

ELECTROENCEFALOGRAMA INTERICTAL

Sensibilidade e Especificidade no Diagnóstico de Epilepsia

SOFIA NUNES DE OLIVEIRA, PEDRO ROSADO

Serviço de Neurologia. Hospital Santo António dos Capuchos. Laboratório de Electroencefalografia, Serviço de Neurologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa.

RESUMO

O electroencefalograma (EEG) é um método não invasivo, económico e acessível, universalmente utilizado na investigação da epilepsia. Realizámos uma revisão dos principais trabalhos sobre a prevalência de actividade epileptiforme em EEGs de doentes epilépticos e não epilépticos, com o objectivo de tirar conclusões sobre a sensibilidade e especificidade deste exame no diagnóstico de epilepsia. Concluimos que o primeiro EEG tem uma sensibilidade global de 50-55% podendo atingir os 92% com a repetição do exame e recurso a registos de sono e técnicas de activação. A especificidade atinge os 96%, sendo afectada por múltiplos factores.

Palavras-chave: EEG interictal, sensibilidade, especificidade, epilepsia.

SUMMARY

EEG INTERICTAL - Sensitivity and specificity of the diagnosis of epilepsy

EEG is a non invasive, cheap and accessible method, systematically used in the investigation of epilepsy. We present a review of studies regarding the prevalence of epileptiform abnormalities in epileptic and non-epileptic patients, with the objective of drawing conclusions about the specificity and sensitivity of the EEG in the diagnosis of epilepsy. We conclude that the sensitivity of the first EEG is 50-55%, although it can reach 92% with exam repetition and use of sleep records and activation techniques. The specificity of the EEG is influenced by many factors and reaches 96% in some epileptic syndromes.

Key-words: Interictal EEG, sensitivity, specificity, epilepsy

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença primariamente neurológica que se manifesta por crises epiléticas recorrentes (duas ou mais). Uma crise epilética é um fenómeno paroxístico, de causa primária ou secundariamente encefálica causada por uma descarga neuronal anormal e excessiva podendo ter várias formas de apresentação clínica. Uma crise epilética deverá ter obrigatoriamente tradução no registo de electroencefalograma (EEG) crítico ou ictal. Para que se possa falar de epilepsia as crises devem ter origem no sistema nervoso central (SNC) e não ser causadas por febre, fármacos ou distúrbios metabólicos.

Oitenta anos depois da descoberta do EEG humano por Berger, este continua a ser um exame complementar de diagnóstico sistematicamente pedido na investigação da epilepsia. Se considerarmos que a epilepsia é um distúrbio de hiperexcitabilidade eléctrica do cortex cerebral e que o EEG é um meio de registo desta hiperactividade isto faz sentido. No entanto, formalmente, o diagnóstico de epilepsia é clínico e não requer obrigatoriamente a realização de exames complementares. Apesar disto, a avaliação clínica possui limitações pois depende da visualização de crises e, na maioria dos casos, da descrição que familiares ou acompanhantes fazem destas quando presenciadas. Para além disto, para classificar uma epilepsia, ou seja, para determinar se é focal ou generalizada, em que localização está o foco epilético, e se é idiopática ou secundária a outra patologia do SNC são necessários exames complementares de diagnóstico nomeadamente laboratoriais, neurofisiológicos e de neuroimagem. Como reiteraram Binnie e Stefan¹ o EEG mantém um papel importante na investigação da epilepsia com destaque para a classificação das síndromes epiléticas, registo de crises não identificadas, valorização de alguns precipitantes de crises, entre outros (quadro I).

Quadro I - Valor do EEG na investigação da epilepsia

Valor do EEG na epilepsia
Apoia o diagnóstico
Classifica e exclui síndromes específicas
Classifica crises e determina a sua frequência (monitorização)
Monitoriza a terapêutica (ausências)
Prediz recidivas (crianças)
Regista crises não identificadas
Faz diagnóstico diferencial com outros fenómenos
Determina o papel da fotosensibilidade e de outros precipitantes de crises

Adaptado de¹

O que alguns autores questionam é o seu valor no diagnóstico de epilepsia. O **EEG de rotina**, mesmo realizado em óptimas condições técnicas e utilizando sistematicamente provas de activação (hiperventilação e estimulação luminosa intermitente) é na maioria dos casos **interictal**, ou seja, não há registo de crises epiléticas. O que se observa geralmente são vários tipos de padrões eléctricos dos quais se destacam as descargas epileptiformes interictais (IED) que parecem estar altamente correlacionadas com epilepsia². São actividades paroxísticas, distintas da electrogênese de base, que possuem um campo fisiológico, de morfologia abrupta ou pontiaguda, com duração inferior a 200 ms (se <70 ms são pontas, se entre 70-200 ms são ondas abruptas), que geralmente têm polaridade negativa e são seguidas de onda lenta.

Como avaliar o papel do EEG de rotina no diagnóstico da epilepsia?

A aplicabilidade de uma técnica está intimamente relacionada com a sua sensibilidade e especificidade.

Neste caso, medimos a **sensibilidade** do EEG no diagnóstico de epilepsia, ou seja, a proporção de epiléticos que têm alterações epileptiformes nos seus EEG interictais, sendo que esta é tanto maior quanto menor for a taxa de falsos negativos. Medimos também a **especificidade** do EEG no diagnóstico de epilepsia, ou seja, a proporção de indivíduos sem epilepsia que têm EEG interictais sem alterações epileptiformes, sendo que esta é tanto maior quanto menor for a taxa de falsos positivos.

Nos vários trabalhos sobre este tema e a que neste artigo se fará referência, a *actividade epileptiforme* refere-se a presença de IED nos EEG.

METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa em base de dados electrónica (MEDLINE) utilizando os termos: especificidade, sensibilidade, EEG, EEG interictal, diagnóstico de epilepsia, em várias combinações. Consultaram-se igualmente as bibliografias dos artigos analisados, de artigos de revisão e de livros de texto seleccionados. Foram seleccionados estudos que analisassem a prevalência de actividade epileptiforme detectada em EEGs de rotina de doentes epiléticos e não epiléticos, nos quais estivessem definidos os critérios de inclusão no estudo, a metodologia de obtenção do traçado electroencefalográfico e o tipo de actividade interictal considerada relevante. Foram inicialmente

analisados 20 estudos: seis sobre prevalência de actividade epileptiforme em EEGs interictais de doentes com epilepsia; 14 sobre prevalência de actividade epileptiforme em EEGs interictais de indivíduos saudáveis ou de doentes sem epilepsia. Destes últimos foram posteriormente excluídos nove estudos por não incluírem exclusivamente IED como actividade epileptiforme, por não termos acesso aos artigos ou por terem metodologias não especificadas.

RESULTADOS

Estudos analisando a sensibilidade – prevalência de IED em doentes epilépticos

Os estudos sobre prevalência de IED em EEGs interictais de doentes com epilepsia encontram-se resumidos no quadro II.

Quadro II - Estudos analisando a sensibilidade do EEG interictal.

Autores	Crítérios inclusão	Nºdoentes	% IED no 1º EEG	Sensibilidade máxima
Marsan & Zivin	adultos com epilepsia	308	55,5	82,5
Goodin & Aminoff	adultos com epilepsia	764	52	
Salinsky	adultos com epilepsia de início na vida adulta	429	50	92
Binnie	adultos com epilepsia	3000	49	92
Drury & Beydoun	> 60 anos, com epilepsia	125	Se início epilepsia após 60 anos = 26	
Sundaram	adultos com epilepsia	203	46	68 *

* neste caso não é aumento de sensibilidade com repetição do exame mas sim com redução do intervalo entre crise e registo

Em 1970, Marsan e Zivin³ analisaram os EEGs de 308 doentes com o diagnóstico de epilepsia de início na vida adulta, num total de 1824 exames revistos, com uma média de três exames por doente. Verificaram que 55,5% dos doentes apresentaram IED no primeiro EEG. Em 29,8% dos doentes havia sempre IED em todos os exames, 52,8% tinham IED por vezes (em pelo menos um exame) e 17,5% nunca apresentaram IED nos EEGs interictais. Logo, a sensibilidade máxima, obtida com repetição do EEG, rondou os 82,5%. Foram factores estatisticamente relacionados com uma maior prevalência de IED: a idade (80% de primeiros EEGs com IED na primeira década, *versus*, 30% acima dos 40 anos); a epilepsia do lobo temporal (98% de EEGs com IED), o intervalo entre a última crise e o registo (quanto mais curto maior a probabilidade de registar IED); e, o número de crises (quanto maior o número de crises, maior a probabilidade de registar IED). Esta relação com o intervalo crise/registo e com o número de crises também foi observada por Sundaram⁴.

Goodin e Aminoff⁵ analisaram o primeiro EEG de 764 doentes epilépticos e verificaram a presença de IED em 52% dos exames. Na sua amostra, os doentes com epilepsia de ausências tiveram uma maior prevalência de actividade epileptiforme – 76%.

Salinsky⁶ avaliou a importância da repetição do EEG numa revisão de 1201 EEGs seriados de 429 adultos com epilepsia de início na vida adulta. Dos doentes que apresentaram actividade epileptiforme, 50% tinham IED no primeiro exame, 84% no terceiro exame, 92% no quarto exame, sendo que esta proporção não subia significativamente nos exames seguintes.

Binnie⁷ demonstrou a importância de fazer um EEG com registo de sono como segundo exame quando o primeiro EEG não revelou actividade epileptiforme. Num trabalho que incluiu 3000 doentes com epilepsia, a proporção de IED subiu de 49% num 1º EEG interictal apenas com registo de vigília, para 81% quando o segundo EEG incluiu registo de sono (quadro III).

Quadro III - Percentagem cumulativa de EEGs com IED com repetição do exame e realização de registos de sono

	Sempre + %	Por vezes + %	Nunca + %	% cumulativa
EEG vigília	33	53	14	
AE 1º EEG	33	16	0	49
EEG sono		27	5	81
Repetição		10	1	92
Sem AE				8

AE=actividade epileptiforme – Adaptado de¹

Drury & Beydoun⁸ avaliaram a frequência de IED em doentes epilépticos com mais de 60 anos e demonstraram que neste grupo etário a prevalência de alterações no EEG interictal é menor do que na população em geral. Esta diferença é ainda mais significativa se a epilepsia tiver início após os 60 anos – nestes casos a prevalência de IED baixou para 26%.

Factores que afectam a sensibilidade

Parecem afectar a sensibilidade:

- a idade do doente (o EEG é mais sensível na primeira década de vida e menos sensível nos idosos);
- a síndrome epiléptica (têm maior sensibilidade as epilepsias com crises de ausência e a epilepsia do lobo temporal);

- a toma de fármacos (alguns anti-epilépticos como o valproato de sódio reduzem a prevalência de IED, assim como as benzodiazepinas e barbitúricos⁹);

- a frequência de crises (quanto maior o número de crises maior a probabilidade do EEG interictal ter alterações);

- o intervalo entre a última crise e o registo (quanto menor o intervalo maior a probabilidade do EEG ter alterações).

Uma minoria de doentes epilépticos nunca apresenta IED nos seus EEGs sucessivos. Isto poderia ser explicado por uma das seguintes hipóteses¹⁰: a actividade epileptiforme é muito rara e logo não registada; a actividade epileptiforme é muito circunscrita e não detectável pelos eléctrodos de escalpe.

Medidas para aumentar a sensibilidade

As principais medidas passíveis de aumentar a probabilidade de detecção de IED em doentes epilépticos residem:

- no aumento do número de exames realizados;
- na utilização de técnicas de activação como os registos de sono, a privação de sono e a hiperpneia¹⁰;
- na colocação de eléctrodos especiais.

CONCLUSÃO

Da revisão dos trabalhos mais relevantes sobre esta matéria concluímos que o primeiro EEG tem uma sensibilidade de 50-55%, podendo chegar aos 92% com a repetição dos exames e o recurso a registos de sono e a técnicas de activação, sendo que a sensibilidade é influenciada por inúmeros factores que devem ser tomados em consideração individualmente.

Estudos analisando a especificidade- prevalência de IED em EEGs de não-epilépticos

Dado que a especificidade está inversamente relacionada com a proporção de falsos positivos, os trabalhos revistos baseiam-se na sua quantificação, ou seja, na prevalência de IED em indivíduos não epilépticos.

Os estudos analisados encontram-se resumidos no quadro IV.

Quadro IV - Estudos analisando a especificidade do EEG interictal

Autores	Crítérios inclusão	Nºdoentes	% IED
Zivin & Marsan	adultos não epilépticos com doença neurológica / psiquiátrica	6361	2,2
Gregory	adultos saudáveis	13658	0,51
Bennet	adultos não epilépticos com doença não neurológica	1541	50
Bridgers	adultos não epilépticos com doença psiquiátrica	3000	2,6
Cavazzuti et al	Crianças 6-13 anos, saudáveis	3716	3,5

Em 1968, *Zivin e Marsan*¹¹ registaram a prevalência de actividade epileptiforme nos EEGs de 6361 doentes não epilépticos internados por outros distúrbios neurológicos ou do foro psiquiátrico. Encontraram IED em 2,2% dos EEGs, com maior proporção em doentes com lesões cerebrais congénitas ou perinatais adquiridas, tumores cerebrais, submetidos a craniotomia, com atraso mental, doenças metabólicas ou a fazer terapêutica com agentes anti-neoplásicos. Dos doentes com IED nos seus registos, 14,1% vieram posteriormente a ter crises convulsivas, tratando-se provavelmente de doentes com epilepsias secundárias.

*Gregory*¹² estudou os EEGs de 13658 indivíduos saudáveis (membros da força aérea) e encontrou IED em apenas 0,51% dos exames.

*Bennet*¹³ analisou os EEGs de 1541 indivíduos hospitalizados por doença não neurológica e encontrou actividade epileptiforme em 0,3%.

*Bridgers*¹⁴ analisou a prevalência de alterações de EEG em 3000 doentes psiquiátricos sem epilepsia e encontrou alterações epileptiformes em 2,6% dos doentes.

O único trabalho com base populacional, de *Cavazzuti et al*¹⁵, incluiu 3716 crianças dos 6 aos 13 anos, saudáveis. Registaram uma maior prevalência de actividade epileptiforme do que os trabalhos anteriores, com um total de 3,5%.

Tipo de IED

O tipo de actividade epileptiforme registada parece variar consoante estamos ou não perante um doente epiléptico. Nos não epilépticos, parecem predominar as IED centrotemporais ou generalizadas e a resposta fotoparoxística^{13,15}, especialmente nas crianças, enquanto que nos epilépticos predominam as IED focais (sobretudo temporais) ou multifocais³.

Patologias associadas a IED

Por outro lado, determinadas patologias não epi-

lépticas, estão fortemente associadas a actividade epileptiforme, quer os doentes tenham ou não convulsões, como as encefalopatias metabólicas, a diálise, alterações iónicas¹⁶, a toma de determinados fármacos¹⁷, e doenças cerebrais¹⁸.

Conclusão

Os trabalhos revistos apontam para uma especificidade mínima de 96%, sendo que esta é menor em doentes neurológicos e crianças, mas provavelmente maior se considerarmos os subtipos de actividade epileptiforme embora nenhum grande trabalho tenha sido realizado partindo dessa distinção.

Valor preditivo do EEG interictal

Num artigo de 1984 da revista *The Lancet*, Goodin e Aminoff discutiram o valor do EEG interictal no diagnóstico de epilepsia⁵. Partindo de uma sensibilidade de 52% e de uma especificidade de 96%, demonstraram que a probabilidade de que a actividade epileptiforme corresponda a epilepsia sobe de 6% numa amostra de 1000 indivíduos da população em geral, para 93% numa amostra de 1000 indivíduos em que a probabilidade de epilepsia seja de 50% (Quadro V). Chegaram assim a uma fórmula que relaciona o grau de suspeita clínica de epilepsia com a probabilidade de que a actividade epileptiforme registada seja de doentes epilépticos (verdadeiros positivos) – quanto maior for a suspeita clínica maior será a proporção de verdadeiros positivos, sendo a relação exponencial (Figura 1).

CONCLUSÕES

Na investigação de um doente com epilepsia o EEG é um exame complementar cuja importância é inquestionável devendo ser sistematicamente pedido.

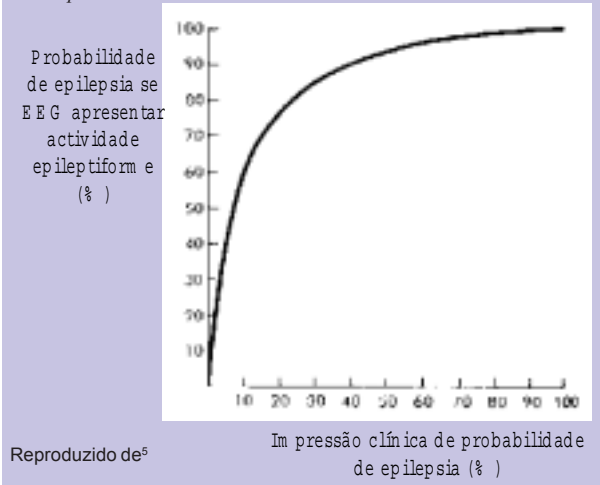
Quadro V - Proporção de EEG com IED em duas amostras populacionais diferentes

1000 indivíduos da população geral (prevalência de epilepsia de 0,5%)			
	epilépticos	Não-epilépticos	Total
EEG+	3	40	43
EEG-	2	955	957
Total	5	995	1000

1000 indivíduos com probabilidade de epilepsia de 50%			
	epilépticos	Não-epilépticos	Total
EEG+	260	20	280
EEG-	240	480	720
Total	500	500	1000

EEG+: com IED; EEG-: sem IED. Adaptado de⁵

Fig. 1 - Valor preditivo do EEG interictal com base no grau de suspeita clínica



A dúvida que por vezes se coloca diz respeito ao seu papel no diagnóstico, ou seja, no caso de haver uma dúvida clínica razoável pode ou não o EEG de rotina ajudar a esclarecer o quadro clínico?

Da revisão dos vários trabalhos enumerados tiramos as seguintes conclusões:

- o EEG **não tem** uma sensibilidade e especificidade de 100%, ou seja, **um exame normal não exclui o diagnóstico**. De facto, cerca de 8% dos doentes com epilepsias comprovadas clinicamente nunca vão ter alterações nos seus EEG intercríticos mesmo repetindo o exame e usando técnicas de activação, privação de sono e registo de sono. Quando há dúvidas sobre se os *episódios* que o doente refere são ou não de natureza epiléptica, se estes não tiverem ou puderem ser presenciados, pode ser necessário fazer registos prolongados ou monitorização com vídeo-EEG cujas indicações e limitações estão fora do âmbito deste trabalho;
- quando existe uma suspeita clínica razoável, ou seja, quando a história ou observação sugerem o diagnóstico de epilepsia, há forte probabilidade do EEG interictal revelar alterações que reforcem o diagnóstico (sobretudo se o doente não for idoso, se se obtiverem vários registos, se se utilizarem técnicas de activação e registos de sono, e se o registo for obtido logo após uma crise);
- quando a suspeita clínica é baixa, ou seja, quando a história e observação não sugerem o diagnóstico de epilepsia, o EEG dificilmente ajudará a es-

clarecer o quadro clínico e neste contexto não é um exame indicado.

BIBLIOGRAFIA

1. BINNIE CD, STEFAN H: Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999;110(10):1671-97
2. PEDLEY TA: Interictal epileptiform discharges: discriminating characteristics and clinical correlations. *Am J EEG Technol* 1980;20:101-19
3. AJMONE-MARSAN C, ZIVIN LS: Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-81
4. SUNDARAM M, HOGAN T, HISCOCK M, PILLAY N: Factors affecting inter-ictal spike discharges in adults with epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;75:358-60
5. GOODIN DS, AMINOFF MJ: Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;14:837-8
6. SALINSKY M, KANTER R, DASHEIFF RM: Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28(4):331-4
7. BINNIE CD, ELWES RDC, POLKEY A: Utility of stereoencephalography in preoperative assessment of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:58-65
8. DRURY I, BEYDOUN A: Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106(4):369-73
9. SCHMIDT D: The influence of antiepileptic drugs on the electroencephalogram: a review of controlled clinical studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1982;36:453-66
10. WALCZAK TS, JAYAKAR P: Interictal EEG. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J, Pedley TA (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997;75:831-48
11. ZIVIN L, AJMONE-MARSAN C: Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751-778
12. GREGORY RP, OATES T, MERRY RTG: Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:75-7
13. BENNET DR: Spike wave complexes in normal flying personnel. *Aerospace Medicine* 1967;38:1276-82
14. BRIDGERS SL: Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalogram screening of psychiatric inpatients. *Arch Neurol* 1987;44(3):312-6
15. CAVAZZUTI GB, CAPELLA L, NALIN A: Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55
16. VAS GA, CRACCO JB: Diffuse encephalopathies. In: *Daly DD, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2nd ed. New York: Raven Press;1990:371-99
17. GLAZE DG: Drug effects. In: *Daly DD, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2nd ed. New York: Raven Press;1990:489-512
18. DALY DD, MARKAND ON: Focal brain lesions. , Pedley TA (eds). *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2nd ed. New York: Raven Press;1990:335-370