hiperperfusão ou mesmo da hipoperfusão foi observada após interrupção das LPDs (LIN e DRISLANE, 2018).

O PET-FDG também pode mostrar hipermetabolismo ou hipometabolismo na região das LPDs e pode mudar de hipermetabólico para hipometabólico durante o curso do paciente à medida que as LPDs desaparecem (CLAASSEN, 2009; HANDFORTH et al., 1994). A figura 4 mostra alguns exemplos investigados por meio do PET-FDG (STRUCK et al., 2016).

FIGURA 4 – Exemplos de casos clínicos com hipermetabolismo no PET e o exame de RM correspondente.



As imagens de PET-FDG são cortes axiais e estão em esquema de gradação de cores: hipometabólico (azul) passando por verde, amarelo até hipermetabólico (vermelho). As imagens de RM são cortes axiais na sequência FLAIR (“Fluid- attenuated inversion recovery”) (STRUCK et al., 2016).

Na RM de encéfalo, o grau de alteração do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC – do inglês “Apparent Diffusion Coefficient”) se correlaciona com a perda das células neuronais em estudos com animais (LIU et al., 2001). Estudos demonstraram taxas mais altas de restrições à difusão na RM em pacientes com LPDs e crises epilépticas do que em pacientes com crises epilépticas sem LPDs (HUSARI e JOHNSON, 2020).

A magnetoencefalografia foi usada para esclarecer a distribuição espacial e temporal das LPDs em um paciente com lesão parietal direita. O mapeamento do dipolo de corrente equivalente de três componentes foi localizado no córtex ao redor da lesão, mas cada componente tinha uma localização e direção dipolo diferentes, indicativo de possível multifocalidade da origem ou pleomorfismo da propagação das LPDs subjacentes (LIN e

DRISLANE, 2018). A magnetoencefalografia em pacientes com LPDs localizou as DPs em áreas perilesionais e não nas lesões em si (HUSARI e JOHNSON, 2020).

Portanto, os mecanismos subjacentes às LPDs ainda não são completamente compreendidos. Trata-se de um padrão eletroencefalográfico cuja fisiopatologia permanece em investigação, sobretudo devido à sua associação com múltiplas etiologias neurológicas (CHONG e HIRSCH, 2005). Frequentemente observadas em contextos agudos e potencialmente reversíveis, as LPDs configuram uma manifestação neurofisiológica que pode refletir tanto agressões cerebrais estruturais quanto disfunções metabólicas ou inflamatórias (SAN JUAN ORTA et al., 2009; FITZPATRICK e LOWRY, 2007). Dada essa diversidade de causas e a ausência de consenso sobre sua real significância clínica, torna-se essencial aprofundar investigações relacionando o quadro clínico, os achados de neuroimagem e a evolução dos pacientes, especialmente em situações de encefalopatias agudas (HUSARI e JOHNSON, 2020).

JUSTIFICATIVA

Em decorrência da elevada morbimortalidade associada às encefalopatias agudas, o presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil eletroencefalográfico e as possíveis alterações estruturais evidenciadas por exames de neuroimagem em pacientes com descargas periódicas lateralizadas (LPDs).

As LPDs representam um padrão frequente no EEG de pacientes gravemente enfermos, inserindo-se no espectro do “continuum” ictal-interictal. O eletroencefalograma é um exame amplamente disponível, de baixo custo e utilidade clínica significativa. Assim, um maior entendimento dos achados eletroencefalográficos e de sua aplicabilidade clínica, especialmente quando correlacionados aos achados de neuroimagem, é de grande relevância para o manejo e o prognóstico desses pacientes.

HIPÓTESE PRINCIPAL

A hipótese principal deste estudo é que alterações estruturais detectadas por neuroimagem, especialmente variações no volume cortical, se correlacionam com características quantitativas do EEG em pacientes com LPDs, refletindo possíveis mecanismos envolvidos na gênese e manutenção dessas descargas periódicas.

OBJETIVOS

Objetivos gerais

Conhecer o perfil de pacientes que apresentam LPDs no EEG e, por meio da análise qualitativa e quantitativa, correlacionar com os achados da neuroimagem desses pacientes.

Objetivos específicos

- 1) Analisar o desfecho do paciente (alta ou óbito) de acordo com os padrões de eletroencefalograma observados;
- 2) Localizar e avaliar a distribuição das LPDs em pacientes com encefalopatia;
- 3) Identificar as alterações estruturais na neuroimagem (TC ou RM) destes pacientes;
- 4) Correlacionar os achados quantitativos da neuroimagem e do eletroencefalograma.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi enviado ao comitê de ética em pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), sob o parecer 7.017.051 (anexo 1). O sigilo das informações extraídas dos prontuários foi assegurado e um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi desenvolvido conforme resolução 466/2012. O TCLE (apêndice) foi aplicado aos pacientes que ainda se encontravam em seguimento no serviço ou que possuíam dados atualizados no sistema para a convocação. Como se trata de doença de baixa incidência e elevada morbimortalidade, foram utilizados dados de prontuário de 2015 a 2025, sendo que parte dos pacientes já vieram à óbito ou estão sem seguimento na instituição.

Inclusão dos sujeitos

O presente estudo avaliou de forma retrospectiva 23 pacientes com LPDs. Os pacientes foram identificados com base nas análises dos exames realizados no setor de neurofisiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). A leitura do EEG foi realizada pelos pesquisadores deste estudo e todos os pacientes tiveram LPDs identificados visualmente no exame. Depois de selecionados os exames com a presença de LPDs, foi realizado a análise das neuroimagens disponíveis no prontuário dos pacientes.

Para cada participante, foi selecionado o exame de neuroimagem (TC ou RM) mais recente disponível em relação ao EEG, considerando a adequação técnica e a relevância clínica. Nos casos em que múltiplas imagens estavam disponíveis, priorizou-se a que melhor refletia o estado estrutural cerebral no momento do registro eletroencefalográfico. Os EEGs e a neuroimagem desses pacientes foram realizados durante a internação ou de forma ambulatorial no HCFMB.

Os dados clínicos como idade, nível de consciência, presença de crises epiléticas, etiologia, uso de MACs ou sedativos, desfecho (alta ou óbito) foram obtidos por meio da revisão dos prontuários. Para essa análise, foi considerada a evolução clínica, preferencialmente realizada pela equipe de neurologia, no momento mais próximo possível da realização do EEG com a presença das LPDs.

Critérios de inclusão:

- a) Indivíduos maiores de 18 anos com a presença de LPDs no EEG;
- b) EEG disponível para revisão;
- c) Neuroimagem disponível para análise;
- d) Prontuário com dados suficientes para análise.

Critérios de exclusão:

- a) Desejo de sair do estudo;
- b) EEGs com atividade artefactual excessiva impossibilitando a análise.

Eletroencefalograma

Foram analisados os EEGs de rotina e realizados em aparelhos de 23 canais (Nihon- Kohden, Nicolet e Neurovirtual) utilizando a montagem internacional 10-20, impedância mantida abaixo de 5 k Ω e com duração mínima de 20 minutos. A taxa de amostragem utilizada foi de pelo menos 200 Hz e os exames foram realizados à beira do leito e no laboratório de neurofisiologia do HCFMB.

Análise qualitativa do eletroencefalograma

A análise visual qualitativa foi realizada pelos pesquisadores do projeto de forma convencional em estação de trabalho no setor de neurofisiologia do HCFMB.

Para a definição de crise eletrográfica foram seguidos os critérios de Salzburgo: paroxismos epileptiformes $> 2,5$ Hz ou paroxismos epileptiformes $\leq 2,5$ Hz ou atividade rítmica delta/teta ($>0,5$ Hz) e um dos seguintes: melhora do padrão do EEG após MAC intravenosa ou presença de fenômenos clínicos sutis ou evolução temporal e propagação espacial típicas (LEITINGER et al., 2015).

Análise quantitativa do eletroencefalograma

Para análise quantitativa do EEG foi utilizado o programa BESA Research 6.0 software (BESA GmbH, Gräfelfing, Germany). Inicialmente, utilizamos este programa para marcação automática de todas as LPDs. Em seguida, para cada paciente as descargas foram promediadas e, utilizando análise de componentes principais, a porção ascendente da LPD foi marcada. O algoritmo CLARA (“Classical LORETA Analysis Recursively Applied”) incluído no pacote de programas do BESA foi usado para encontrar a fonte

de descarga usando um modelo de aproximação realista para pacientes adultos. Os resultados desta análise CLARA foram exportados como arquivos de imagens tridimensionais de alta resolução (1mm).

Neuroimagem

Todos os pacientes realizaram o estudo de neuroimagem com TC ou RM no serviço de radiologia do HCFMB. As imagens de TC foram adquiridas em aparelho Toshiba, modelo Activion 16 (cortes axiais de 1,0 mm de espessura, tensão de tubo de 120 kVp, corrente de 190 mA, tempo de exposição de 1000 ms, reconstrução utilizando o kernel FC64 e espaçamento entre pixels no plano axial de aproximadamente $0,5 \times 0,5$ mm) ou GE Medical Systems, modelo Optima CT660 (cortes axiais de 1,25 mm de espessura, tensão de tubo de 120 kVp, corrente de 200 mA, tempo de exposição de 1460 ms, reconstrução com o kernel STANDARD e espaçamento entre pixels no plano axial de aproximadamente $0,5 \times 0,5$ mm).

A RM foi realizada utilizando equipamento da marca Siemens Healthcare (Alemanha), modelo MAGNETOM Verio 3T (Tesla) com bobina de 12 canais (espessura de fatia de 1 mm, matriz de aquisição de 512×512 , campo de visão (FOV – “Field of View”) de 256×256 mm, voxel isotrópico de $0,5 \times 0,5 \times 1$ mm, tempo de repetição (TR) de 1900 ms, tempo de eco (TE) de 2,47 ms e ângulo de flip de 9°) e Philips Healthcare modelo INGENIA 1.5T (espessura de fatia de 1,1 mm, espaçamento entre fatias de 0,55 mm, matriz de aquisição de 480×480 , FOV de aproximadamente 240×240 mm, tamanho de voxel isotrópico de $0,5 \times 0,5$ mm no plano axial, TR de 8,67 ms, TE de 4,04 ms e ângulo de flip de 8°).

Análise da neuroimagem

As imagens de TC foram registradas no espaço padrão e posteriormente segmentadas utilizando a ferramenta Clinical Toolbox (RORDEN et al., 2012) associada ao SPM12 (STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING, 2014) (FRISTON; STEPHAN, 2007) rodando na plataforma MATLAB® (MATrixLABoratory) (MATHWORKS, 2012). Nesta etapa, as imagens foram reamostradas em voxels isotrópicos de 1 mm. A sequência T1 da RM foi processada de forma semelhante utilizando o protocolo de segmentação unificada e o algoritmo DARTEL do SPM12. As imagens de TC e RM foram registradas no espaço padrão, um template com base em todos os indivíduos foi criado,

as imagens foram automaticamente segmentadas e posteriormente registradas no espaço padrão do Consórcio Internacional para Mapeamento Cerebral (ICBM- 152 – “International Consortium for Brain Mapping”) com base no Instituto Neurológico de Montreal (MNI-152 – “Montreal Neurological Institute”). Finalmente, as imagens foram suavizadas com um filtro Gaussiano de 8 mm de largura a meio máximo (FWHM – “Full Width at Half Maximum”). As imagens resultantes do EEG também foram corrigidas aos mapas de substância cinzenta obtidos a partir das imagens de TC e RM.

Análise estatística

Foi realizada a descrição qualitativa dos achados e suas relações com as variáveis demográficas.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R (R CORE TEAM, 2025) por meio da interface Rstudio (POSIT, 2025). Foram utilizados os testes exato de Fisher e chi-quadrado, teste de Wilcoxon (Mann-Whitney U) e regressão logística para avaliar fatores relacionados ao desfecho e frequência de descargas.

Duas formas de análise foram realizadas: individual e em grupo. Para análise de grupos, a análise voxel a voxel é ideal, pois permite identificar correlações detalhadas em cada ponto do cérebro, aproveitando a maior quantidade de dados para aumentar a confiabilidade estatística. Já para análises individuais, essa abordagem é menos estável devido ao ruído e poucos dados por voxel, por isso é melhor agrupar os valores dentro de regiões de interesse (ROIs – “region of interest”), o que reduz o ruído e facilita a interpretação dos resultados (POLDRACK, 2011).

Para análise a nível individual, para cada sujeito foi obtida uma medida global de correlação entre estrutura cerebral (substância cinzenta) e atividade funcional estimada (corrente), baseada nos valores medianos extraídos de múltiplas ROIs. Diferentes combinações de limiares foram testadas para excluir voxels com baixa intensidade, considerando apenas regiões com número mínimo de voxels válidos. A correlação de Spearman entre as medianas de substância cinzenta e corrente foi então avaliada entre as ROIs, sendo retida a combinação de limiares que resultou na correlação mais elevada e estatisticamente significativa ($p < 0,1$). Essa abordagem permitiu sintetizar, em uma única medida por indivíduo, o grau de associação entre propriedades estruturais e funcionais ao longo do cérebro. Os resultados foram exportados e visualizados por meio de gráficos de dispersão e mapas anatômicos sobrepostos ao

template MNI152, gerados com a biblioteca Nilearn ferramenta para análise neuroimagem em Python (ABRAHAM et al., 2014).

Correlação entre a análise quantitativa do EEG e da neuroimagem foi realizada por meio do modelo linear generalizado utilizando o programa Matlab (MATHWORKS, 2022). A inferência por nível de cluster foi utilizada para identificar regiões estatisticamente significativas nos mapas de correlação. Inicialmente, um limiar voxel-wise de $p < 0,001$ foi aplicado para detectar voxels supralimiar, que foram agrupados em clusters com base na conectividade espacial. Apenas clusters com tamanho mínimo de 20 voxels foram considerados significativos, o que ajuda a reduzir falsos positivos e garante que os resultados reflitam agrupamentos espaciais consistentes. Essa abordagem permite identificar áreas de interesse levando em conta a estrutura espacial dos dados, oferecendo uma análise mais robusta que o teste voxel a voxel isolado.

RESULTADOS

Dados clínicos

Foram incluídos 23 pacientes, sendo 20 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com média de idade de 58 ± 15 anos (mínimo de 22 e máximo de 79 anos). Em relação ao nível de consciência, 11 pacientes apresentavam nível de consciência preservado (vigil) e 12 pacientes apresentavam rebaixamento do nível de consciência (RNC).

Quanto à etiologia, observou-se uma diversidade nos quadros clínicos: 7 pacientes apresentaram etiologia infecto/metabólica (I-M), 4 pacientes com quadro neoplásico, 3 com infecção do sistema nervoso central, 4 com gliose, 2 com etiologia vascular, 2 com epilepsia e 1 com etiologia autoimune.

Dos 23 pacientes avaliados, 19 apresentaram pelo menos um evento de crise epiléptica na história clínica. Oito pacientes estavam em uso de um MAC, 9 pacientes utilizavam dois MACs e 3 pacientes estavam em uso de três MACs. A figura 5 resume as principais medicações utilizadas.

No desfecho clínico, 7 pacientes (30,4%) evoluíram a óbito e 16 (69,6%) receberam alta hospitalar ou permaneceram em seguimento ambulatorial.

A tabela 2 resume as características clínicas e eletroencefalográficas dos pacientes analisados.

Análise estatística

Não foi observado diferença entre: a presença de crises no EEG e o desfecho ($p = 1$), o quadro clínico e o desfecho ($p = 0,09$) e a etiologia e o desfecho ($p = 0,69$). A regressão logística não demonstrou associações entre estas variáveis.

FIGURA 5: Gráfico de coocorrência das medicações anticrises em uso por 20 pacientes (87%) investigados (3 pacientes não estavam utilizando medicação).

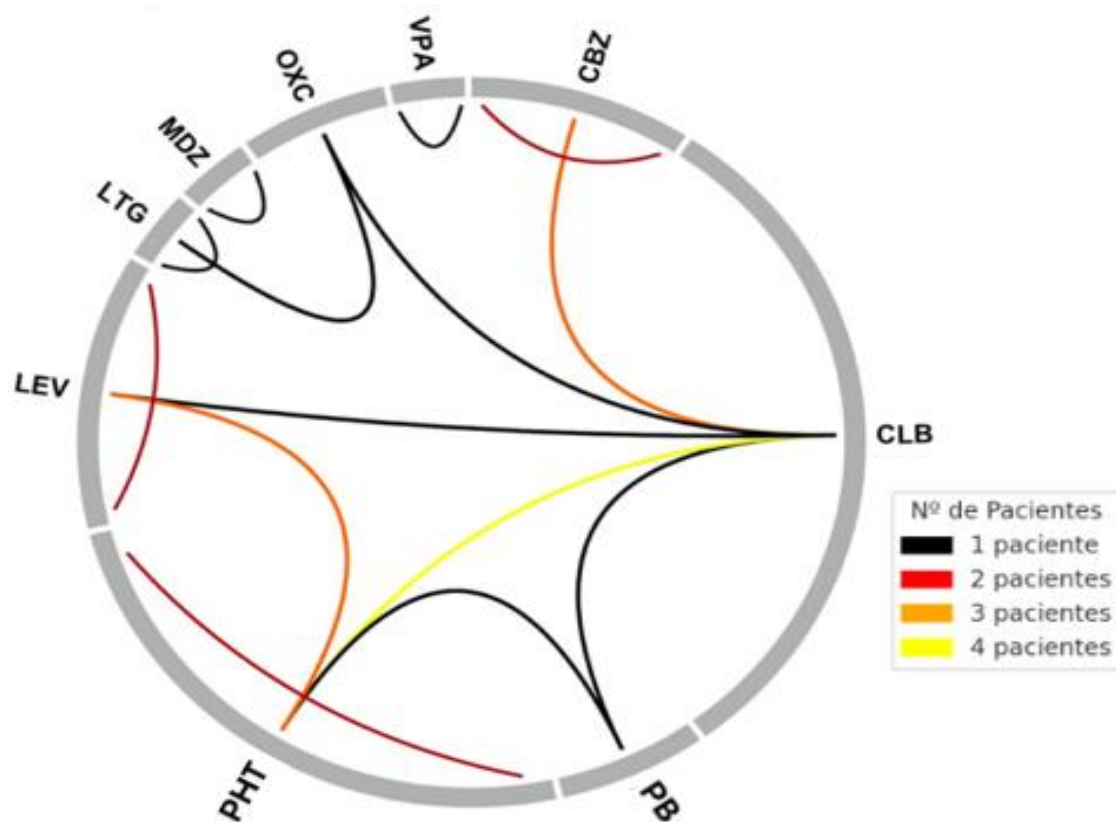


TABELA 2: Características clínicas e eletroencefalográficas dos pacientes analisados.

Paciente	N	Sexo	Idade	Crise	Quadro clínico	Local LPD	Etiologia	Periodicidade (Hz)	Morfologia	MACs ou sedativos	Desfecho (óbito = 1)	Crise eletrográfica
1	224	F	61	0	RNC	HCD	I-M	1	L	0	0	0
2	201	M	50	1	Vígil	HCE	Vascular	1	L	PHT+LEV+CLB	0	1
3	17	F	57	1	RNC	HCE	Neoplásica	0,4	A	PHT	0	1
4	79	F	67	1	RNC	HCE	Infecção SNC	1,5	T	LEV	0	0
5	137	F	75	0	RNC	HCD	I-M	1,3	T	MDZ	1	1
6	15	M	54	1	Vígil	HCE	Vascular	1	A	PHT +CLB+PB	0	0
7	32	F	62	1	Vígil	HCE	Epilepsia	0,75	A	VPA	0	0
8	19	F	79	0	Vígil	HCD	I-M	4	T	0	1	0
9	24	M	22	1	Vígil	PSE	Gliose	1,5	A	LTG+OXC	0	0
10	55	M	70	1	RNC	PSE	I-M	1	L	PHT +LEV	1	0
11	170	M	65	1	Vígil	HCE	Gliose	1,5	A	LEV	0	1
12	118	M	73	1	RNC	HCD	Neoplásica	1	T	PHT	1	0
13	64	M	34	1	Vígil	TE	Gliose	1	L	LTG	0	0
14	77	F	72	1	Vígil	TE	Neoplásica	0,5	A	CBZ	0	1
15	190	F	67	1	RNC	HCD	Neoplásica	0,33	A	CBZ	1	1
16	113	F	53	1	RNC	HCD	Infecção SNC	4	A	PHT +LEV	0	1
17	692	M	48	1	RNC	HCD	Infecção SNC	1,2	T	CBZ+CLB	1	0
18	193	M	64	1	RNC	HCE	I-M	0,33	T	PHT +CLB	0	1
19	22	F	53	1	Vígil	HCE	Autoimune	2,5	A	PHT +CLB	0	1
20	43	F	73	1	Vígil	PSD	I-M	1,1	A	CBZ+CLB	0	0
21	303	M	56	1	Vígil	HCD	Gliose	1	A	CBZ+CLB	1	0
22	58	F	34	1	Vígil	HCE	Epilepsia	0,6	A	OXC+CLB	0	0
23	129	F	78	0	RNC	TE	I-M	1,5	A	0	0	0

Legenda: F: feminino; M: masculino; 0: ausente; 1: presente; HCD: hemisfério cerebral direito; TE: temporal esquerdo; PSD: parassagital direito; HCE: hemisfério cerebral esquerdo; PSE: parassagital esquerdo; L: lenta; A: aguda; T: trifásica; RNC: rebaixamento do nível de consciência; CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; CLB: clobazam; OXC: oxcarbazepina; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; PB: fenobarbital; MDZ: midazolam; VPA: valproato; I-M: infecto-metabólico; N: número de descargas.

Neuroimagem: aspecto qualitativo

Dez pacientes foram submetidos ao exame de tomografia computadorizada e 13 pacientes ao exame de ressonância magnética. A tabela 3 mostra os principais achados de imagem. Os resultados dos exames de imagem para cada um dos pacientes podem ser observados nas figuras 6 (TC) e 7 (RM). Os cortes apresentados são apenas os axiais utilizados para segmentação das imagens. A mediana de realização dos exames de EEG e neuroimagem foi de 2 dias (com valores variando de 0 - 1576, intervalo interquartil de 1 - 4). Quatro pacientes apresentaram mais de 20 dias entre a realização dos exames. Estes pacientes realizaram os exames de forma ambulatorial.

TABELA 3: Principais achados de imagem em 23 pacientes com LPDs no exame de EEG e o tempo entre a realização dos dois exames.

Paciente	Modalidade	Lateralização	Achado	ΔT
1	TC	Direita	Gliose frontal, hidrocefalia	2
2	TC	Esquerda	PO hematoma subagudo/crônico	3
3	TC	Esquerda	Gliose secundária PO de lesão expansiva parassagital	2
4	RM	Esquerda	Alteração sinal temporal e ínsula	1
5	TC	Direita	Gliose occipital e hipodensidade difusa	0
6	TC	Esquerda	Hematoma subdural crônico	2
7	RM	Esquerda	Lesão arredondada com contraste parietal alta	4
8	TC	-	Microangiopatia difusa	0
9	TC	Esquerda	Hipodensidade parietal e occipital; atrofia fronto-temporal	585
10	RM	Esquerda	Alteração de sinal fronto-parietal parafalcina (pós-ictal)	1
11	RM	Esquerda	PO gliose temporal anterior	4
12	RM	Bilateral	Alteração de sinal bifrontal, alteração sinal hemisfério D	1
13	RM	Esquerda	Gliose hemisfério cerebral esquerdo	28
14	RM	Esquerda	Hipersinal multilobar	2
15	TC	Bilateral	Oligodendroglioma frontal D, infarto isquêmico E	5
16	RM	Bilateral	Doença desmielinizante, atrofia corpo caloso, áreas difusas de gliose	5
17	RM	Direita	Alteração de sinal na substância branca predomínio temporal	1
18	TC	-	Normal	1
19	RM	Bilateral	Hipersinal temporal mesial	4
20	RM	Bilateral	Atrofia lobos temporais, hemorragias petequiais nos núcleos da base	0
21	RM	Bilateral	PO gliose frontotemporal	33
22	RM	-	Normal	1576
23	TC	Esquerda	Hipodensidade parietal	2

Legenda: PO: pós-operatório; ΔT: diferença de tempo entre os exames de EEG e neuroimagem em dias; D: direita; E: esquerda.

FIGURA 6: Resultado dos exames de tomografia computadorizada, corte axial com cada linha representando um paciente (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 15, 18 e 23).

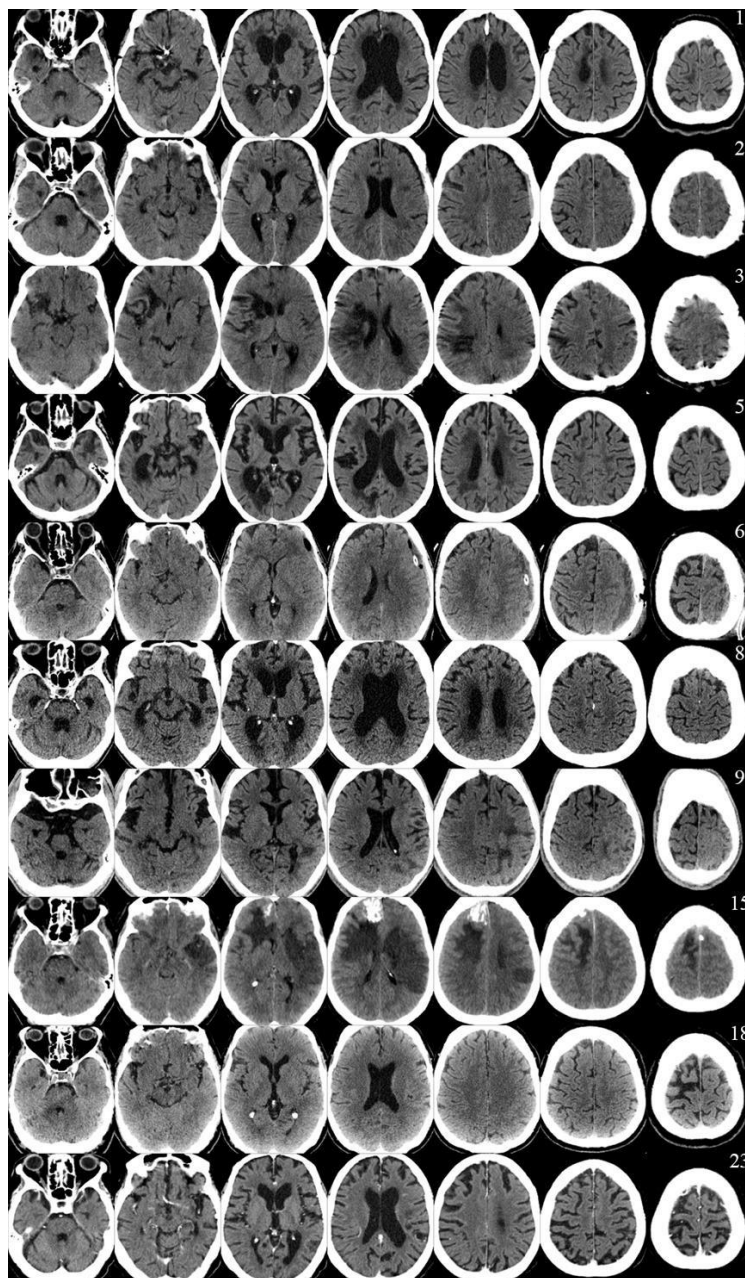


FIGURA 7a: Resultado dos exames de ressonância magnética, sequência T1, corte axial com cada linha representando os pacientes (4, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21 e 22).

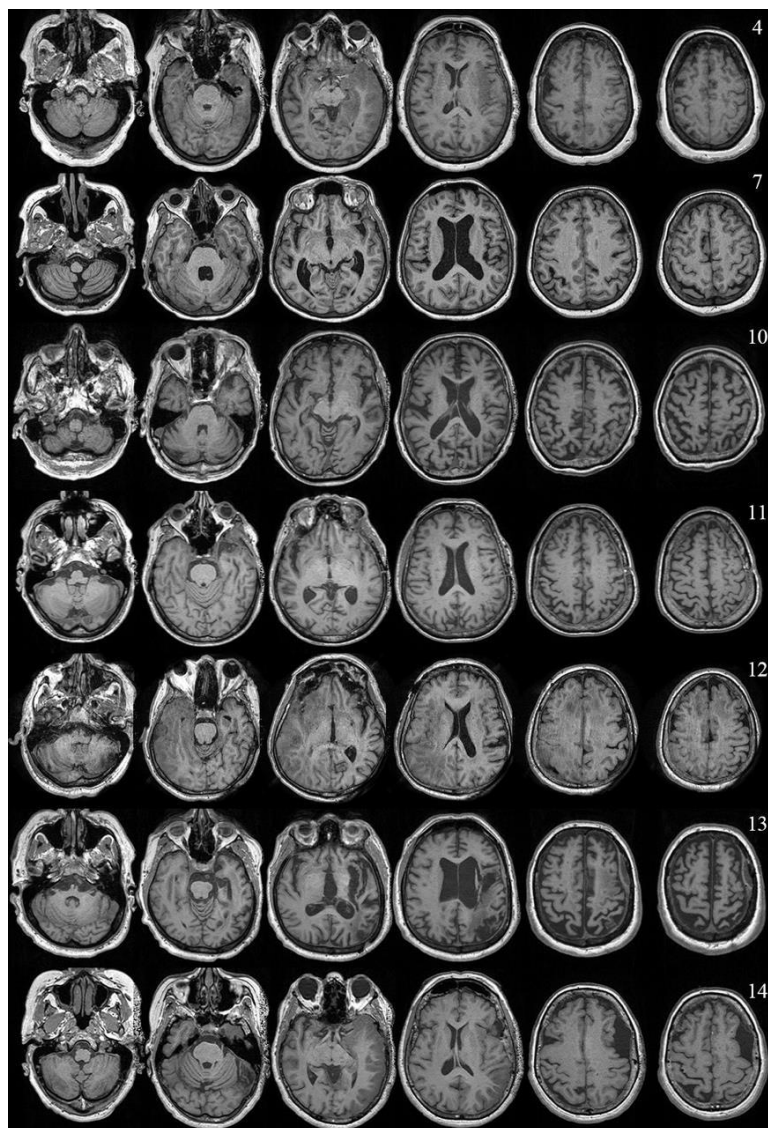
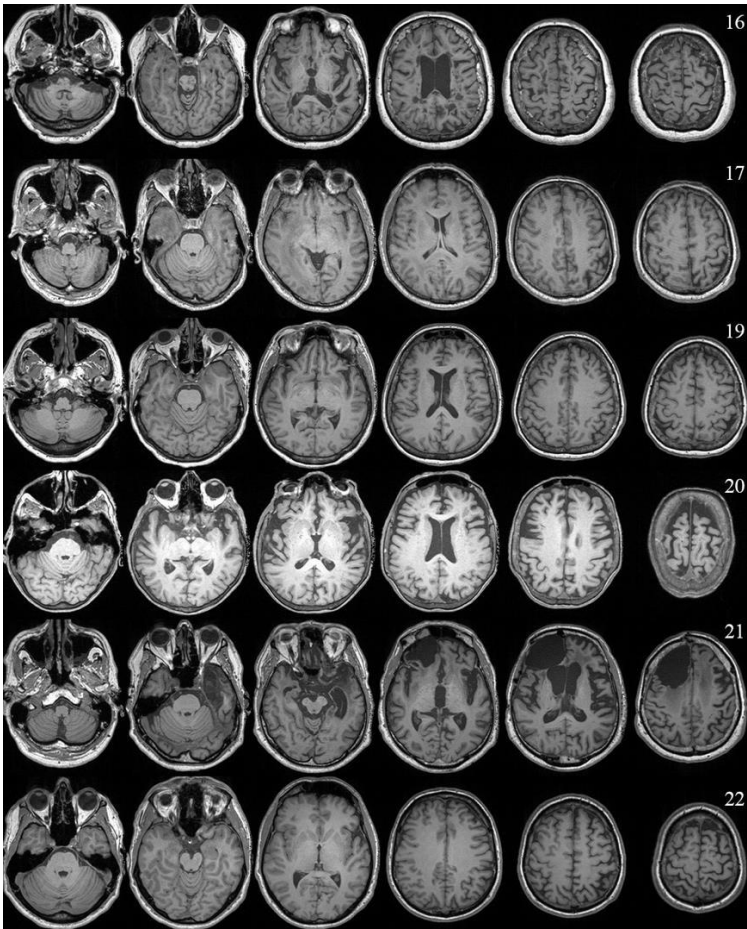


FIGURA 7b: Continuação.



Neurofisiologia: aspecto qualitativo

Foi realizada a análise convencional pela equipe de pesquisa dos EEGs em relação à localidade, morfologia e a periodicidade das LPDs, e em relação à possível presença de crise eletrográfica.

Em relação à localidade, 8 pacientes apresentaram as descargas em hemisfério cerebral direito, 9 em hemisfério cerebral esquerdo, 3 na região temporal esquerda, 1 na região parassagital direita e 2 na região parassagital esquerda. Foi observado a morfologia aguda (menos de 200 ms de duração) em 14 pacientes, lenta (mais de 200 ms de duração) em 3 pacientes e trifásica em 6 pacientes. A periodicidade em que as LPDs ocorreram foi em média de $1,35 \pm 0,98$ segundos (0,33 - 4s). Seis pacientes apresentaram crise eletrográfica no EEG.

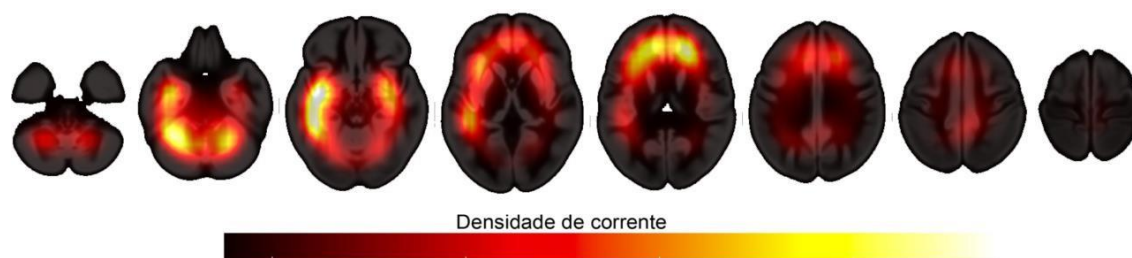
Análise estatística

Não foi observada diferença significativa no número de descargas periódicas entre os pacientes que evoluíram ou não para óbito ($p = 0,07$). A regressão logística também não evidenciou associações entre número de descargas, presença de crises, quadro clínico e o desfecho. Entretanto, ao agrupar pacientes segundo a localização da atividade epileptiforme em regiões frontal/medial versus temporal, incluindo a idade como covariável, observou-se que pacientes com descargas na região temporal apresentaram uma chance significativamente menor de óbito em comparação ao grupo frontal/medial (OR = 0,05; IC de 95%: 0,003 a 0,73; $p = 0,028$). A idade não mostrou associação significativa com o risco de óbito (OR = 0,95; IC 95%: 0,87 a 1,03; $p = 0,24$). Dessa forma, pacientes com atividade temporal apresentaram aproximadamente 21 vezes menos chance de óbito em relação ao grupo frontal/medial.

Neurofisiologia: aspecto quantitativo

Foi realizada o estudo quantitativo em 23 pacientes selecionados, sendo $124,7 \pm 139,9$ (15 - 692) o número médio de descargas analisadas em cada paciente. A área com maior frequência de ocorrência foi o opérculo frontal ($n = 5$), seguida pelo giro fusiforme ($n = 4$), amígdala ($n = 2$), hipocampo ($n = 2$), planum polare ($n = 2$) e ventrículo lateral inferior ($n = 2$). Outras regiões identificadas incluíram o giro do cíngulo anterior, substância branca do cerebelo, ínsula anterior, putâmen, giro frontal superior (segmento medial) e giro fusiforme occipital, todas com ocorrência única ($n = 1$) (figura 8), (tabela 4).

FIGURA 8: Sobreposição dos resultados da análise quantitativa do EEG de pacientes com descargas periódicas lateralizadas submetidos a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Este resultado é uma sobreposição da análise do foco com um template tridimensional. As escalas de cores indicam as densidades de corrente variando de menores (preto) a maiores (cores mais claras).



A análise de correlação entre os mapas de substância cinzenta e as descargas a nível individual é demonstrada na tabela 4 e figura 9. Dos 23 casos analisados, 13 (56,5%) apresentaram correlação positiva, 6 (26,1%) correlação negativa, e 4 (17,4%) não apresentaram correlação significativa (NS – não significativo).

A comparação qualitativa entre as regiões identificadas pela análise quantitativa do EEG, os achados de neuroimagem estrutural e a análise visual do EEG demonstrou alta concordância anatômica entre os métodos. Em 20 dos 23 casos (87%), observou-se sobreposição direta entre as regiões envolvidas, reforçando a coerência topográfica entre os dados funcionais e estruturais. Em dois casos, a correspondência foi classificada como parcial (pacientes 3 e 15) e em apenas um caso ($n = 8$, 4%) foi considerado discordante (paciente 8).

TABELA 4: Resultados da análise de correlação individual (n=23) entre mapas de substância cinzenta e intensidade da corrente do EEG em 136 regiões de interesse segundo o atlas Neuromorphometrics.

Número	ROIs significativas	GM mediana	Corrente mediana	ROI corrente máx.	ROI corrente máx. valor	r	p	Correlação	Limiar GM	Limiar Corrente
1	37	0,716	0,9117	Giro do Cíngulo Anterior (D)	22,164	0,477	0,0028	Positiva	0,5	0,7
2	37	0,5773	0,8465	Hipocampo (E)	14,191	0,459	0,0042	Positiva	0,4	0,5
3	35	0,5835	1,142	Ventrículo Lateral Inferior (D)	28,799	0,475	0,004	Positiva	0,3	0,7
4	25	0,5229	15,513	Giro Fusiforme (E)	48,937	-0,413	0,0401	Negativa	0,3	0,7
5	27	0,4592	13,917	Substância Branca do Cerebelo (D)	63,458	0,475	0,0123	Positiva	0,2	0,7
6	85	0,5555	0,2987	Opérculo Frontal (E)	19,959	0,413	0,0001	Positiva	0,3	0,1
7	88	0,4331	0,9431	Amígdala (E)	9,461	0,28	0,0081	Positiva	0,1	0,3
8	31	0,6553	0,8893	Ventrículo Lateral Inferior (D)	15,293	-0,432	0,0152	Negativa	0,3	0,7
9	14	0,5496	11,831	Giro Fusiforme (E)	15,942	0,582	0,0289	Positiva	0,3	0,9
10	17	0,5374	14,871	Ínsula Anterior (D)	3,726	0,669	0,0033	Positiva	0,5	0,7
11	75	0,6329	0,6532	Opérculo Frontal (E)	35,856	0,251	0,0297	Positiva	0,4	0,3
12	14	0,6317	16,059	Opérculo Frontal (D)	22,458	-0,745	0,0022	Negativa	0,5	0,9
13	6	0,3724	0,9034	Planum Polare (E)	11,597	-0,771	0,0724	NS	0,3	0,7
14	14	0,5355	18,695	Amígdala (E)	70,102	0,495	0,0722	NS	0,5	0,7
15	74	0,4808	0,317	Hipocampo (D)	25,448	0,007	0,9552	NS	0,1	0,1
16	43	0,4837	0,8219	Giro Frontal Superior – Seg. Medial (D)	32,878	-0,4	0,0079	Negativa	0,3	0,3
17	25	0,5004	11,323	Giro Fusiforme Occipital (D)	34,234	-0,448	0,0245	Negativa	0,4	0,7
18	32	0,7029	0,6874	Opérculo Frontal (E)	30,387	0,405	0,0216	Positiva	0,5	0,5
19	82	0,2854	0,4248	Opérculo Frontal (E)	32,581	-0,202	0,0683	NS	0,1	0,1
20	27	0,5364	0,696	Putâmen (D)	2,321	0,578	0,0016	Positiva	0,5	0,1
21	25	0,3902	21,553	Planum Polare (E)	63,791	-0,664	0,0003	Negativa	0,3	0,9
22	40	0,6106	0,2801	Giro Fusiforme (E)	15,172	0,573	0,0001	Positiva	0,5	0,1
23	26	0,5293	0,9578	Giro Fusiforme (E)	19,483	0,652	0,0003	Positiva	0,3	0,7

Legenda: ROI: região de interesse; GM: substância cinzenta (gray matter); Máx: máxima; D: direita; E: esquerda; NS: não significativo, p: valor de probabilidade; r: coeficiente de correlação.

FIGURA 9a: Resultados da análise de correlação individual (n=23) entre mapas de substância cinzenta e intensidade da corrente do EEG em 136 regiões de interesse segundo o atlas Neuromorphometrics.

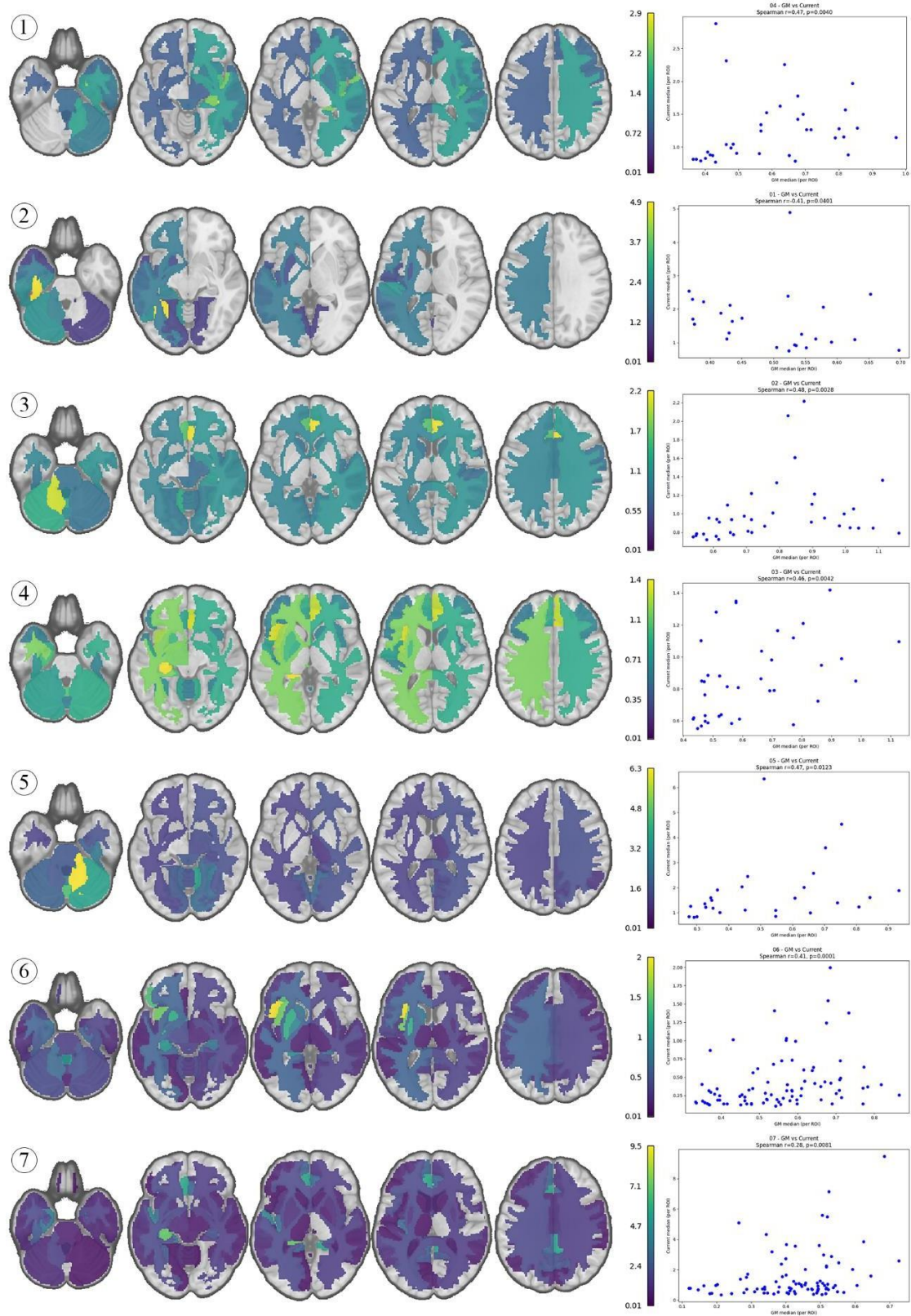


FIGURA 9b: Continuação.

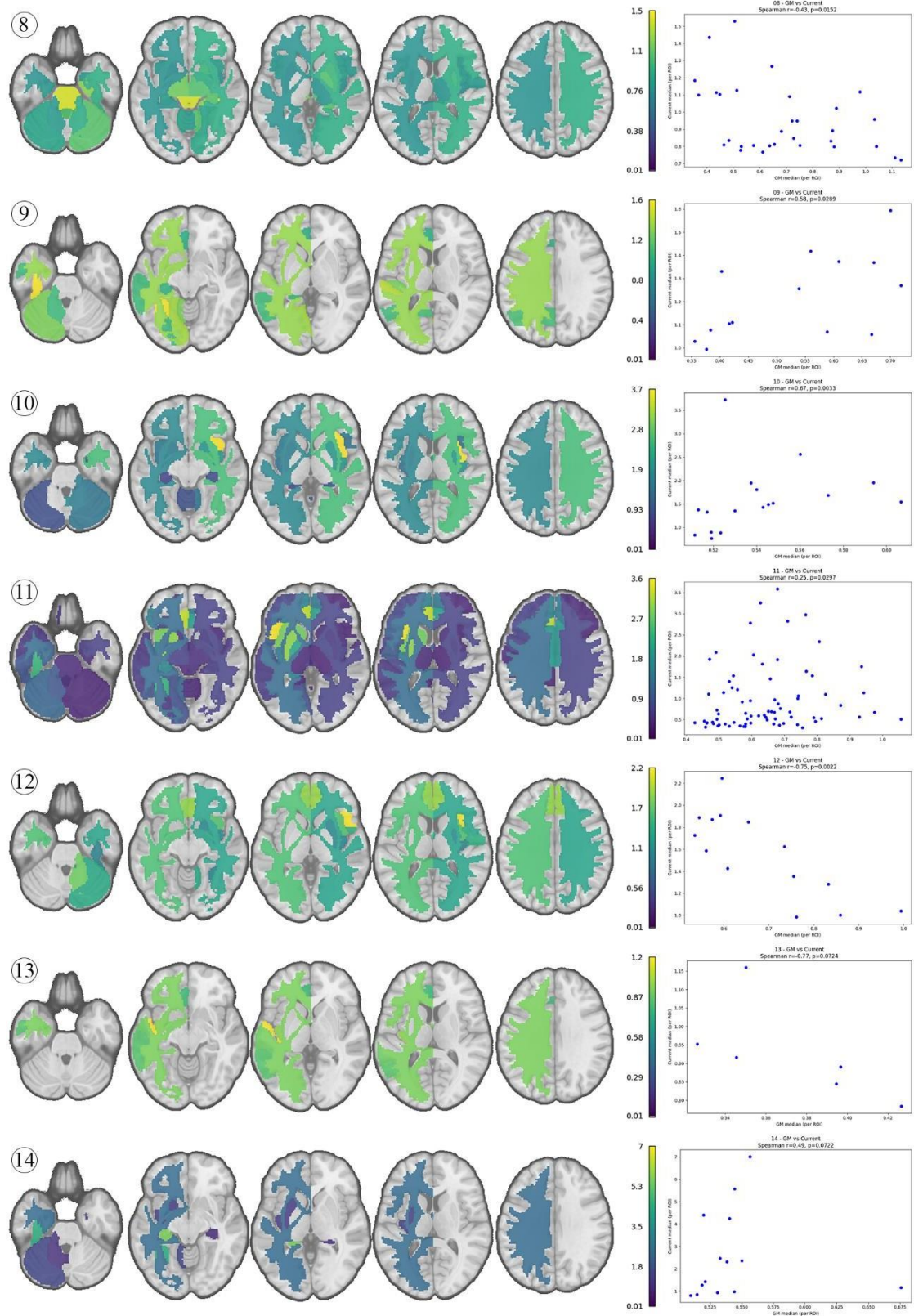


FIGURA 9c: Continuação.

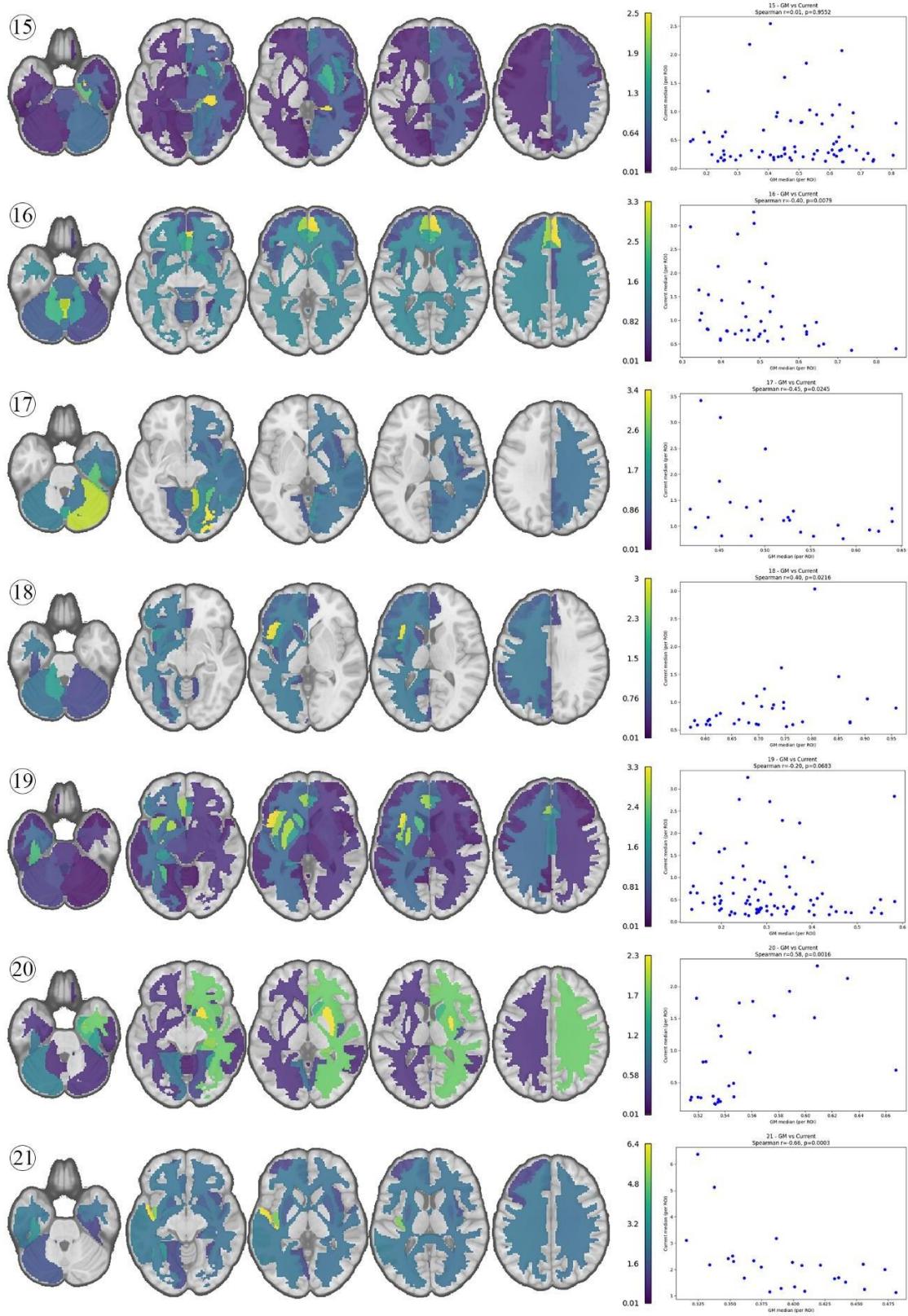
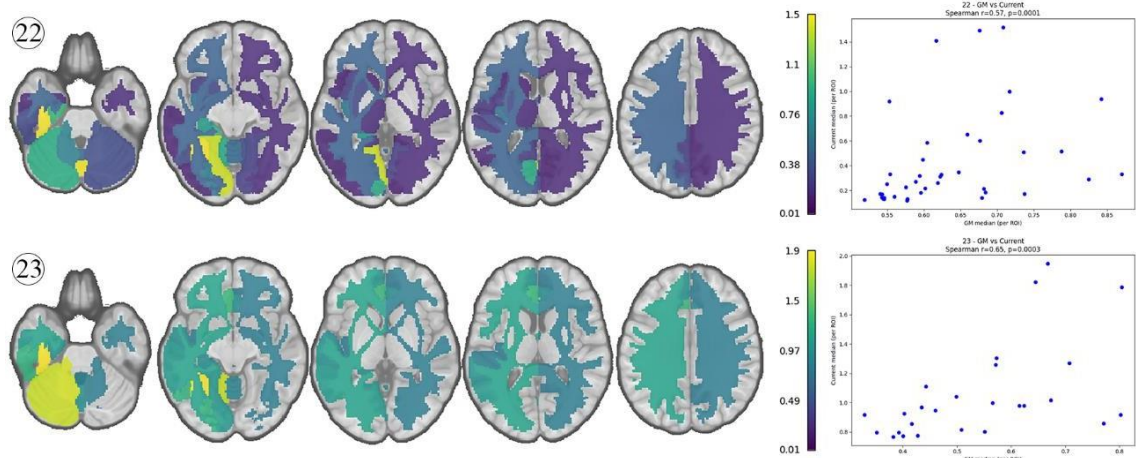


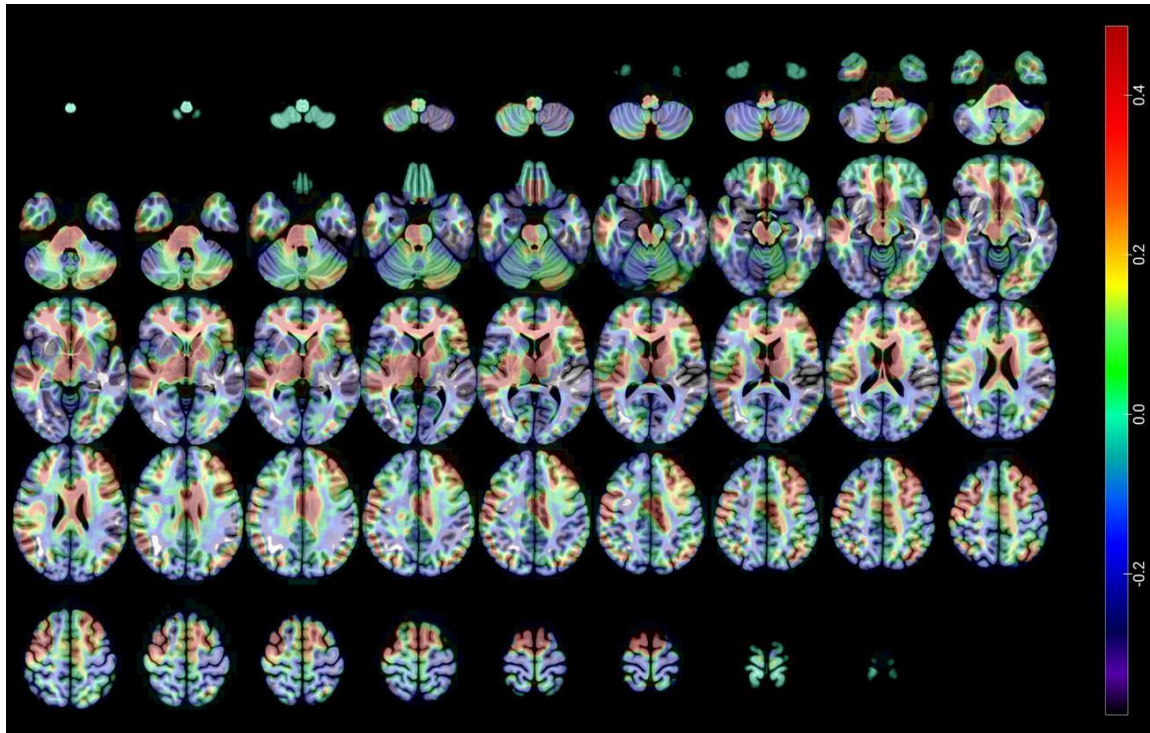
FIGURA 9d: Continuação.

Cada coluna corresponde a um indivíduo. À esquerda, sobreposição da mediana de intensidade de corrente obtida para cada ROI em um modelo axial de ressonância magnética. À direita, gráfico de dispersão correlacionando mediana de intensidade de corrente e de substância cinzenta.

A análise de correlação entre os mapas de substância cinzenta e as descargas a nível do grupo é demonstrada na tabela 5 e figura 10. Foram identificados 14 clusters significativos localizados principalmente nas regiões do córtex temporal, frontal e parietal incluindo giro angular, fusiforme e orbital anterior. Os volumes dos clusters variaram de 48 a 792 voxels ($p < 0,0001$). As correlações observadas foram fortes, com coeficientes de correlação variando de 0,66 a 0,71, evidenciando associações positivas em 13 áreas e negativa em 1 área.

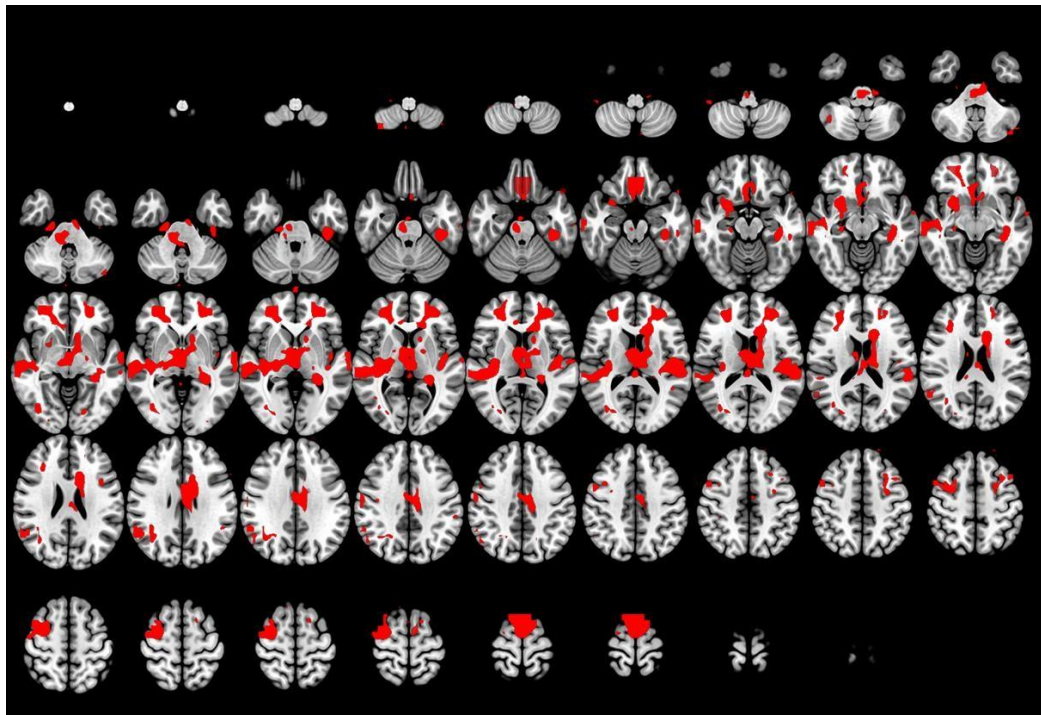
FIGURA 10: Resultado da análise de correlação entre a localização das LPDs e o volume da substância cinzenta para todos os 23 pacientes investigados.

A



A- Template de ressonância magnética cortes axiais indicando a correlação entre as LPDs e volume de substância cinzenta.

B



B- As áreas coloridas indicam áreas de significância estatística $p < 0.05$.

TABELA 5: Resultados da análise de correlação indicando o volume dos voxels em mm³, coordenadas MNI, estrutura anatômica de acordo com o atlas Neuromorphometrics e o valor médio de p.

Cluster	Volume	x	y	z	Anatomia	p médio	r médio
1	52	33	-71	-58	Cérebro Basal Inferior (D)	0,0004	0,69
2	23	0	-75	-20	Giro Occipital inferior (B)	0,0005	0,67
3	54	62	-37	-30	Giro Temporal inferior (D)	0,0002	0,73
4	79	-4	2	-22	Giro Supramarginal (D)	0,0006	-0,66
5	299	-65	-43	-20	Giro Orbital Anterior (E)	0,0007	0,66
6	684	-81	-12	-3	Giro Angular (D)	0,0003	0,70
7	792	-76	-60	2	Giro Orbital Anterior (E)	0,0003	0,71
8	713	-22	-41	6	Giro Fusiforme (D)	0,0004	0,68
9	209	-33	-41	0	Giro Fusiforme (D)	0,0005	0,68
10	88	-12	-90	2	Giro Orbital Anterior (E)	0,0007	0,66
11	108	-81	-5	9	Giro Angular (D)	0,0006	0,67
12	110	-6	-36	11	Giro Angular (E)	0,0004	0,68
13	354	-52	-22	20	Giro Angular (D)	0,0005	0,67
14	48	-19	-26	34	Giro Angular (D)	0,0007	0,66

Legenda: D: direita; E: esquerda; B: bilateral; p: valor de probabilidade; r: coeficiente de correlação; x, y e z: coordenadas espaciais.

DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo mostraram três achados importantes. Na análise individual, correlacionando a localização quantitativa das LPDs e a neuroimagem, dos 23 pacientes analisados, 56,5% apresentaram correlação positiva, 26,1% correlação negativa, e 17,4% não apresentaram correlação significativa. A análise de correlação, considerando todo o grupo, revelou 14 principais áreas sendo 13 com correlações positivas. Finalmente a análise qualitativa demonstra que a maioria dos achados anatômicos de origem das LPDs é compatível entre os métodos, mesmo quando registrados sob categorias ligeiramente distintas reforçando a confiabilidade dos resultados. As discrepâncias observadas podem refletir a natureza multifocal ou difusa de algumas lesões e variações de lateralidade.

O predomínio de correlações positivas indica que as variáveis volume cerebral e densidade de corrente das LPDs oscilam na mesma direção. Este achado sugere uma relação direta entre alterações estruturais e funcionais, refletindo processos fisiopatológicos associados a lesões agudas e subagudas, incluindo edema e inflamação. Estas alterações podem contribuir para aumento temporário do volume cerebral local alterando o microambiente neuronal e criando condições favoráveis à geração das LPDs. Evidências experimentais sustentam que inflamação e o edema cerebral facilitam a hiperexcitabilidade neuronal podendo levar a sincronização patológica observada nas LPDs (VEZZANI et al., 2011).

Estudos como Vespa et al., 2016 demonstraram que tanto crises epiléticas quanto DPs estão associados a uma relação lactato/piruvato elevada. Todas as DPs (tanto LPDs quanto GPDs) apresentam aumento da demanda metabólica e em frequências de 2Hz os mecanismos compensatórios falham e hipóxia tecidual ocorre. Estes achados sugerem que as DPs podem estar associadas à lesão cerebral secundária. Em casos não lesionais, os lobos temporais foram os mais frequentemente envolvidos (HUSARI e JOHNSON, 2020).

As LPDs possivelmente são geradas pela excitotoxicidade do glutamato, considerada a principal base fisiopatológica, tendo como principal substrato morfológico a região de penumbra — zona de projeção do dano reversível ao tecido cerebral, sendo esta, possivelmente, a área exata da manifestação do padrão (CHEGODAEV et al., 2020). Os LPDs podem representar uma atividade de EEG associada a uma área de atividade funcional potencialmente reversível, submetida a uma concentração de

glutamato relativamente constante e anormalmente elevada (CHEGODAEV et al., 2020). Os achados do nosso estudo podem refletir justamente essa zona de dano cerebral reversível ou intermediário.

As regiões que apresentaram correlação positiva significativa na análise de grupo foram o giro angular (5 clusters), o giro orbital anterior (3 clusters), o giro fusiforme (2 clusters), o giro occipital inferior (1 cluster), o giro temporal inferior (1 cluster) e o cérebro basal inferior (1 cluster). Essas regiões estão majoritariamente ligadas a duas grandes redes funcionais: Rede do Modo Padrão (Default Mode Network – DMN) e rede de saliência / atenção social. A DMN é composta por regiões como o cíngulo posterior, precuneo, o cíngulo anterior/córtex mesiofrontal e as junções temporoparietais, que apresentam maior atividade em repouso do que durante a realização de tarefas que exigem atenção. O giro angular constitui um dos principais nós integrativos da DMN, com participação central em processos cognitivos de alta complexidade. Esta estrutura está entre as mais consistentemente ativadas na DMN (ANDREWS-HANNA; SMALLWOOD; SPRENG. 2014). Em um estudo com 14 pacientes não comunicativos e com dano cerebral comparado com controles, foi observado redução funcional na DMN diretamente correlacionada com o nível do coma (VANHAUDENHUYSE et al., 2010). Portanto, alterações nestas redes observadas no presente estudo podem impactar a gênese das descargas epileptiformes e a gravidade clínica.

As LPDs são, em geral, achados eletroencefalográficos agudos e transitórios, frequentemente relacionados a lesões estruturais recentes (FITZPATRICK e LOWRY, 2007; GARCÍA-MORALES et al., 2002). No entanto, também podem persistir por longos períodos, estando associadas a diferentes etiologias, o que reforça a existência de mecanismos fisiopatológicos variados (POHLMANN-EDEN et al., 1996). De forma compatível com os achados do presente estudo, uma análise retrospectiva de 39 pacientes com LPDs investigados por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) demonstrou ampla variabilidade na distribuição das lesões: 13 pacientes apresentavam lesões focais, 5 tinham lesões bilaterais, 6 mostravam lesões difusas e 14 exibiam padrões combinados (RAROQUE et al., 1993). Em contextos crônicos, essas alterações podem refletir circuitos epileptogênicos persistentes. No presente estudo, 4 pacientes apresentaram LPDs em exames ambulatoriais, com intervalos superiores a 20 dias entre o EEG e os métodos de imagem. Apesar do maior risco de viés, optou-se por manter esses casos na análise com o objetivo de representar a heterogeneidade observada na prática clínica.

Os pacientes com LPDs apresentaram uma elevada incidência de crises epiléticas, ocorrendo crises clínicas em 19/23 (82%) pacientes e crises eletrográficas em 6/23 (26%) pacientes analisados. A manifestação clínica pode ser variada e sutil. Desta forma, a elevada suspeita é necessária. A associação com crises é bem estabelecida na literatura; entretanto, a variabilidade é alta podendo ocorrer em 23% a 100% dos pacientes com LPDs (HUSARI e JOHNSON, 2020; LIN e DRISLANE, 2018). Em uma revisão sistemática, a razão de risco para epilepsia de início recente entre pacientes com LPDs foi cerca de sete vezes maior que a de um grupo controle de pacientes sem padrões periódicos ou epileptogênicos (razão de risco: 7,7 [IC de 95%: 2,9–20,7]), e essa razão de risco aumentou ainda mais para 11,4 (IC de 95%: 4,0–31,4) se crises eletrográficas também estivessem presentes. Também foi demonstrado que os LPDs-plus tinham maiores chances de desenvolver epilepsia em comparação com os LPDs sem modificador plus (PEDERSEN et al., 2013).

Atualmente, não existe um padrão definido para o manejo dos pacientes com LPDs. Quando são considerados fenômenos ictais, o tratamento é geralmente necessário. As opções de fármacos recomendadas incluem aquelas que podem ser tituladas rapidamente para doses terapêuticas como levetiracetam, fenitoína, valproato, oxcarbazepina e carbamazepina. A longo prazo foi recomendado que os MACs fossem reduzidos gradualmente ao longo de um mês ou após a resolução da doença aguda em pacientes sem crises clínicas definidas e continuar o tratamento com MACs por 3 a 12 meses para os pacientes com LPDs e crises epiléticas no contexto agudo (LIN e DRISLANE, 2018). A ponderação dos riscos e benefícios de um tratamento agressivo é necessária. MACs e anestésicos intravenosos não são isentos de riscos para o paciente, entre eles hipotensão, depressão respiratória e arritmias cardíacas. Em uma pequena série, o uso de benzodiazepínicos intravenosos foi associado a internação prolongada e desfecho desfavorável (HUSARI e JOHNSON, 2020). No nosso estudo, 20 pacientes fizeram uso de pelo menos um tipo de MAC e 3 pacientes não fizeram uso de nenhum MAC. Embora tenha sido proposto um algoritmo para o tratamento dos pacientes com DP por HUSARI e JOHNSON, 2020, na prática clínica percebemos um grande desafio para o manejo. Muitas vezes, a avaliação do nível de consciência é prejudicada por lesões estruturais extensas, como neoplasias ou por infecções sistêmicas ou neuroinfecções concomitantes ou mesmo pelo uso de sedoanalgesia em ocasiões em que o paciente se encontra em ventilação mecânica.

Em certas condições médicas, terapias específicas visando à etiologia dos LPDs pode ser eficaz, como por exemplo a administração de aciclovir em um caso de encefalite herpética, corticosteroides intravenosos em um paciente com esclerose múltipla e em um paciente com meningoencefalite resultaram na resolução das LPDs (LIN e DRISLANE, 2018). Dos 23 pacientes analisados em nosso estudo, 3 deles fizeram uso de aciclovir para a hipótese de encefalite herpética. Muitas vezes, a diferenciação de etiologia única é dificultada pela presença de mais de um mecanismo como possível causador das LPDs. No nosso estudo, foi observado a ocorrência de LPDs em pacientes com encefalopatia metabólica e lesão estrutural e até mesmo a ocorrência de LPDs em um paciente com neoplasia cerebral e neuroinfecção associada. Entretanto, um importante aspecto das LPDs é justamente que, apesar das distintas etiologias, o resultado no EEG é semelhante (CHEGODAEV et al., 2020).

As LPDs indicam sempre uma doença de maior gravidade. A presença de LPDs, de acordo com a literatura, é um marcador de pior prognóstico independente (LIN e DRISLANE, 2018). Vários estudos avaliaram a presença de DP's como um fator independente nos desfechos de curto e longo prazo. Um estudo com 102 pacientes com lesão cerebral aguda e DP's (LPDs, GPDs, BIPDs ou uma combinação) comparado a 102 controles pareados sem DP's descobriu que a mortalidade e a incapacidade foram significativamente maiores em pacientes com DP's (OR 2,5, IC 95%, 1,43 - 4,40). Em pacientes com hemorragia intracerebral ou subaracnoidea, as DP's foram independentemente associadas a desfechos desfavoráveis em dois estudos separados por Claassen et al., 2009. Além disso, Pedersen et al., 2013, mostrou que a presença de DP's estava associada a desfechos mais desfavoráveis após ajuste para vários fatores de confusão, incluindo etiologia e nível de consciência (HUSARI e JOHNSON, 2020). Em nosso estudo, a mortalidade foi elevada, ocorrendo em 7/23 (30%), o que está no intervalo da mortalidade encontrado na literatura, que varia de 24 a 41% nesses pacientes (FITZPATRICK e LOWRY, 2007; SAN JUAN ORTA et al., 2009; WALSH e BRENNER, 1987).

Localização das LPDs nas regiões temporais demonstrou chance de óbito 21 vezes menor em relação ao grupo frontal/medial. LPDs frontais podem indicar disfunção cortical mais difusa, etiologias sistêmicas graves ou comprometimento do nível de consciência fatores fortemente associados a maior mortalidade. Enquanto isso, LPDs temporais podem refletir atividade mais focal, possivelmente epiléptica, e menor comprometimento encefálico global. Por outro lado, não foi observada diferença

estatística entre o quadro clínico, a etiologia ou a presença de crise epiléptica e o desfecho. Acreditamos que a amostragem pequena pode ter contribuído com esses resultados encontrados.

Como limitações, o estudo foi retrospectivo e a etiologia variada das descargas pode ser um viés nos achados quantitativos. Além disso, foram realizados EEGs de rotina e não EEGs contínuos, o que pode ter contribuído para a não diferença entre o número de descargas e o desfecho do paciente. Em relação às análises quantitativas, não houve uma uniformidade nos equipamentos utilizados tanto para o EEG quanto para os exames de imagem. A utilização de exames de rotina para realização da localização das descargas não é o cenário ideal (LANTZ et al., 2003). A utilização de EEG de alta densidade pode aumentar a precisão da localização das descargas. Entretanto, este é um ponto interessante do estudo pois utilizamos os métodos disponíveis e habitualmente empregados na prática clínica. Desta forma o trabalho reflete a abordagem rotineira destes complexos casos clínicos.

CONCLUSÕES

A localização das LPDs nas regiões temporais demonstrou chance de óbito 21 vezes menor em relação ao grupo frontal/medial.

Maior densidade de corrente foi observada principalmente no opérculo frontal (n = 5) e giro fusiforme (n = 4), seguido por amígdala, hipocampo, planum polare e ventrículo lateral inferior, com 2 pacientes em cada (n = 2). Outras regiões identificadas incluíram o giro do cíngulo anterior, substância branca do cerebelo, ínsula anterior, putâmen, giro frontal superior (segmento medial) e giro fusiforme occipital, todas com ocorrência única (n = 1).

Foram identificadas alterações estruturais heterogêneas na neuroimagem com perfil praticamente único para cada paciente.

Por fim, foi demonstrado principalmente correlações positivas entre o volume cortical e as LPDs. A análise individual mostrou correlação positiva entre os métodos em 56,5%, correlação negativa em 26,1% e não foi significativa em 17,4% dos pacientes. A análise de grupo revelou 14 áreas de correlação, sendo 13 áreas com correlação positiva localizados principalmente nas regiões nas regiões do córtex temporal, frontal e parietal incluindo giro angular, fusiforme e orbital anterior.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; PEDREGOSA, F.; EYNARD, D. Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 8, p. 14, 2014.
- ALVAREZ, V.; JANUEL, J. M.; CHELIUS, L. Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) in comatose survivors of cardiac arrest: characteristics and prognostic value. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 124, n. 1, p. 204–208, jan. 2013.
- ANDREWS-HANNA, J. R.; SMALLWOOD, J.; SPRENG, R. N. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1316, n. 1, p. 29–52, 2014.
- AUSTIN, E. J.; RIGHETTI, M. J.; HOUGHTON, D. J. Etiology and prognosis of alpha coma. *Neurology*, v. 38, n. 5, p. 773–777, maio 1988.
- BERGER J. R. Clinical approach to stupor and coma. In: BRADLEY, W. G.; DAROFF, R. B.; FENICHEL, G. M.; JANKOVIC, J. *Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management*. 4. ed. Salt Lake City: Elsevier, 2004. p. 43–64.
- BESA GmbH. *BESA Research 6.0* [software]. Gräfelfing: BESA GmbH, 2020. Disponível em: <<https://www.besa.de>>. Acesso em: 8 jun. 2025.
- BORGES, M. A.; ANDRADE, L. B.; COIMBRA, E. M. Emergency EEG: study of survival. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 68, p. 174–178, abr. 2010.
- CHATRIAN, G. E.; BERGER, H. J.; GIBBS, F. A. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 17, p. 177–193, ago. 1964.
- CHEGODAEV, D.; ZENCHUK, A.; CHIGRINOVA, O. LPDs – «Linked to penumbra» discharges or EEG correlate of excitotoxicity: A review based hypothesis. *Epilepsy Research*, v. 166, p. 106429, 1 out. 2020.
- CHONG, D. J.; HIRSCH, L. J. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 22, n. 2, p. 79–91, abr. 2005.
- CLAASSEN, J. How I treat patients with EEG patterns on the ictal-interictal continuum in the neuro ICU. *Neurocritical Care*, v. 11, n. 3, p. 437–444, dez. 2009.
- DEVOUS, M. D. et al. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews* [Internet]. [S.l.]: Centre for Reviews and Dissemination (UK), 1998.
- DUPLOOY, N.; KLEIN, M.; JENKINS, L. Prevalence and outcome of delirium among acute general medical inpatients in Cape Town, South Africa. *South African Medical Journal*, v. 109, n. 9, p. 678–683, set. 2019.

FITZPATRICK, W.; LOWRY, N. PLEDs: clinical correlates. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, v. 34, n. 4, p. 443–450, nov. 2007.

FRIEDMAN, D.; CLAASSEN, J.; HIRSCH, L. J. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesthesia and Analgesia*, v. 109, n. 2, p. 506–523, ago. 2009.

FRISTON, K. J.; STEPHAN, K. E. Free-energy and the brain. *Synthese*, v. 159, n. 3, p. 417–458, dez. 2007.

GARCÍA-MORALES, I. et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 19, n. 2, p. 172–177, abr. 2002.

GELISSE, P. et al. Lateralized Periodic Discharges: Which patterns are interictal, ictal, or peri-ictal? *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 132, n. 7, p. 1593–1603, jul. 2021.

GURER, G.; DEMIRCIN, M.; UYANIK, O. Structural Lesions in Periodic Lateralized Epileptiform Discharges (PLEDs). *Clinical EEG and Neuroscience*, v. 35, n. 2, p. 88–93, 1 abr. 2004.

HANDFORTH, A.; CHEN, J. W.; LEE, S. I. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. *Epilepsia*, v. 35, n. 4, p. 876–881, 1994.

HIRSCH, L. J. et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 38, n. 1, p. 1–29, jan. 2021.

HIRSCH, L. J. et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 30, n. 1, p. 1–27, fev. 2013.

HIRSCH, L. J. et al. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*, v. 45, n. 2, p. 109–123, fev. 2004.

HISADA, K.; MIYAUCHI, S.; NAKAGAWA, T. Magnetoencephalographic analysis of periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). *Clinical Neurophysiology*, v. 111, n. 1, p. 122–127, 1 jan. 2000.

HUSARI, K. S.; JOHNSON, E. L. Periodic discharges: how to approach, when to treat. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 37, n. 5, p. 411–421, set. 2020.

JOHNSON, E. L.; KAPLAN, P. W. Population of the ictal-interictal zone: the significance of periodic and rhythmic activity. *Clinical Neurophysiology Practice*, v. 2, p. 107–118, 2017.

- JOUVET, M. Coma and other disorders of consciousness. In: VINKEN, P. J.; BRUYN, G. W. (orgs.). *Handbook of Clinical Neurology*. [S.l.]: North Holland, 1969.
- LANTZ, G. et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clinical Neurophysiology*, v. 114, p. 63–69, 2003.
- LEITINGER, M. et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus – approach to clinical application. *Epilepsy & Behavior*, v. 49, p. 158–163, ago. 2015.
- LIN, L.; DRISLANE, F. W. Lateralized periodic discharges: a literature review. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 35, n. 3, p. 189–198, maio 2018.
- LIU, K. F. et al. Regional variations in the apparent diffusion coefficient and the intracellular distribution of water in rat brain during acute focal ischemia. *Stroke*, v. 32, n. 8, p. 1897–1905, ago. 2001.
- MATHWORKS. *MATLAB: The Language of Technical Computing*. Natick, MA: The MathWorks Inc., 2012.
- NEUFELD, M. Y. et al. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 102, p. 295–298, 1997.
- NEUROMORPHOMETRICS. *Neuromorphometrics Atlas* [software]. Disponível em: <<https://www.neuromorphometrics.com/>>. Acesso em: 8 jun. 2025.
- NIEDERMEYER, E.; SILVA, F. H. L. da. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- PEDERSEN, G. L. et al. Prognostic value of periodic electroencephalographic discharges for neurological patients with profound disturbances of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, v. 124, n. 1, p. 44–51, jan. 2013.
- PLUM, F.; SAPER, C. B.; SCHIFF, N. D.; CLAASSEN, J. In: PLUM, F.; POSNER, J. B. *Diagnosis of stupor and coma*. 5. ed. Philadelphia: Davis Co., 2019. p. 1–86.
- POHLMANN-EDEN, B. et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: a critical review. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 13, n. 6, p. 519–530, 1996.
- POLDRACK, R. A. et al. *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 394 p.
- POSIT, PBC. *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Boston: Posit Software, PBC, 2024. Disponível em: <<https://posit.co/>>. Acesso em: 8 jun. 2025.

R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 8 jun. 2025.

RAROQUE, H. G. et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: relationship to structural brain disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 86, n. 5, p. 348–356, 1993.

REIHER, J. et al. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 78, n. 1, p. 12–17, jan. 1991.

RORDEN, C. et al. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *NeuroImage*, v. 61, n. 4, p. 957–965, jul. 2012.

RYAN, D. J. et al. Delirium em uma população hospitalar aguda adulta: preditores, prevalência e detecção. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 40, n. 1, p. 35–42, jan. 2018.

SAN JUAN ORTA, D. et al. Prognostic implications of periodic epileptiform discharges. *Archives of Neurology*, v. 66, n. 8, p. 985–991, 1 ago. 2009.

SCHAUL, N. Pathogenesis and significance of abnormal nonepileptiform rhythms in the EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 7, n. 2, p. 229–248, abr. 1990.

SCHOMER, D. L.; SILVA, F. H. L. da. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

SEN-GUPTA, I. et al. “Ictal” lateralized periodic discharges. *Epilepsy & Behavior*, v. 36, p. 165–170, 1 jul. 2014.

SHARBOROUGH, F. W.; WESTMORELAND, B. F.; REAGAN, T. J.; et al. The significance of transitional monorhythmic EEG pattern in patients after cardiopulmonary arrest. *Neurology*, v. 27, p. 384–385, 1975.

SHARSHAR, T. et al. Septic-associated encephalopathy – everything starts at a microlevel. *Critical Care (London, England)*, v. 14, n. 5, p. 199, 2010.

SPM12 – STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING. London: Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, 2014. Disponível em: <<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>>. Acesso em: 21 jun. 2025.

STRUCK, A. F. et al. Metabolic correlates of the ictal-interictal continuum: FDG-PET during continuous EEG. *Neurocritical Care*, v. 24, n. 3, p. 324–331, jun. 2016.

SWISHER, C. B. et al. Baseline EEG pattern on continuous ICU EEG monitoring and incidence of seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 32, n. 2, p. 147–151, abr. 2015.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*, v. 2, n. 7872, p. 81–84, 13 jul. 1974.

TREIMAN, D. M.; WALTON, N. Y.; KENDRICK, C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Research*, v. 5, n. 1, p. 49–60, 1990.

VANHAUDENHUYSE, A. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, v. 133, n. 1, p. 161–171, jan. 2010.

VESPA, P. et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Annals of Neurology*, v. 79, n. 4, p. 579–590, abr. 2016.

VEZZANI, A.; FRENCH, J.; BARTFAI, T.; BARAM, T. Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, v. 7, n. 1, p. 31–40, jan. 2011.

WALSH, J. M.; BRENNER, R. P. Periodic lateralized epileptiform discharges – long-term outcome in adults. *Epilepsia*, v. 28, n. 5, p. 533–536, 1987.

WESTMORELAND, B. F. et al. Alpha-coma: electroencephalographic, clinical, pathologic, and etiologic correlations. *Archives of Neurology*, v. 32, n. 11, p. 713–718, nov. 1975.

WESTMORELAND, B. F.; KLASS, D. W.; SHARBROUGH, F. W. Chronic periodic lateralized epileptiform discharges. *Archives of Neurology*, v. 43, n. 5, p. 494–496, 1 maio 1986.

YOUNG, G. B. The EEG in coma. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 17, n. 5, p. 473–485, set. 2000.

ZEILER, S. R.; TURTZO, L. C.; KAPLAN, P. W. SPECT-negative SIRPIDs argues against treatment as seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, v. 28, n. 5, p. 493–496, out. 2011.

APÊNDICE

TCLE

1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO o senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "ANÁLISE FUNCIONAL E ESTRUTURAL DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA E DESCARGAS PERIÓDICAS LATERALIZADAS NO ELETROENCEFALOGRAMA", que será desenvolvido por mim, Júlio César dos Santos Moreira, médico neurologista e neurofisiologista pelo Hospital das Clínicas da FMB-UNESP.

Estou estudando a doença encefalopatia e padrões do eletroencefalograma. Para que eu possa ter um resultado, preciso analisar a correlação entre os achados do exame de neuroimagem (tomografia computadorizada de encéfalo ou ressonância magnética de encéfalo) e eletroencefalograma. Esses exames já foram realizados por você em contexto de internação (prévia ou atual) ou em caráter ambulatorial no Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP. Todos os dados que obtivermos com sua participação serão meramente para compararmos com os dados de outros participantes que possuem a doença que estamos estudando, sem qualquer mudança no seu tratamento atual.

Solicito também seu consentimento para levantar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas (idade, quadro clínico, uso de drogas antiepiléticas ou medicações sedativas) referentes ao dia dos exames realizados pelo (a) senhor (a).

Quanto aos riscos, o estudo se dará apenas pela análise do prontuário e dos exames já realizados, sem nenhum tipo de intervenção. Sendo assim, o único risco ou desconforto decorrentes da participação do paciente na pesquisa, pode advir de quebra da confidencialidade ou do sigilo durante a coleta dos dados. Entretanto, nos comprometemos a seguir os mais rigorosos critérios nos cuidados com as informações armazenadas, bem como garantindo o sigilo, a confidencialidade e a não identificação dos pacientes durante as etapas do estudo.

Os possíveis benefícios incluem proporcionar maior grau de conhecimento sobre esta doença, podendo contribuir no tratamento de outros indivíduos em condições semelhantes futuramente. Será garantido acesso aos resultados da pesquisa pelos seus participantes que fazem seguimento no serviço e assim desejarem, através de envio dos resultados via e-mail ou via física através dos correios. Os participantes manterão seguimento no ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), conforme necessidade clínica e independente do encerramento, interrupção ou mesmo recusa à participar da pesquisa. Além disso, possuem acesso aos pesquisadores via canais oficiais do HC-FMB, bem como via e-mail presente neste documento.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer penalidade.

Como trata-se de estudo retrospectivo e observacional, sem necessidade de

deslocamento, realização de novos exames ou internação, não haverá nenhum tipo de custo ao participante da pesquisa.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao senhor (a) devidamente rubricada e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Fica reservado o direito ao participante da pesquisa em buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa por meio dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados por meio do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Nome do participante:

Assinatura do participante:

Data:

Nome da testemunha (se necessária):

Assinatura da testemunha:

Data:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Data:

Pesquisador: Júlio César dos Santos Moreira

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n; Faculdade de Medicina de Botucatu; UNESP

Telefone: (14) 3811 6260

Email: jc.moreira@unesp.br

Email: lebetting@gmail.com

ANEXOS

1. Parecer do CEP.

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)		
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Análise funcional e estrutural de pacientes com encefalopatia e descargas periódicas lateralizadas no eletroencefalograma		
Pesquisador: Júlio César dos Santos Moreira		
Área Temática:		
Versão: 3		
CAAE: 79957724.8.0000.5411		
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu		
Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 7.017.051		
Apresentação do Projeto:		
As informações descritas nos campos <u>Apresentação do Projeto</u> , <u>Objetivo da Pesquisa</u> e <u>Avaliação dos Riscos e Benefícios</u> foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 17/07/2024.		
Introdução (breve):		
Encefalopatia é uma condição frequente em Hospitais de qualquer grau de complexidade. Este termo é bastante genérico e utilizado para descrever alterações do estado mental. A encefalopatia pode variar desde confusão mental leve a até mesmo alteração profunda do nível de consciência, ou seja, coma. A etiologia desta condição é variada e está diretamente relacionada com o prognóstico. O eletroencefalograma (EEG) é um exame bastante útil na avaliação de pacientes com encefalopatia. Este exame mostra em tempo real a atividade elétrica cerebral. Sua especificidade é baixa, entretanto alguns padrões podem ser de grande valor inclusive no diagnóstico etiológico. Além disso, estudos mostram que o EEG pode ser utilizado para definir o prognóstico nas encefalopatias. As descargas periódicas lateralizadas (LPDs) são um padrão comum de EEG em pacientes gravemente enfermos. Eles são considerados no continuum ictal-interictal. A análise quantitativa do EEG (qEEG) consiste na aplicação de algoritmos matemáticos ao exame de EEG por meio de programas de computador com o objetivo de aumentar a sensibilidade para detecção de anormalidades.		
Endereço: Chácara Butignolli, s/n		
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970	
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep.fmb@unesp.br	

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.017.051

total de páginas, por exemplo: 1 de 2, 2 de 2, por exemplo. Solicita-se adequação.

Resposta: Anexado TCLE ajustado conforme orientações a ser aplicados nos pacientes que ainda estejam em seguimento no HCFMB e com dados atualizados no sistema.

Análise: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2290060.pdf	17/07/2024 20:57:13		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	17/07/2024 20:56:04	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/07/2024 20:54:45	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisatualizado.pdf	12/06/2024 10:20:10	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	24/04/2024 19:37:11	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe1332024.pdf	10/04/2024 08:34:18	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	10/04/2024 08:33:36	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.pdf	10/04/2024 08:33:08	Júlio César dos Santos Moreira	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	09/04/2024	Júlio César dos	Aceito

Endereço: Chácara Buñonelli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.017.051

Folha de Rosto	Folhad rosteroassinada.pdf	09:05:09	Santos Moreira	Aceito
----------------	----------------------------	----------	----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 20 de Agosto de 2024

Assinado por:

Margareth Aparecida Santini de Almeida
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Buñholi, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

2. Publicação “Clinical Neurophysiology Journal”:

Nº269 – Investigation of lateralized periodic discharges using quantitative neuroimaging and EEG

Julio Cesar Dos Santos Moreira, Lilian Audi Goulart, Mayara Apolinário Januzzi, Luiz Eduardo Betting

Medical School (FMB) of São Paulo State University (Unesp), Botucatu Campus, Brazil

Objectives:

Lateralized periodic discharges (LPDs) are a common EEG pattern in critically ill patients. They are considered in interictal-ictal continuum and may appear in a wide range of pathological conditions. The mechanisms behind the appearance of this pattern are not completely understood. In this study neuroimaging and clinical neurophysiology were combined to investigate LPDs features.

Content:

11 patients were investigated. All subjects were submitted to high resolution CT (5 patients) or MRI (6 patients) and EEG. Gray matter of the volumetric brain scans was automatically segmented and normalized into a standard space. All patients had LPDs visually identified in the EEG. For each patient, periodic discharges were automatically selected and averaged. A tridimensional image of the source map was obtained in the same space of the brain images. Statistical analysis was conducted searching for correlation between the two methods. Mean age of the patients was 58 ± 17 (34–78, 5 women). Mean number of periodic discharges analyzed was 173 ± 262 (22–692). The etiology of LPDs was encephalopathy ($n = 5$), status epilepticus ($n = 4$), encephalitis ($n = 1$) and structural ($n = 1$). Statistical analysis showed areas of positive correlation between neuroimaging and LPDs mainly in the posterior quadrants involving left inferior occipital gyrus ($p < 0.001$, 2390 mm^3) and the right middle temporal gyrus ($p < 0.001$, 1919 mm^3). Cortical areas were positively associated with the LPDs discharges despite of the multiple etiology. The positive correlation observed indicates that larger cortical volumes were correlated with increased current density in the EEG. Preservation of some cortical areas, as demonstrated here, may be necessary to LPDs.

Keywords:

Lateralized periodic discharges; EEG source imaging; Voxel-based morphometry.

doi:10.1016/j.clinph.2023.03.255