

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE QUALIDADE E  
SEGURANÇA DE UNIDADES DE VÍDEO-ELETROENCEFALOGRAMA**

LEONARDO CORDENONZI PEDROSO DE ALBUQUERQUE

Porto Alegre  
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE QUALIDADE E  
SEGURANÇA DE UNIDADES DE VÍDEO-ELETROENCEFALOGRAMA**

LEONARDO CORDENONZI PEDROSO DE ALBUQUERQUE

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin  
Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de Doutor em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas

Porto Alegre

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

de Albuquerque, Leonardo Cordenonzi Pedroso  
Avaliação e utilização de um protocolo de qualidade  
e segurança de unidades de vídeo-eletroencefalograma /  
Leonardo Cordenonzi Pedroso de Albuquerque. -- 2023.  
74 f.  
Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Neurologia. 2. Epilepsia. 3.  
Eletroencefalografia. 4. Vídeo-eletroencefalografia.  
I. Bianchin, Marino Muxfeldt, orient. II. Título.

*Epígrafe:*

*“It takes 50 years to get a wrong  
idea out of medicine, and 100  
years a right one into medicine”*

*John Hughlings Jackson*

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade da vida e do conhecimento.

Ao meu orientador, Prof. Marino Bianchin, assim como a todo o serviço de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Centro de Tratamento de Epilepsia Refratária, pelo profissional que sou hoje. Ainda, gostaria de agradecer ao PPGCM, CNPq e CAPES, sem os quais este projeto seria impossível.

Agradeço aos meus pais, pelo que sou hoje.

À minha esposa Polyana, pelo companheirismo e paciência.

E a todos os meus familiares, pelo amor de sempre.

## RESUMO

**Base teórica:** a epilepsia é uma doença com alta prevalência em todo mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Até 30-40% das pessoas com epilepsia tem doença refratária à terapia medicamentosa, com a indicação de realizar uma monitorização por vídeo-eletroencefalograma (VEEG). Apesar do uso do VEEG para a investigação de epilepsia em todo o mundo, existe muita heterogeneidade na metodologia do exame, e na publicação dos seus resultados. Sauro *et al.* (2016) publicaram um conjunto de indicadores de qualidade e segurança em exames de VEEG, com objetivo de melhorar e homogeneizar as publicações da área. **Objetivo:** avaliar a aplicabilidade clínica do conjunto de indicadores qualidade e segurança em exames de VEEG proposto por Sauro *et al.* (2016). **Métodos:** os dados de todos os pacientes que realizaram VEEG no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre janeiro de 2016 e outubro de 2016 foram revisados, de acordo com o conjunto de indicadores publicados por Sauro *et al.* (2016), e coletados prospectivamente após até janeiro de 2018. **Resultados:** um total de 101 pacientes foram monitorados no período do estudo. Um diagnóstico definitivo foi realizado em 92.1% dos pacientes, houve mudança no diagnóstico em 36.6% dos pacientes, e 65.3% deles tiveram o seu tratamento alterado. O questionamento que indicou o exame foi completamente respondido em 60.4% das admissões. O VEEG foi considerado muito útil ou extremamente útil em 66.4% dos pacientes. Eventos adversos ocorreram em 26.7% dos pacientes. Os mais comuns foram evolução de crise focal para tônico-clônica generalizada e *cluster* de crises epilépticas, em 11.9% e 5.9% dos pacientes, respectivamente. Não ocorreram lesões associadas às crises ou óbitos na nossa série de pacientes. **Conclusão:** a nossa experiência corrobora o uso desse conjunto de indicadores, que são objetivos e englobam os principais indicadores e desfechos de um exame de VEEG. De toda forma, há desafios práticos importantes para a sua implantação, pois ainda há heterogeneidade excessiva de terminologia entre os estudos, e não há critérios objetivos para a definição de desfechos essenciais, como se houve resposta ao motivo que indicou o exame e a utilidade diagnóstica geral do exame. Mais estudos usando esse conjunto de indicadores são importantes para aperfeiçoar o próprio conjunto de indicadores, e para que a publicação de dados de estudos

com VEEG dos diferentes centros possa ocorrer de forma homogênea na literatura especializada. **Palavras-chave:** epilepsia, EEG, vídeo EEG, unidade de monitorização de epilepsia, segurança.

## ABSTRACT

**Background:** epilepsy has a high worldwide prevalence, especially in developing countries. Up to 30-40% of the persons with epilepsy have drug resistant epilepsy, with indication to perform a video-electroencephalography (VEEG) monitoring. Despite the worldwide use of VEEG for epilepsy investigation, there is a considerable variability in the methodology of the exam and in the report of the results. Sauro *et al.* (2016) provided a set of measures aiming to improve the report of VEEG quality and safety indicators. **Objective:** test the clinical applicability of set of measures on safety and quality of VEEG exams suggested by Sauro *et al.* (2016). **Methods:** we reviewed retrospectively the charts of all VEEG exams performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from January 2016 to October 2016, and started to collect the data, according to Sauro *et al.* (2016) set of measures, prospectively up to January 2018. **Results:** a total of 101 patients were monitored in our VEEG unit. A definitive diagnosis could be reached in 92.1% of patients, a change in diagnosis was done in 36.5% of patients, and a change in treatment occurred in 65.3% of them. The referral question was totally answered in 60.4% of the admissions, and the VEEG exam was considered very useful or extremely useful to 66.4% of the patients. Adverse events occurred in 26.7% of the patients. The most common were evolution of focal to bilateral tonic-clonic seizures and seizure clusters, in 11.9% and 5.9% of the patients, respectively. No seizure related injuries or deaths occurred. **Conclusion:** Our experience supports the use of this set of measures, as it is very objective and encompasses all the major indicators and outcomes of a VEEG exam. Nonetheless, there might be important practical challenges, as still there is important heterogeneity in terminology across studies and lack of objective criteria to define key questions, like the answering of the referral question and the overall diagnostic utility of the exam. More studies using this set of indicators are desirable to improve the set of indicators itself and the reporting of VEEG data.

**Key words:** epilepsy, EEG, video eeg, epilepsy monitoring unit, safety.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: estratégia de revisão da literatura .....	15
Figura 2: classificação atual das crises epiléticas .....	18
Figura 3: classificação das epilepsias .....	19
Figura 4: RNM com esclerose hipocampal.....	23
Figura 5: EEG com descarga temporal .....	23
Figura 6: EEG com crise epilética frontal .....	24
Figura 7: RNM com displasia cortical.....	24
Figura 8: EEG com ondas agudas frontais esquerdas .....	25
Figura 9: RNM com heterotopia nodular periventricular .....	26
Figura 10: RNM com cavernoma.....	26
Figura 11: marco conceitual .....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: chance de controle da epilepsia com uso sequencial de DAEs .....	14
Tabela 2: estudos avaliando utilidade diagnóstica, desfechos e segurança em unidades de VEEG.....	30
Tabela 3: indicadores de qualidade e segurança em unidade de VEEG .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CETER	Centro de tratamento de epilepsia refratária
CNEPs	Crises não epiléticas psicogênicas
DAEs	Drogas antiepiléticas
EEG	Eletroencefalograma
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
PET	<i>Positron emission tomography</i>
RM	Ressonância magnética
SPECT	<i>Single-photon emission tomography</i>
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> , morte súbita inesperada em epilepsia
TC	Tomografia computadorizada
VEEG	Vídeo-eletroencefalograma

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Esatégias para localizar e selecionar as informações .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Revisão da literatura.....</b>	<b>15</b>
<b>3. MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>35</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>36</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Objetivo primário .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2. Objetivos secundários.....</b>	<b>37</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>38</b>
<b>7. ARTIGO .....</b>	<b>46</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>69</b>
<b>9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>70</b>
<b>10. ANEXO: STROBE .....</b>	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Crises epilépticas são eventos clínicos transitórios associados a atividade elétrica anormalmente excessiva ou sincrônica no cérebro, e epilepsia é a predisposição persistente de um indivíduo a apresentar tais episódios, e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição (Fisher *et al.* 2014). A prevalência de epilepsia é alta em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento, com cinco a dez casos por 1.000 habitantes na maior parte do mundo (Sander, 2003; Téllez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012; Jette e Trevathan, 2014). No Brasil observam-se prevalências geral de 16,3 a 18,6 casos por 1.000 habitantes, e epilepsia ativa de 5,1 a 8,2 casos por 1.000 habitantes, compatível com a de outros países da América Latina (Gomes *et al.*, 2002; Borges *et al.*, 2004).

O tratamento da epilepsia é feito primariamente com medicamentos, com o intuito de manter os pacientes sem crises epilépticas. De toda forma, cerca de um terço dos pacientes podem ser refratários às drogas antiepilépticas (DAEs) e apresentar crises de forma recorrente (Engel, 2017). Um estudo realizado por Brodie *et al.* em 2012 demonstrou que o paciente tem chance de ter controle da epilepsia de 49,5% com a primeira DAE, de 13,3% com associação de uma segunda DAE e de 3,7% com uma terceira, e praticamente negligenciável a partir da quarta DAE adicionada ao tratamento (Tabela 1). Ao final do estudo, 32% dos pacientes não tiveram as suas crises controladas. Tais pacientes são candidatos a internação hospitalar para monitorização em uma unidade de vídeo-eletroencefalograma (VEEG), onde podem ser realizados a revisão do diagnóstico e do tratamento, e indicação de tratamento cirúrgico, quando for o caso. Outras indicações para a realização de VEEG são a classificação do tipo de crise ou síndrome epiléptica do paciente, a realização de *single photon emission computed tomography* (SPECT) ictal, a quantificação de crises, ajuste do tratamento e diferenciação entre crises epilépticas e efeitos adversos do tratamento (Shih *et al.*, 2018).

Por mais que o VEEG seja realizado em centros de todo o mundo, não há protocolos uniformes para a sua realização. Recentemente, a International League Against Epilepsy (ILAE) publicou um protocolo de qualidade e segurança para a realização de VEEG (Sauro *et al.*, 2016), porém tal protocolo ainda não

foi avaliado de maneira independente e nem foi avaliado em países em desenvolvimento. O objetivo deste estudo é avaliar de forma independente a exequibilidade e utilidade desse protocolo no Centro de Tratamento de Epilepsia Refratária (CETER), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que se trata de uma unidade de VEEG em um país em desenvolvimento.

Drug regimens	No. of patients	Seizure-free on monotherapy	Seizure-free on combination	Total no. seizure-free	% of cohort seizure-free	% Seizure-free on regimen
First	1,098	543	0	543	49.5	49.5
Second	398	101	45	146	13.3	36.7
Third	168	26	15	41	3.7	24.4
Fourth	68	6	5	11	1.0	16.2
Fifth	32	1	3	4	0.4	12.5
Sixth	16	1	1	2	0.2	12.5
Seventh	9	1	1	2	0.2	22.2
Eighth	3	0	0	0	0.0	0.0
Ninth	2	0	0	0	0.0	0.0

Tabela 1: chance de controle da epilepsia com uso sequencial de DAEs. Brodie *et al.* (2016)

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Os termos “vídeo eeg” e “epilepsy” foram pesquisados nas bases de PubMed e Embase, em janeiro de 2023. Foram encontrados 2.942 artigos no PubMed e 2.225 artigos no Embase, sendo que 2.027 artigos se encontravam em ambas as bases de dados. Para a revisão da literatura, foram considerados os artigos publicados desde 2013. Desde essa data, havia 1.415 artigos no PubMed e 1.174 no Embase, com sobreposição de 644 artigos.

Os artigos foram selecionados a partir do título, e após pela leitura do resumo dos selecionados. Os que foram considerados de interesse ao estudo foram lidos completamente, e também foram pesquisadas as referências dos artigos selecionados. Com este método, 67 artigos foram incluídos na revisão da literatura. Ainda, um livro texto da Liga Brasileira de Epilepsia foi utilizado para conceituações sobre epilepsia.

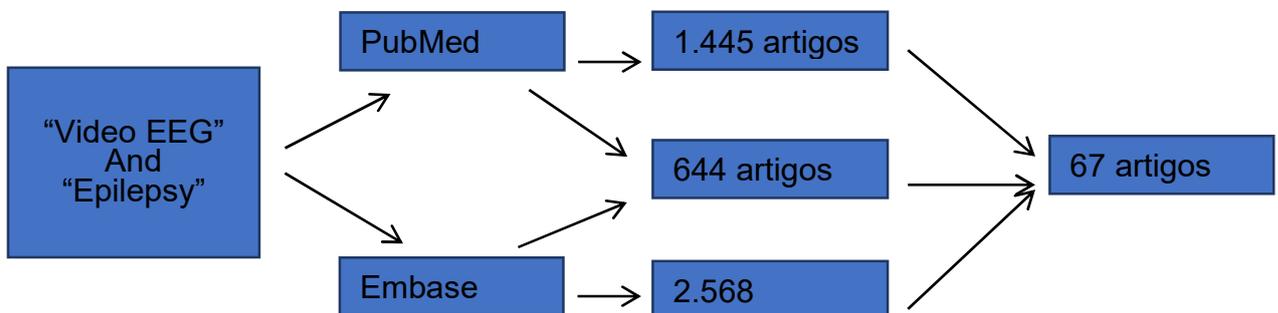


Figura 1: estratégia de revisão da literatura.

### 2.2. Revisão da literatura

Crises epiléticas são definidas como ataques súbitos e breves de alteração comportamental ou da consciência, associadas a transtornos motores, sensitivos, cognitivos, psíquicos, autonômicos ou de comportamento inapropriado, causados por atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica no cérebro. O termo epilepsia designa a tendência à recorrência espontânea de crises epiléticas. A ILAE define epilepsia como uma doença do cérebro

observada em um paciente que preencha os seguintes critérios: (1) pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) que ocorrerem separadamente por um período maior do que 24 horas; (2) uma crise não provocada (ou reflexa) e uma alta probabilidade de novas crises semelhantes ocorrerem (pelo menos 60%), ou após dois ataques não provocados, que ocorrerem ao longo de 10 anos; (3) quando do diagnóstico de uma síndrome epiléptica (Fisher *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2014).

Estima-se que a incidência de epilepsia seja de 67,8/100.000 habitantes /ano em todo o mundo (Fiest *et al.* 2016). Em países desenvolvidos, tal taxa é estimada em 50,4/100.000 habitantes/ano (Ngugi *et al.*, 2011), e esses números podem chegar ao dobro em países em desenvolvimento (Jette e Trevathan, 2014). Em geral, há uma distribuição bimodal, com picos de incidência no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade. A prevalência de epilepsia é de cerca de 5-10/1.000 habitantes na maioria dos países, embora possa ser maior em algumas regiões localizadas (Sander, 2003; Téllez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012). No Brasil, há poucos dados epidemiológicos referentes à incidência e prevalência de epilepsia. Geralmente estes dados são derivados de estudo isolados, conduzidos em regiões urbanizadas, próximas a serviços universitários, podendo estar subestimados. No Rio de Janeiro, Gomes *et al.* observaram uma prevalência geral de epilepsia de 16,3/1.000 habitantes, sendo 5,1/1.000 epilepsia ativa (Gomes *et al.*, 2002). Em um estudo em Rio Preto, realizado com 17.293 indivíduos, a prevalência de epilepsia por 1.000 habitantes foi de 18,6, sendo 8,2 epilepsia ativa (Borges *et al.*, 2004). Estes números são maiores que os observados em países desenvolvidos e compatíveis com o observado em outros países da América Latina. No entanto, o Brasil é muito heterogêneo em termos de desenvolvimento social e esses números podem ser significativamente maiores em muitas regiões, especialmente as mais pobres e não tão próximas a centros urbanos maiores.

Uma vez que o substrato fisiopatológico comum a todos os tipos de crises epiléticas é um desequilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias sobre um determinado circuito neuronal, no sentido do favorecimento das forças excitatórias (hiperexcitabilidade), a variabilidade das manifestações clínicas das crises epiléticas deve-se, justamente, às diferentes regiões envolvidas por esta hiperexcitabilidade. Assim, as epilepsias e crises epiléticas podem ser divididas

em focais (quando iniciam em uma região específica do cérebro) e generalizadas (quando aparecem mais difusamente). Na última década, foram feitas revisões sobre as definições de epilepsia e crises epiléticas. Em 2010, a ILAE apresentou um novo relatório da Comissão de Classificação em relação à denominação das crises epiléticas, em que os termos focal e generalizado foram substituídos. As crises generalizadas foram redefinidas como sendo aquelas em que ocorre um envolvimento bilateral de redes neuronais corticais ou subcorticais desde o início, enquanto que as crises focais seriam aquelas em que apenas um dos hemisférios cerebrais é envolvido inicialmente, seja uma parte ou uma região mais ampla do mesmo. Para cada tipo de crise focal há um determinado padrão ictal, podendo haver propagação posterior para o hemisfério oposto. Os termos “parcial simples” e “parcial complexo” foram substituídos. Optou-se pela denominação de crise com comprometimento da consciência ou discognitivas, esse termo expressando as crises com comprometimento da consciência, antes denominadas parciais complexas. As crises denominadas parciais simples na classificação anterior devem ser descritas como “sem comprometimento da consciência”. Recomendou-se descrever a fenomenologia da crise, como por exemplo: crise sem comprometimento da consciência, com componentes motores, autonômicos, sensitivos ou psíquicos. Ainda, as etiologias das epilepsias passaram a ser classificadas como genética, estrutural-metabólica ou de causa desconhecida, substituindo os termos idiopática, sintomática e criptogênica, respectivamente (Berg *et al.*, 2010).

Em 2017, houve nova atualização da classificação das crises epiléticas e das epilepsias (Fisher *et al.*, 2017; Scheffer *et al.*, 2017). As crises epiléticas passaram a ser classificadas em de início focal, de início generalizado, de início desconhecido e não classificáveis. As de início focal podem ainda ser classificadas em com ou sem preservação da percepção do ambiente e do próprio indivíduo, que correspondem às antigas denominações crises parciais simples e parciais complexas, respectivamente. Ainda, é possível descrever características motoras e não motoras, além da evolução para crise tônico-clônica bilateral. As crises generalizadas são ainda classificadas de acordo com características motoras e não motoras (Fisher *et al.*, 2017; Liga Brasileira de Epilepsia, 2021; Figura 2). Em relação às epilepsias, foi proposta uma classificação em três níveis: o primeiro compreendendo o tipo de crise, se de

início focal, generalizado ou desconhecido; o segundo nível compreendendo o tipo de epilepsia, se focal, generalizada, focal e generalizada combinadas ou desconhecida; e o terceiro nível se relacionando ao diagnóstico de uma síndrome epiléptica específica. Ainda, as etiologias possíveis para as epilepsias foram divididas em estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunes e desconhecidas. Por fim, foi recomendada a descrição de comorbidades relacionadas à epilepsia, tais como depressão e prejuízo cognitivo, entre outros (Scheffer *et al.*, 2017; Liga Brasileira de Epilepsia, 2021; Figura 3).

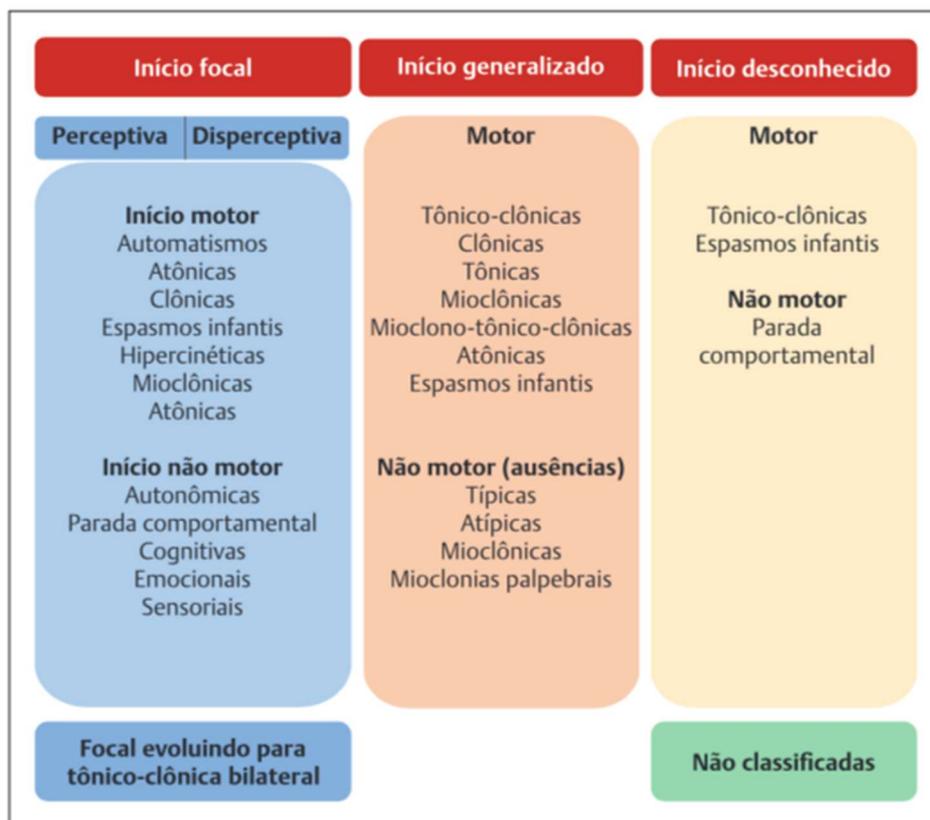


Figura 2: classificação atual das crises epiléticas (Liga Brasileira de Epilepsia, 2021).

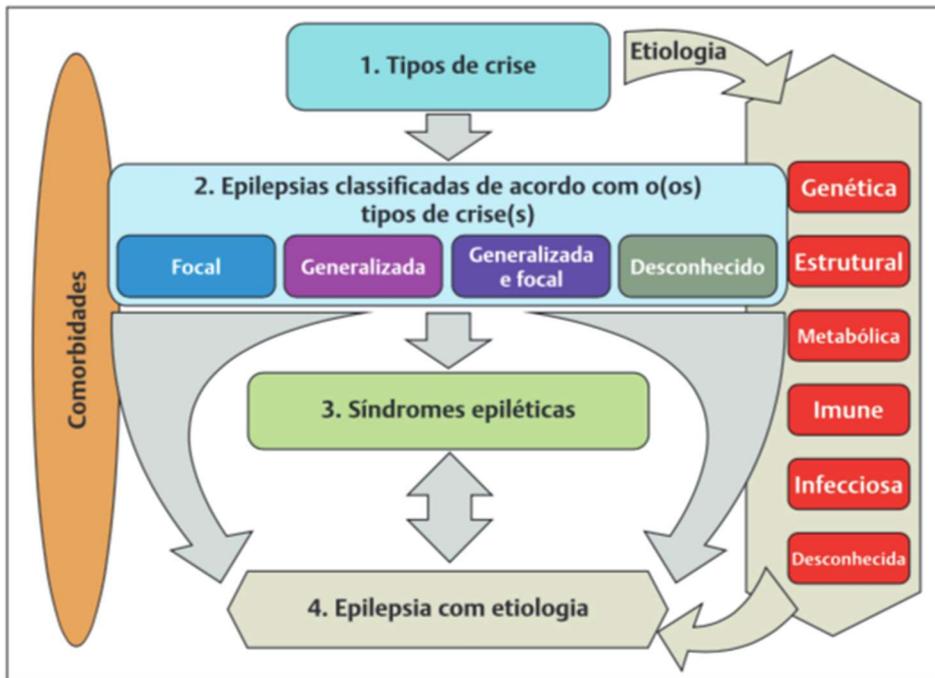


Figura 3: classificação das epilepsias (Liga Brasileira de Epilepsia, 2021).

O diagnóstico de epilepsia é primariamente clínico, e se baseia em uma descrição detalhada dos eventos que o paciente apresentou. De qualquer forma, frequentemente exames complementares são realizados para uma melhor definição do diagnóstico. O eletroencefalograma (EEG) pode auxiliar no diagnóstico de epilepsia após uma primeira crise epilética não provocada, e ainda a definir o tipo de epilepsia e síndrome epilética quando o diagnóstico de epilepsia já foi firmado (Wirrell, 2010; Brigo, 2011). A acurácia diagnóstica do EEG é bastante variável na literatura, de forma que o seu uso ainda é bastante debatido (Wirrell, 2010). Em uma revisão da literatura, Bouma *et al.* (2016) encontraram sensibilidade de 17,3% e especificidade de 94,7% em adultos, e de 57,8% e 69,6%, respectivamente, em crianças. No entanto, a sensibilidade do exame pode aumentar até 92% com a repetição de exames, principalmente se forem realizados exame em sono e com métodos de ativação, como fotoestimulação e hiperventilação (Brigo, 2011). Deve-se levar em consideração, de todo modo, a possibilidade de que alterações epileptiformes sejam encontradas em indivíduos normais. Até 3,5% das crianças e 0,5% dos adultos podem ter alterações no EEG, mesmo não tendo epilepsia (Pillai e Sperling, 2006), e esses números são maiores se forem considerados pacientes com histórico de doenças cerebrais: 17% dos pacientes com lesões perinatais, 8%

daqueles com tumor cerebral, 6% dos com retardo mental e 2,6% dos pacientes com desordens psiquiátricas podem ter alterações epileptiformes no EEG, mesmo não tendo epilepsia (Brigo, 2011).

Além do EEG, exames de imagem são realizados frequentemente na avaliação de um paciente com crises epiléticas. O objetivo principal é a localização de uma lesão ou anormalidade estrutural que possam estar relacionadas às crises epiléticas, e eventualmente ajudar a estabelecer o diagnóstico de epilepsia (Crocker *et al.*, 2017). Todos os pacientes portadores de epilepsia devem realizar um exame de imagem, com exceção dos portadores de epilepsias generalizadas idiopáticas (e.g., epilepsia tipo ausência infantil) e de epilepsias focais benignas da infância [e.g., epilepsia Rolândica (Cendes, 2013)]. Em um contexto agudo, a Tomografia Computadorizada (TC) é o exame preferido, pela sua disponibilidade e facilidade de realização. De qualquer forma, a Ressonância Magnética (RM) é o método de escolha de maneira geral, pela sua maior sensibilidade e especificidade, e deve ser realizada tanto nas pessoas com epilepsia recém diagnosticada como naqueles com epilepsia de longa data, sem investigação adequada, e ainda nos pacientes com TC normal (Cendes, 2013; Middlebrooks *et al.*, 2017). As figuras 4-10 (provenientes dos arquivos do HCPA) mostram exemplos de exames de pacientes com epilepsia refratária a drogas investigados no CETER. Outros exames de imagem que podem ser realizados em casos selecionados incluem RM funcional, espectroscopia por RM, EEG combinado com RM funcional, *positron emission tomography* (PET) e SPECT ictal (Cendes, 2013; Middlebrooks *et al.*, 2017).

O tratamento da epilepsia consiste principalmente em DAEs, e está indicado quando o diagnóstico de epilepsia é realizado, ou seja, após duas crises não provocadas ou após uma crise não provocada se há alto risco para recorrência de crises (Burakgazi e French, 2016). Cerca de dois terços das epilepsias são de início focal, e um terço de início generalizado (Burakgazi e French, 2016), entretanto essa taxa é bastante variável ao redor do mundo, e dependente de fatores socioeconômicos, de forma que as epilepsias generalizadas compreendem cerca de 40% dos casos nos Estados Unidos, 20% no México e 8% na América Central (Durón *et al.*, 2005). Por mais que a ILAE tenha redefinido as crises generalizadas (Berg *et al.*, 2010), ainda existem motivos práticos para a diferenciação das crises epiléticas em focais e

generalizadas. De forma geral, as epilepsias focais respondem melhor a drogas de espectro estreito, como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e lacosamida; já as drogas de amplo espectro, como o valproato, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam e topiramato tem boa eficácia tanto para crises de início focal como para crises de início generalizado (French e Gazzola, 2013; Burakgazi e French, 2016). O uso de drogas de espectro estreito, como carbamazepina e fenitoína, pode exacerbar crises mioclônicas e de ausência em paciente com epilepsia generalizada (Durón *et al.*, 2005), corroborando a importância da diferenciação dos dois tipos de epilepsia.

A despeito do tratamento clínico, cerca de 30-40% dos pacientes podem ter uma epilepsia refratária a drogas, definida como a falha de duas DAEs usadas em doses apropriadas (Jobst e Cascino, 2015; Engel, 2017). Tais pacientes tem maior risco de morte a longo prazo (1,59% ao ano), além de poderem apresentar declínio cognitivo, prejuízo escolar e laboral, perda da independência, risco de lesões, depressão e suicídio (Miller e Hakimian, 2013). O tratamento cirúrgico para epilepsia pode ser considerado em casos de pessoas com epilepsias focais refratárias a drogas. Nesse caso há indicação de internação hospitalar para monitorização em uma unidade de VEEG, com intenção de confirmar e localizar o foco da epilepsia (Miller e Hakimian, 2013). O VEEG é um registro de EEG e vídeo sincronizados, que permite a correlação eletro-clínica dos eventos que o paciente apresenta. A investigação de epilepsia com VEEG é dividida em fase 1, quando o centro dispõem de EEG de escalpo (não invasivo) e exames de imagem “simples”, como TC ou RNM, e em fase 2, quando há disponibilidade de EEG com uso de eletrodos invasivos e exames de imagem mais complexos, como RM funcional, espectroscopia por RM, EEG combinado com RM funcional, PET e SPECT ictal (Shih *et al.*, 2018). Há bastante variação na literatura, porém estima-se que 10-50% das pessoas com epilepsia focal refratária a drogas possam ser candidatos a tratamento cirúrgico; de qualquer forma, mesmo nos Estados Unidos, menos de 1% das pessoas com epilepsia refratária a drogas são encaminhados para centros especializados em epilepsia, e quando são há um atraso médio de 20 anos desde o início da epilepsia até o encaminhamento (Engel, 2017). Tal dado é bastante paradoxal, levando em consideração que o tratamento cirúrgico para epilepsia é sabidamente efetivo desde a década de 1950 (Falconer, 1958), e levando em consideração o resultado de estudos

clínicos mais recentes. Wiebe *et al.* (2001) realizaram um ensaio clínico no início dos anos 2000 que confirmou a efetividade do tratamento cirúrgico para epilepsia do lobo temporal refratária ao tratamento clínico. Nesse estudo, 58% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico ficaram livres de crises, contra 8% dos pacientes em tratamento clínico, e houve melhora significativa da qualidade de vida nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Posteriormente, Engel *et al.* (2012) estudaram o tratamento cirúrgico precoce, indicado logo que houvesse definição de refratariedade às DAEs, em paciente portadores de epilepsia do lobo temporal mesial, e 73% dos pacientes submetidos à cirurgia ficaram livres de crises, contra nenhum dos pacientes com tratamento clínico. Os desfechos cirúrgicos em epilepsias com focos neocorticais são menos estudados, mas sabe-se que são piores do que em epilepsia do lobo temporal. Estima-se que 45% dos pacientes com foco frontal e 46% dos pacientes com foco localizado em córtex posterior (parietal e occipital) fiquem livres de crises após tratamento cirúrgico (Jobst e Cascino, 2015).

A esclerose hipocampal (Figuras 4, 5 e 6) é a principal patologia com tratamento cirúrgico para epilepsia. Estima-se que mais de 90% dos portadores de tal patologia apresentam epilepsia refratária ao tratamento clínico, e como descrito anteriormente, há ótimos resultados com o tratamento cirúrgico. A abordagem cirúrgica padrão é a lobectomia temporal anterior, com ressecção dos 4-6 centímetros anteriores do lobo temporal, com ressecção associada de estruturas mesiais, como o hipocampo, amígdala e córtex entorrinal (Miller e Hakimian, 2013; Jobst e Cascino, 2015).

Malformações cerebrais, como displasias corticais (Figuras 7 e 8), heterotopias nodulares (Figura 10), polimicrogiria, lisencefalia, esquizencefalia e hemimegalencefalia, são outras patologias que frequentemente cursam com epilepsia refratária. Em geral, bons resultados cirúrgicos dependem da extensão e da possibilidade da ressecção completa de tais lesões (Miller e Hakimian, 2013; Sisodiya, 2000).

O tratamento cirúrgico de epilepsia pode ter também objetivo paliativo, ou seja, reduzir o número de crises incapacitantes, e dessa forma trazer melhora para a qualidade de vida do paciente. A calosotomia (desconexão do corpo caloso, em geral dos dois terços anteriores) pode ser indicada para a redução de crises atônicas, e desta forma episódios de lesões relacionadas a quedas,

principalmente em paciente com síndrome de Lennox-Gastaut. Ainda, síndromes hemisféricas, como a síndrome de Rasmussen ou de Surge-Weber, podem se beneficiar da realização de uma hemisferectomia funcional [ressecção do lobo temporal e da região central, e desconexão dos lobos frontal e occipital (Miller e Hakimian, 2013)].

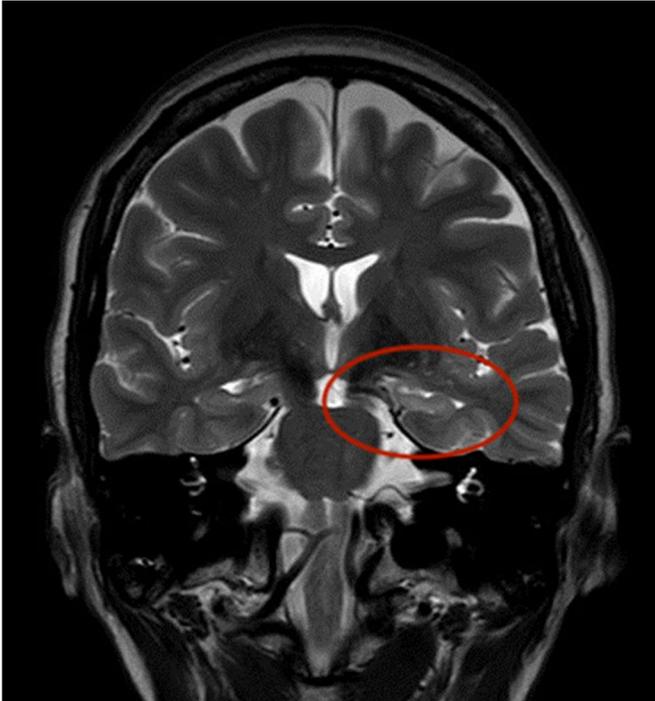


Figura 4: paciente M. M. H., com epilepsia do lobo temporal, com esclerose hipocampal. Notar o aumento do sinal T2 no hipocampo esquerdo, associada à redução do volume do mesmo em relação ao hipocampo direito.

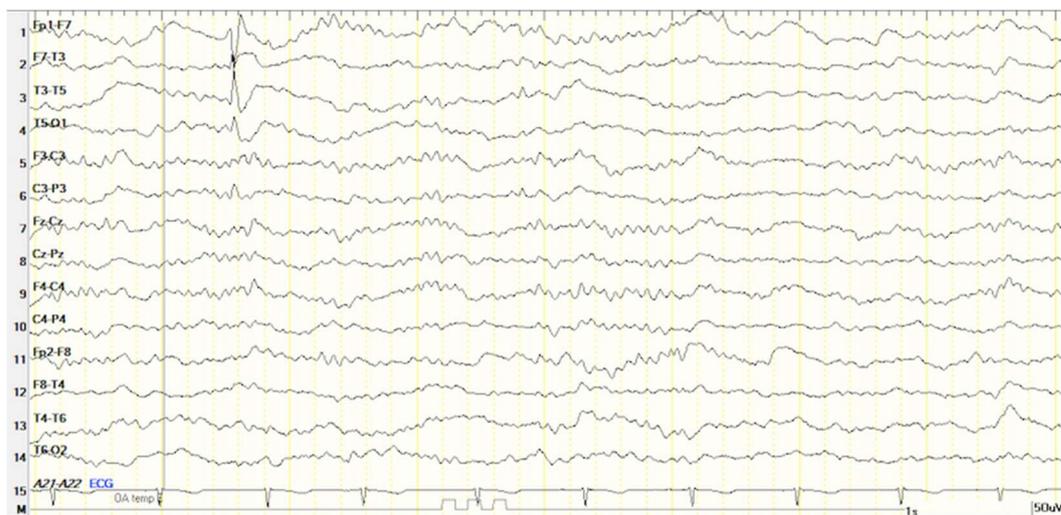


Figura 5: eletroencefalograma da paciente M. M. H., evidenciando descarga interictal de onda aguda na região temporal anterior esquerda, típica da esclerose hipocampal.

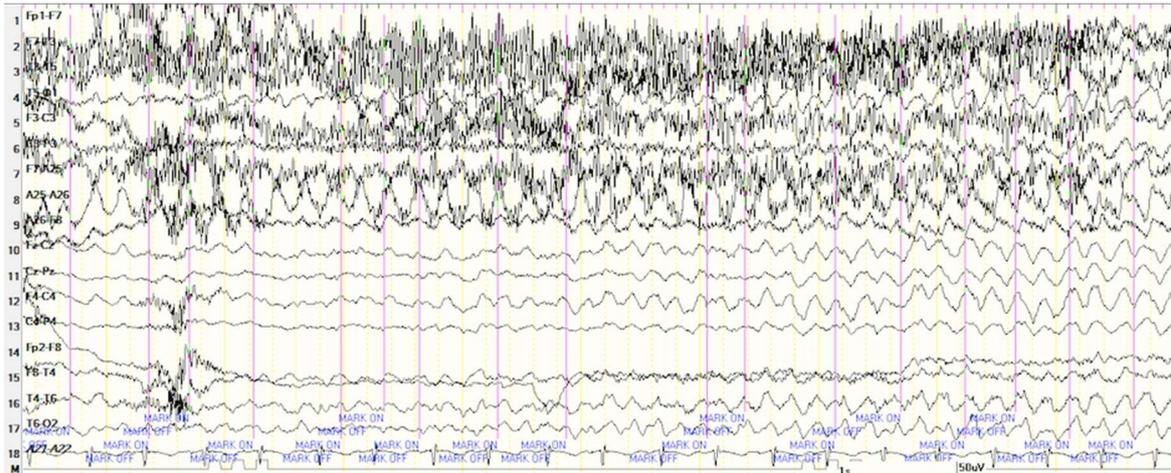


Figura 6: eletroencefalograma da paciente M. M. H., com registro de crise epiléptica típica da paciente. Há atividades rítmicas na banda theta envolvendo a região temporal esquerda, típicas da esclerose hipocampal. Do ponto de vista clínico, a paciente apresentava aura epigástrica, que evoluía com parada comportamental e movimentos estereotipados da mão esquerda. A paciente foi submetida a tratamento cirúrgico, com bom controle da epilepsia após.

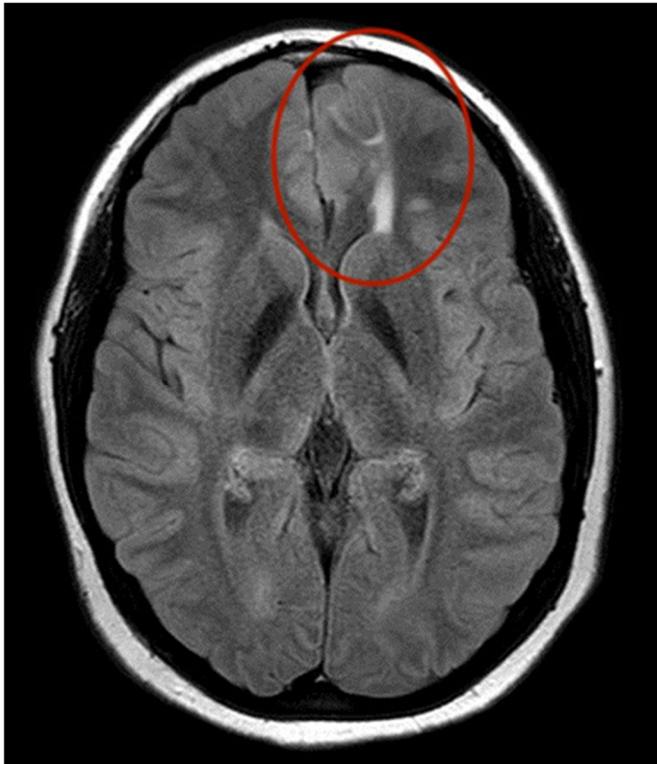


Figura 7: paciente B. T. C., com epilepsia do lobo frontal esquerdo. A RNM evidenciou displasia cortical. Notar o espessamento e indefinição do córtex pré-frontal, e o hipersinal T2 subcortical característico.



Figura 8: eletroencefalograma da paciente B. T. C., com ondas agudas envolvendo a região frontal esquerda, que evoluem com atividade rítmica no mesmo local, o que caracteriza crise epiléptica. Do ponto de vista clínico, a paciente tinha crises epilépticas hipermotoras, com movimentos bruscos dos membros, e parada comportamental.

Ainda, o tratamento cirúrgico para epilepsia pode ser considerado no caso de lesões como tumores benignos (Figura 10), malformações vasculares ou lesões glióticas (cicatriciais). Em geral é necessária a ressecção da lesão em si e do córtex cerebral epileptogênico adjacente, de forma que frequentemente é necessária monitorização invasiva do paciente para evitar a ressecção de córtex eloquente (Miller e Hakimian, 2013).

Há outros motivos para a realização de um VEEG além da consideração de tratamento cirúrgico para o paciente. Entre eles estão: determinar se as manifestações clínicas paroxísticas que o paciente vem apresentando são epilépticas de fato, e descartar a possibilidade de crises não epilépticas psicogênicas (CNEPs); identificar o tipo de crise que o paciente apresenta, para classificação da epilepsia e síndrome epiléptica; quantificar a frequência das crises; ajuste do tratamento medicamentoso; e diferenciação entre crises e efeitos adversos do tratamento (Shih *et al.*, 2018). Provavelmente o mais importante desses seja a diferenciação de CNEPs e epilepsia refratária a drogas. CNEPs são eventos semelhantes a crises epilépticas, de origem psicológica, e sem atividade epiléptica no EEG. Cerca de 10-40% dos pacientes que internam para realização de VEEG tem CNEPs, e ainda 10% desses tem epilepsia associada a CNEPs. A importância no diagnóstico correto

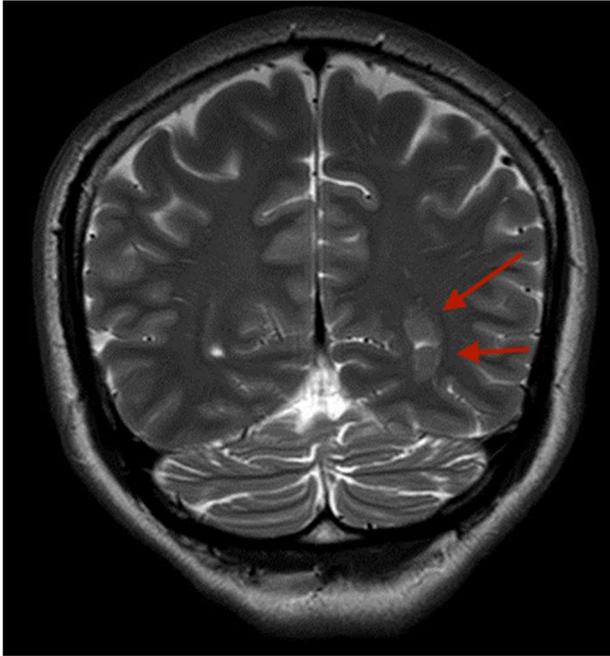


Figura 9: paciente F. N. G., com crises focais disperceptivas. A RNM evidencia heterotopia nodular periventricular.

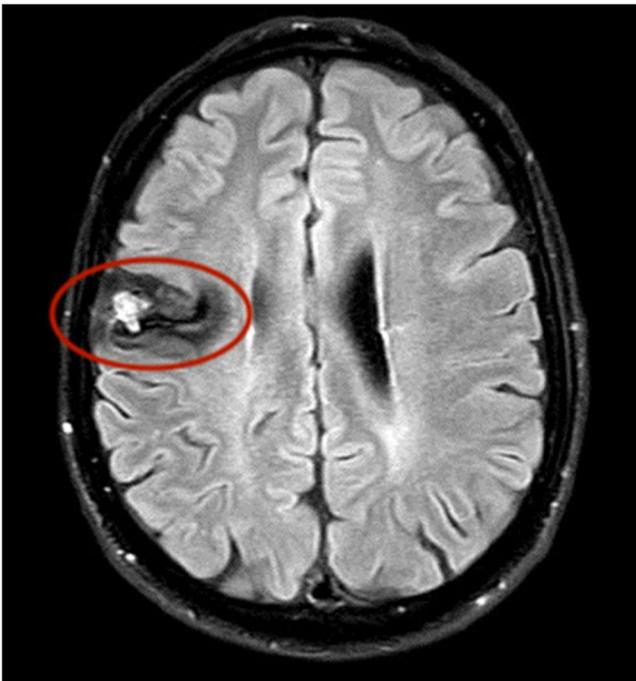


Figura 10: paciente N. B., com crises epiléticas focais perceptivas na hemiface esquerda, refratárias ao tratamento clínico. A RNM evidenciou lesão com hipersinal T2, com halo de hipossinal por depósito de hemossiderina, compatível com cavernoma na região frontal direita. As crises epiléticas do paciente não foram captadas no eletroencefalograma de escalpo (seria necessário o uso de eletrodos invasivos, não disponíveis no CETER).

é de evitar tratamentos e procedimentos desnecessários, assim como internações hospitalares recorrentes (Doss e Lafrance, 2016). Ainda, em alguns casos a história clínica associada EEGs de rotina podem não ser suficientes para o diagnóstico correto da epilepsia, e a internação em uma unidade de VEEG pode ser importante para o diagnóstico e tratamento apropriados. Além disso, uma internação em uma unidade de VEEG pode ser considerada para pacientes que necessitem de ajuste rápido das DAEs, como aqueles com intolerância ao esquema atual, exacerbação das crises e episódios recorrentes de estado de mal epilético. Outras indicações de internação seriam a presença de efeitos adversos às DAEs que possam ser confundidos com crises epiléticas discretas, como episódios de ataxia ou confusão mental, já que o VEEG pode determinar se tais episódios tem natureza epilética (Shih *et al.*, 2018).

Diversos estudos demonstraram que a internação para realização de VEEG e posteriormente de tratamento cirúrgico é custo-efetiva (King Jr *et al.*, 1997; Silfvenius, 1999; Bowen *et al.*, 2012). O tratamento cirúrgico para as pessoas portadoras de epilepsia refratária a drogas está relacionado a maior independência, maior possibilidade de o paciente trabalhar e a melhor qualidade de vida em relação ao tratamento medicamentoso isolado (Silfvenius, 1999). O custo-benefício do tratamento cirúrgico, entretanto, depende do controle das crises epiléticas e da qualidade de vida no período pós-operatório (King Jr *et al.*, 1997). Mais recentemente, um estudo realizado na Tailândia demonstrou que o tratamento cirúrgico da epilepsia também pode ser custo-efetivo em países em desenvolvimento (Kitwitee *et al.*, 2017). Nesse estudo, o gasto com os pacientes submetidos à cirurgia foi maior, porém como o custo anual dos pacientes com epilepsia mal controlada foi maior do que o dos pacientes bem controlados, houve tendência à redução da diferença ao longo dos anos. A realização do VEEG e outros exames pré-operatórios foram os principais gastos, compreendendo 42,8% dos gastos no primeiro ano de acompanhamento dos pacientes submetidos à cirurgia (Kitwitee *et al.*, 2017). De fato, dependendo do prognóstico cirúrgico e da expectativa de vida do paciente, o tratamento cirúrgico, a longo prazo, pode ser mais barato do que o tratamento clínico isolado (Bowen *et al.*, 2012). A realização de VEEG também pode ser custo-efetiva em outros contextos fora o da cirurgia da epilepsia, já que, após um diagnóstico adequado de CNEPs, também são observadas reduções de custos,

principalmente em relação a atendimentos em serviços especializados em neurologia, atendimentos em serviço de emergência e internações hospitalares (Ahmedani *et al.*, 2013).

Existem diversas particularidades na realização do VEEG, e muita variação na metodologia empregada em diversos centros. A duração do exame, método de retirada das DAEs, métodos de ativação, uso de eletrodos invasivos e medidas de segurança, entre outros, são bastante diversos entre os diferentes *guidelines* (Kobulashvili *et al.*, 2016; Rosenow *et al.*, 2016; Hamandi *et al.*, 2017; Pressler *et al.*, 2017; Shih *et al.*, 2018).

A duração do VEEG é influenciada principalmente pelo tempo necessário para registrar uma quantidade representativa dos eventos que o paciente vem apresentando. Para avaliação pré-cirúrgica, em média três a cinco eventos típicos do paciente são adequados. Em caso de eventos muito frequentes, poucos dias são suficientes, ao passo que internações mais prolongadas são necessárias no caso de eventos raros (Shih *et al.*, 2018). Cox *et al.* (2017), ao revisarem 63 pacientes, encontraram que, entre os pacientes que tiveram eventos registrados, 93% tiveram pelo menos um evento nos dois primeiros dias. Desta forma, sugeriram que internações prolongadas não são custo-efetivas. De forma inversa, Moseley *et al.* (2015), ao revisarem VEEGs de 596 pacientes, encontraram que há benefício em prolongar o exame para pacientes com suspeita de crises epiléticas, enquanto que quando há suspeita de CNEPs os eventos tendem a ocorrer nos primeiros dias de internação. Ainda, corroborando a eficácia de exames prolongados, Adenan *et al.* (2022) obtiveram uma taxa de estudos conclusivos de 80% nos pacientes com duração do exame de mais de 7 dias.

Diversos métodos de ativação podem ser utilizados para aumentar o rendimento diagnóstico de um VEEG. O mais usado entre eles é a redução das DAEs (Hamandi *et al.*, 2017; Shih *et al.*, 2018). Não existe consenso em relação ao melhor método de retirada das DAEs, com diversos serviços reduzindo de forma mais rápida ou mais lenta de acordo com protocolos próprios. Em uma pesquisa com unidades de VEEG europeias, todas realizam redução das DAEs, e 52% delas inclusive iniciam a redução antes da internação (Kobulashvili *et al.*, 2016), por mais que alguns protocolos sugiram que esta prática deva ser evitada (Hamandi *et al.*, 2017; Pressler *et al.*, 2017). A retirada das DAEs é segura de

forma geral, com índices de complicações maiores inferiores a 1%; de toda forma, via de regra existe maior cuidado na retirada de barbitúricos e benzodiazepínicos, pelo maior risco de crises generalizadas e estado de mal epiléptico associados à retirada dessas drogas (Shih *et al.*, 2018). Rizvi *et al.* (2014) realizaram um estudo com 158 pacientes, que combinou retirada das DAEs nas primeiras 24 horas de exame associada a restrição de sono nas duas primeiras noites, e conseguiram registrar episódios típicos em 90,5% dos pacientes. Houve eventos adversos em 5% dos pacientes, principalmente dor muscular e *cluster* de crises no primeiro mês após o exame. Pela mesma linha, Guld *et al.* (2017), ao revisarem o registro de 79 pacientes, não encontraram diferença de segurança entre a retirada rápida ou lenta das DAEs, definidas neste estudo como retirada de mais ou menos de 50% das drogas, respectivamente, no primeiro dia de internação. Ainda, recentemente foi publicado um ensaio clínico randomizado, aberto, que investigou a retirada rápida ou lenta das DAEs, definidas como redução diária de 30-50% ou 15-30%, respectivamente, com barbitúricos e benzodiazepínicos reduzidos apenas se fosse necessário. Foram incluídos 140 pacientes, e foi encontrado menor tempo para a primeira crise (2,9 vs. 4,6 dias) e menor tempo de duração do exame (1,8 dias a menos) no grupo de retirada rápida, em comparação ao grupo de retirada lenta. Em relação aos eventos adversos, houve mais episódios de *cluster* de crises no grupo de retirada rápida (11,9% vs. 2,9%), sem diferença significativa em outras medidas de segurança (Kumar *et al.*, 2018). Além da retirada das DAEs, métodos de ativação também podem ser utilizados. O mais usado entre eles é a privação de sono, mas exercícios físicos, hiperventilação, fotoestimulação e outros estímulos específicos, em caso de crises reflexas, podem ser utilizados (Hamandi *et al.*, 2017; Shih *et al.*, 2018).

Eventualmente, mesmo com a realização do VEEG, com métodos de ativação citados, e exames de imagem, não é possível definir com segurança o foco epiléptico. Nestes casos, pode ser realizada uma monitorização invasiva, com uso de eletrodos subdurais ou estereotáxicos profundos. Tais eletrodos são colocados em centro cirúrgico, e após o paciente retorna à unidade de VEEG para seguir o monitoramento. Com esses eletrodos é possível, ainda, realizar estimulação cortical e o mapeamento de áreas de córtex cerebral eloquente (Miller e Hakimian, 2013; Shih *et al.*, 2018). A taxa de complicações associadas

à colocação dos eletrodos invasivos é baixa. Mathon *et al.* (2015) descreveram 163 paciente que foram submetidos à colocação de eletrodos invasivos, a maioria deles estereotáxicos profundos. Houve complicações em 4,9% dos pacientes, sendo 3,1% complicações maiores. De qualquer maneira, não houve morbidade permanente ou óbitos. Mais recentemente, Hupalo *et al.* (2017) descreveram 62 pacientes submetidos a VEEG, dos quais 19 realizaram investigação com eletrodos invasivos. O foco epiléptico foi encontrado em todos os pacientes, e todos realizaram tratamento cirúrgico. Um paciente teve um hematoma cerebral, assintomático.

Além da preocupação técnica com a realização do exame e com o rendimento diagnóstico, também existe preocupação com a segurança da realização do VEEG. Os principais eventos adversos associados ao exame são quedas e lesões, arritmias cardíacas, psicose, *cluster* de crises, estado de mal epiléptico e, raramente, morte súbita inesperada em epilepsia [SUDEP, do inglês *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (Hamandi *et al.*, 2017)]. Diversas medidas de segurança são tomadas nas diferentes unidades de VEEG, e incluem: o uso de protetores acolchoados nas guardas dos leitos, cama em posição baixa, banheiros adaptados, uso de assento para banho, maior número de enfermeiros por paciente, medidas de profilaxia para trombose venosa profunda, monitorização da saturação de oxigênio e frequência cardíaca, colocação de um acesso venoso, caso seja necessário o uso de urgente de medicamentos, assim como acesso fácil a equipamentos de ressuscitação (Kobulashvili *et al.*, 2016; Hamandi *et al.*, 2017). A tabela 2 mostra os principais estudos que avaliaram qualidade e segurança do VEEG. Em 2016, Sauro *et al.* realizaram uma revisão da literatura e meta-análise sobre a qualidade e segurança do VEEG. Os indicadores de qualidade mais descritos foram a utilidade do VEEG e o tempo total dos exames, reportados em apenas 28,1% e 25,9% dos estudos, respectivamente. Ainda, apenas 24,4% dos estudos reportaram os eventos adversos ocorridos, com heterogeneidade importante. Entre os estudos que descreveram, houve, em média, eventos adversos em 7% das internações. As principais foram quedas, lesões relacionadas a crises epilépticas, efeitos adversos a medicamentos, psicose pós-ictal, complicações cardiorrespiratórias, *cluster* de crises e estado de mal epiléptico. Os principais fatores associados a

Estudo	Objetivo	Desenho	Achados
Mohan et al., 1996	Avaliar a utilidade diagnóstica do VEEG, considerada positiva quando o exame registra um episódio habitual do paciente, detecta anormalidades não conhecidas previamente ou registra crises epilépticas não esperadas	Retrospectivo	O VEEG foi útil para o diagnóstico de 73,2% dos pacientes
McBride et al., 2002	Caracterizar eventos epilépticos e não epilépticos em pacientes idosos (>60 anos) avaliados com VEEG	Retrospectivo	Dos 99 VEEGs realizados, 46 evidenciaram crises epilépticas, 27 eventos não epilépticos (com quatro pacientes apresentando ambos os tipos de eventos), com CNEPs em 13 pacientes e outros eventos em 14 pacientes, e em 30 exames não foram registrados eventos
Rose et al., 2003	Determinar a incidência de <i>cluster</i> de crises e estado de mal epiléptico em exames de VEEG	Retrospectivo	3% dos pacientes com crises epilépticas tiveram estado de mal epiléptico, 17,8% tiveram <i>cluster</i> de crises de até 4 horas, e 48,5% tiveram <i>cluster</i> de crises de até 24 horas
Benbadis et al., 2004	Descrever a distribuição de pacientes investigados em um centro típico de VEEG	Retrospectivo	30% dos pacientes tinham eventos não epilépticos, 23% eram candidatos a cirurgia ressectiva, 3% a implante de VNS e 19% tinham epilepsia refratária, sem indicação cirúrgica; nos demais não houve registro de eventos
Ghougassian et al., 2004	Avaliar a proporção de pacientes que tem o diagnóstico ou o tratamento alterados com o VEEG	Retrospectivo	Houve alteração do diagnóstico em 58%, e do tratamento em 73% dos pacientes
Uldall et al., 2006	Avaliar a proporção de crianças (<18 anos) com eventos paroxísticos de difícil tratamento, através de VEEG e outros métodos, que não tem epilepsia	Retrospectivo	Dos 223 pacientes avaliados, 87 (39%) não tinham epilepsia. Dos 184 pacientes em que não havia dúvida sobre o diagnóstico de epilepsia, em 30% tal diagnóstico foi descartado. O evento não epiléptico mais comum foi episódios de olhar parado, seguido de CNEPs

Kipervasser e Neufeld, 2007	Avaliar a utilidade do VEEG em pacientes idosos (>60 anos)	Retrospectivo	Dos 16 VEEGs realizados, seis confirmaram eventos epilépticos, sete evidenciaram CNEPs, em um houve ambos os tipos de eventos, e dois foram não conclusivos. Após o VEEG, houve redução de eventos de 31,2 para 1,8 ao mês, em média, nos pacientes com epilepsia, e de 22,8 para 5,8 nos pacientes com CNEPs.
Alving e Beniczky, 2009	Avaliar utilidade do VEEG, considerada positiva quando o exame registra um evento previamente desconhecido ou fornece dados para a tomada de decisão cirúrgica	Retrospectivo	O VEEG foi útil para o diagnóstico de 44% dos pacientes
Chemmanam et al., 2009	Avaliar a utilidade diagnóstica, benefício terapêutico e custo-efetividade do VEEG	Prospectivo	O VEEG auxiliou a definir a síndrome epiléptica de 93,2% dos pacientes, e a indicar o tratamento cirúrgico em 33,6%; houve reduções de custo com DAEs independente da realização de cirurgia
Lee et al., 2009	Avaliar as aplicações clínicas do VEEG para o manejo de eventos paroxísticos	Retrospectivo	O VEEG teve rendimento diagnóstico de 76% na determinação a natureza dos eventos dos pacientes; 41,1% deles tiveram mudança no diagnóstico, e 40,3% tiveram mudanças no tratamento
Noe e Drazkovski, 2009	Determinar a taxa de complicações em exames de VEEG	Retrospectivo	14% dos pacientes tiveram eventos adversos de intensidade pelo menos moderada. <i>Cluster</i> de crises ocorreram em 35 dos 149 pacientes estudados (23%). Apenas um paciente teve estado de mal epiléptico, três tiveram arritmias cardíacas no período peri-ictal e quatro tiveram fraturas vertebrais por compressão, após crises tônico-clônicas generalizadas. Não houve mortes
Atkinson et al., 2012	Determinar a frequência de complicações e lesões associadas a crises epilépticas em exames de VEEG	Retrospectivo	Das 170 crises epilépticas registradas, houve lesão em apenas uma (0,6%), e quedas em seis (3,5%). Houve apenas um episódio de estado de mal epiléptico

Kumar-Pelayo et al., 2013	Analisar a utilidade do VEEG, de acordo com o motivo da realização do exame	Retrospectivo	O objetivo da realização do exame foi cumprido em 77% dos pacientes
Ryvlin et al., 2013	Avaliar risco de SUDEP em exames de VEEG	Retrospectivo	A incidência de SUDEP foi de 5,1 por 1.000 pacientes-ano, e o risco de SUDEP foi de 1.2 a cada 10.000 VEEGs realizados

Tabela 2: estudos avaliando utilidade diagnóstica, desfechos e segurança em unidades de VEEG (vídeo-eletroencefalograma). CNEPs: crises não-epilépticas psicogênicas; VNS: estimulação de nervo vago (do inglês *vagus nervus stimulation*); SUDEP: morte súbita inesperada em epilepsia (do inglês *sudden unexpected death in epilepsy*).

eventos adversos foram: estar fora do leito, estar fora da área de cobertura da câmera, falta de resposta da equipe ao chamado, histórico prévio de *cluster* de crises e frequência de crises previamente. Decorridos mais de seis anos de tal revisão, ainda não existem protocolos validados universalmente aceitos ou utilizados para a realização do VEEG (Tatum *et al.* 2022).

Diante da falta de padronização dos procedimentos das diversas unidades de VEEG, e também dos artigos publicados na literatura, a ILAE publicou um protocolo com 25 indicadores de qualidade e segurança que devem utilizados em unidade de VEEG, e descritos nas publicações relacionadas com o intuito de melhorar o relato de estudos com VEEG (Tabela 3). Em última análise, a implementação desses indicadores tem o potencial de reduzir a variabilidade dos métodos utilizados nas unidades de VEEG, e melhorar a qualidade do exame e a segurança dos pacientes (Sauro *et al.*, 2016).

---

<b>1. População</b>	<b>15. Retirada das DAEs</b>
<b>2. Idade</b>	<b>16. Métodos de ativação utilizados</b>
<b>3. Gênero</b>	<b>17. Eventos adversos</b>
<b>4. Duração da epilepsia</b>	<b>18. Uso de eletrodos invasivos</b>
<b>5. Frequência das crises</b>	<b>19. Precauções de segurança</b>
<b>6. Fonte de encaminhamento</b>	<b>20. Presença da equipe durante os eventos</b>
<b>7. Razão do exame</b>	<b>21. Uso de medicações de resgate</b>
<b>8. Tempo total do VEEG</b>	<b>22. Mudança no diagnóstico</b>
<b>9. Número de VEEGs realizados</b>	<b>23. Mudança no tratamento</b>
<b>10. Número de eventos registrados</b>	<b>24. Resposta à questão que motivou internação respondida</b>
<b>11. Tipos de eventos registrados</b>	<b>25. Utilidade diagnóstica</b>
<b>12. Tempo até o primeiro evento</b>	
<b>13. Exames e consultas realizadas</b>	
<b>14. Investigação completada</b>	

---

Tabela 3: indicadores de qualidade e segurança em unidade de VEEG. Adaptado de Sauro *et al.* (2016). DAEs: drogas antiepiléticas.

### 3. MARCO CONCEITUAL

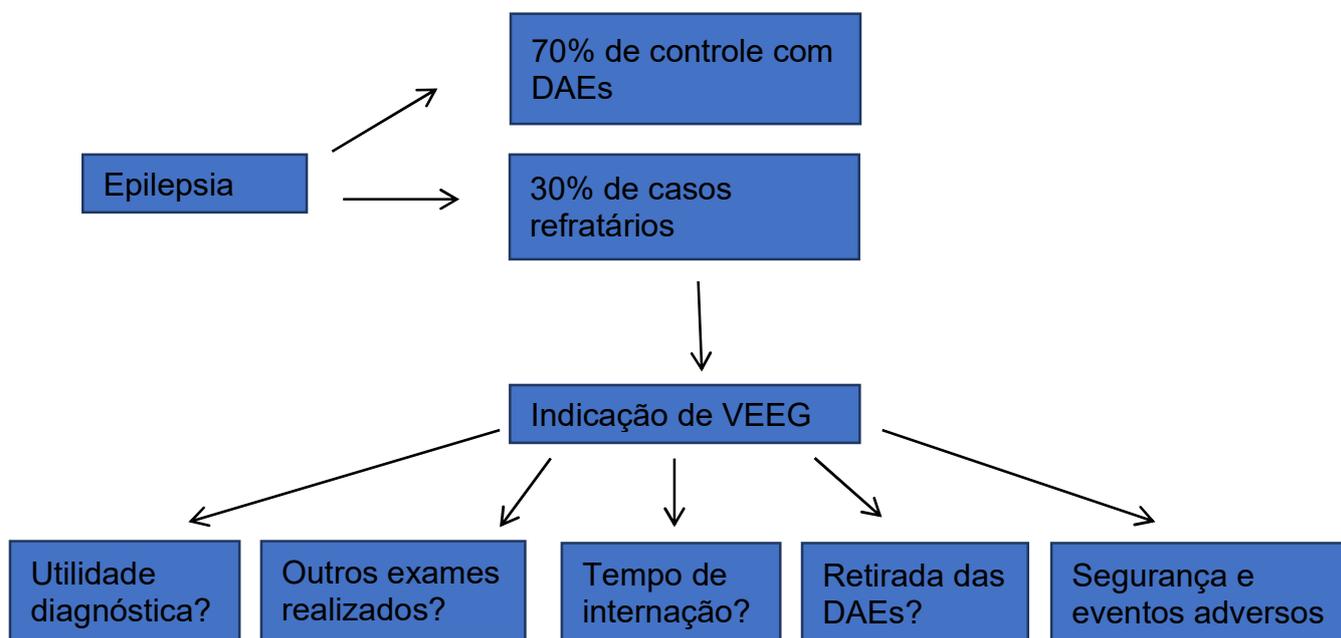


Figura 13: marco conceitual.

DAEs: drogas antiepiléticas; VEEG: vídeo-eletroencefalograma.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Um novo protocolo foi sugerido pela ILAE para avaliar pacientes com epilepsia refratária a drogas em unidades de VEEG. A exequibilidade e utilidade deste protocolo não são conhecidas em países em desenvolvimento, onde a maioria das pessoas com epilepsia vivem. São necessárias a avaliação independente deste tipo de protocolo e a avaliação sobre a eventual necessidade de adaptações para países em desenvolvimento, onde vivem a maioria das pessoas com epilepsia, e onde os recursos materiais são mais escassos. Esperamos, com o nosso trabalho, suprir essa lacuna e auxiliar no desenvolvimento de melhorias dos protocolos de avaliação e segurança de pessoas com epilepsia refratária que vivem em países em desenvolvimento.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

Avaliar a aplicabilidade clínica de um protocolo de qualidade e segurança de unidades de VEEG (Sauro *et al.*, 2016). Este protocolo foi desenvolvido e proposto pela ILAE para ser utilizado em unidades de VEEG, porém a sua utilização em países com recursos limitados ainda não foi avaliada.

### **5.2 Objetivos secundários**

- a) Descrever indicações, resultados e aspectos de segurança na população estudada;
- b) Descrever método de retirada de DAEs e tempo de internação na população estudada;
- c) Descrever a utilidade diagnóstica na população estudada;
- d) Descrever a frequência dos diferentes tipos de epilepsia na população estudada;
- e) Descreve a frequência de CNEP na população estudada;
- f) Quantificar o benefício do VEEG na população estudada.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADENAN, M. H. et al. A retrospective study of the correlation between duration of monitoring in the epilepsy monitoring unit and diagnostic yield. **Epilepsy & Behavior**, v. 136, p. 108919, 2022. ISSN 1525-5050.

AHMEDANI, B. K. et al. Diagnosis, costs, and utilization for psychogenic non-epileptic seizures in a US health care setting. **Psychosomatics**, v. 54, n. 1, p. 28-34, 2013. ISSN 0033-3182.

ALVING, J.; BENICZKY, S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: Findings in patients extensively investigated before the monitoring. **Seizure**, v. 18, n. 7, p. 470-473, 2009. ISSN 1059-1311.

ATKINSON, M. et al. Improving safety outcomes in the epilepsy monitoring unit. **Seizure**, v. 21, n. 2, p. 124-127, 2012. ISSN 1059-1311.

BENBADIS, S. R. et al. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. **Epilepsia**, v. 45, n. 9, p. 1150-1153, 2004. ISSN 1528-1167.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010. ISSN 1528-1167.

BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 2A, p. 199-204, 2004. ISSN 0004-282X.

BOUMA, H. et al. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. **European journal of neurology**, v. 23, n. 3, p. 455-463, 2016. ISSN 1468-1331.

BOWEN, J. M. et al. Epilepsy care in Ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery. **Ontario health technology assessment series**, v. 12, n. 18, p. 1, 2012.

BRIGO, F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. **Epilepsy & Behavior**, v. 21, n. 3, p. 219-222, 2011. ISSN 1525-5050.

BRODIE M. J. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**. v. 78, n. p. 1548–54, 2012.

BURAKGAZI, E.; FRENCH, J. A. Treatment of epilepsy in adults. **Epileptic Disorders**, v. 18, n. 3, p. 228-239, 2016. ISSN 1950-6945.

CENDES, F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 3, Epilepsy, p. 623-642, 2013. ISSN 1080-2371.

CHEMMANAM, T. et al. A prospective study on the cost-effective utilization of long-term inpatient video-EEG monitoring in a developing country. **J Clin Neurophysiol**, v. 26, n. 2, p. 123-128. ISSN 0736-0258.

COX, F. M.; REUS, E. E.; VISSER, G. H. Timing of first event in inpatient long-term video-EEG monitoring for diagnostic purposes. **Epilepsy research**, v. 129, p. 91-94, 2017. ISSN 0920-1211.

CROCKER, C. E.; POHLMANN-EDEN, B.; SCHMIDT, M. H. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. **Seizure-European Journal of Epilepsy**, v. 49, p. 74-78, 2017. ISSN 1059-1311.

DOSS, R. C.; LAFRANCE, W. C. Psychogenic non-epileptic seizures. **Epileptic Disorders**, v. 18, n. 4, p. 337-343, 2016. ISSN 1950-6945.

DURÓN, R. M. et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. **Epilepsia**, v. 46, n. s9, p. 34-47, 2005. ISSN 1528-1167.

ENGEL, J. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. **Jama**, v. 307, n. 9, p. 922-930, 2012. ISSN 0098-7484.

ENGEL, J. J. The current place of epilepsy surgery. **Current opinion in neurology**, 2017. ISSN 1350-7540.

FALCONER, M. A. Surgery of temporal lobe epilepsy. **Proc R Soc Med**. v. 51, n. 8, p. 613-616, 1958.

FIEST, K. M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy. **Neurology**, [s. l.], v. 88, n. 3, p. 296–303, 2017. Disponível em: <<https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000003509>>

FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014. ISSN 1528-1167.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005. ISSN 1528-1167.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017. ISSN 1528-1167.

FRENCH, J. A.; GAZZOLA, D. M. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 3, Epilepsy, p. 643-655, 2013. ISSN 1080-2371.

GHOUGASSIAN, D. F. et al. Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. **Epilepsia**, v. 45, n. 8, p. 928-932, 2004. ISSN 1528-1167.

GOMES, M. D. M. et al. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, n. 3B, p. 708-711, 2002. ISSN 0004-282X.

GULD, A. T.; SABERS, A.; KJAER, T. Drug taper during long-term video-EEG monitoring: efficiency and safety. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 135, n. 3, p. 302-307, 2017. ISSN 1600-0404.

HAMANDI, K. et al. Current practice and recommendations in UK epilepsy monitoring units. Report of a national survey and workshop. **Seizure-European Journal of Epilepsy**, v. 50, p. 92-98, 2017. ISSN 1059-1311.

HUPALO, M.; WOJCIK, R.; JASKOLSKI, D. J. Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. **Neurologia i neurochirurgia polska**, v. 51, n. 3, p. 201-207, 2017. ISSN 0028-3843.

JETTE, N.; TREVATHAN, E. **Saving lives by treating epilepsy in developing countries**: AAN Enterprises 2014.

JOBST, B. C.; CASCINO, G. D. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. **Jama**, v. 313, n. 3, p. 285-293, 2015. ISSN 0098-7484.

KING JR, J. T. et al. A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy. **Journal of neurosurgery**, v. 87, n. 1, p. 20-28, 1997. ISSN 0022-3085.

KIPERVASSER, S.; NEUFELD, M. Y. Video-EEG monitoring of paroxysmal events in the elderly. **Acta Neurol Scand**, v. 116, n. 4, p. 221-225, 2007. ISSN 0001-6314.

KITWITEE, P. et al. Cost-Utility of Video-Electroencephalography Monitoring Followed by Surgery in Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy in Thailand. **World neurosurgery**, v. 98, p. 750-760. e3, 2017. ISSN 1878-8750.

KOBULASHVILI, T. et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: a survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. **Seizure-European Journal of Epilepsy**, v. 38, p. 38-45, 2016. ISSN 1059-1311.

KUMAR, S. et al. Randomized controlled study comparing the efficacy of rapid and slow withdrawal of antiepileptic drugs during long-term video-EEG monitoring. **Epilepsia**, v. 59, n. 2, p. 460-467, 2018. ISSN 1528-1167.

KUMAR-PELAYO, M. et al. Utility of video-EEG monitoring in a tertiary care epilepsy center. **Epilepsy Behav**, v. 28, n. 3, p.501-503. ISSN 1525-5050.

LEE, Y. et al. Long-term video-EEG monitoring for paroxysmal events. **Chang Gung Med J**, v. 32, n. 3, p. 305-312, 2009. ISSN 2072-0939.

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA. **Manual para o Diagnóstico e Tratamento das Epilepsias**.Rio de Janeiro, RJ, 2021.

MATHON, B. et al. Safety profile of intracranial electrode implantation for video-EEG recordings in drug-resistant focal epilepsy. **Journal of neurology**, v. 262, n. 12, p. 2699-2712, 2015. ISSN 0340-5354.

MCBRIDE, A. E.; SHIH, T. T.; HIRSCH, L. J. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. **Epilepsia**, v. 43, n. 2, p. 165-169, 2002. ISSN 1528-1167.

MIDDLEBROOKS, E. H.; VER HOEF, L.; SZAFLARSKI, J. P. Neuroimaging in epilepsy. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 17, n. 4, p. 32, 2017. ISSN 1528-4042.

MILLER, J. W.; HAKIMIAN, S. Surgical treatment of epilepsy. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 3 Epilepsy, p. 730, 2013.

MOHAN, K. K.; MARKAN, O. N.; SALANOVA, V. Diagnostic utility of video EEG monitoring in paroxysmal events. **Acta Neurol Scand**, v. 94, n. 5, p. 320-325, 1996. ISSN 0001-6314.

MOSELEY, B. D. et al. How long is long enough? The utility of prolonged inpatient video EEG monitoring. **Epilepsy research**, v. 109, p. 9-12, 2015. ISSN 0920-1211.

NGUGI, A. K. et al. Incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v. 77, n. 10, p. 1005-1012, 2011. ISSN 0028-3878.

NOE, K. H.; DRAZKOVSKI, J. Safety of Long-term Video-Electroencephalographic Monitoring for Evaluation of Epilepsy. **Mayo Clin Proc**, v. 84, n. 6, p. 495-500. ISSN 1099-8012.

PILLAI, J.; SPERLING, M. R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. **Epilepsia**, v. 47, n. s1, p. 14-22, 2006. ISSN 1528-1167.

PRESSLER, R. M. et al. Consensus-based guidelines for Video EEG monitoring in the pre-surgical evaluation of children with epilepsy in the UK. **Seizure-European Journal of Epilepsy**, v. 50, p. 6-11, 2017. ISSN 1059-1311.

RIZVI, S. A. et al. Is rapid withdrawal of anti-epileptic drug therapy during video EEG monitoring safe and efficacious? **Epilepsy research**, v. 108, n. 4, p. 755-764, 2014. ISSN 0920-1211.

ROSE, A. B. et al. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. **Neurology**, v. 60, n. 6, p. 975-978, 2003. ISSN 0028-3878.

ROSENOW, F. et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and

operative epilepsy treatment. **Epilepsia**, v. 57, n. 8, p. 1215-1220, 2016. ISSN 1528-1167.

RYVLIN, P. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. **Lancet Neurol**, v. 12, n. 10, p. 966-977, 2013. ISSN 1474-4422.

SANDER, J. W. The epidemiology of epilepsy revisited. **Current opinion in neurology**, v. 16, n. 2, p. 165-170, 2003. ISSN 1350-7540.

SAURO, K. M. et al. Quality and safety in adult epilepsy monitoring units: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, v. 57, n. 11, p. 1754-1770, 2016. ISSN 1528-1167.

SAURO, K. M. et al. Quality indicators for the adult epilepsy monitoring unit. **Epilepsia**, v. 57, n. 11, p. 1771-1778, 2016. ISSN 1528-1167.

SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017. ISSN 1528-1167.

SHIH, J. J. et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. **Epilepsia**, v. 59, n. 1, p. 27-36, 2018. ISSN 1528-1167.

SILFVENIUS, H. Cost and Cost-Effectiveness of Epilepsy Surgery. **Epilepsia**, v. 40, n. s8, p. 32-39, 1999. ISSN 1528-1167.

SISODIYA, S. M. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. **Brain**, v. 123, p 1075-1091, 2000. ISSN 0006-8950.

TATUM, William O. et al. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against

epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. **Clinical Neurophysiology**, [s. l.],v. 134, p. 111–128, 2022.

TÉLLEZ-ZENTENO, J. F.; HERNÁNDEZ-RONQUILLO, L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy research and treatment**, v. 2012. ISSN 2090-1348.

ULDALL, P. et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy center with paroxysmal events. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 3, p. 219-221, 2006. ISSN 0003-9888.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **PLoS medicine**, v. 4, n. 10, p. e296, 2007. ISSN 1549-1676.

WIEBE, S. et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 311-318, 2001. ISSN 0028-4793.

WIRRELL, E. C. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 4, p. 239-248, 2010. ISSN 0736-0258.

## 7. ARTIGO













































## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A epilepsia tem alta prevalência em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Apesar do desenvolvimento de medicamentos novos nos últimos anos, cerca de 30-40% dos pacientes apresentam crises epiléticas refratárias. Tais pacientes se beneficiam com a avaliação em um centro especializado e com a realização de um VEEG, porém há um atraso considerável para tal avaliação mesmo em países desenvolvidos.

Por mais que exames de VEEG sejam o padrão ouro para a avaliação de pessoas com epilepsia refratária, e sejam realizados há bastante tempo, ainda existe heterogeneidade muito grande na sua realização e na publicação dos seus dados. Desta forma, a real eficiência diagnóstica e utilidade do exame ainda não são adequadamente conhecidos, assim como a frequência verdadeira de eventos adversos (de fato, há diferenças entre estudos até mesmo do que é definido como evento adverso).

O nosso estudo demonstra que o uso sistemático do conjunto de indicadores proposto pela ILAE tem o potencial de sistematizar os estudos e melhorar o conhecimento sobre o exame, e desta forma aumentar a sua eficiência e a sua segurança.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

São necessárias adaptações no conjunto de indicadores avaliado no presente estudo, assim como novas pesquisas o utilizando. Há o potencial de sistematizar os estudos na área e as suas publicações, além homogeneizar a realização do exame na prática clínica.

Por mais que exames de VEEG sejam utilizados há décadas para a avaliação de pessoas com epilepsia refratária, existem poucos estudos sistematizados que avaliem as melhores práticas para a sua realização. Desta forma, são necessários mais estudos quanto ao método de realização do VEEG, inclusive sobre o melhor modo de retirada das DAEs, e se o modo de retirada pode modificar o padrão localizatório do EEG; sobre a real frequência de eventos adversos, e de como melhorar a segurança do exame; sobre o tempo ideal do exame, e qual o número de crises epilépticas registradas para o considerar satisfatório; e sobre como novas tecnologias, como software para a detecção automatizada de crises, pode melhorar a sua eficiência.

## 10. ANEXO

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	<b>Item No.</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Page No.</b>	<b>Relevant text from manuscript</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	47, 48	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	48, 49	
<b>Introduction</b>				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	50, 51	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	51	
<b>Methods</b>				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	52	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	51	
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	51, 52	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	-	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	52	

Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	51, 52
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	-
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	52
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	52
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	-
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	-
		(c) Explain how missing data were addressed	-
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	-
		(e) Describe any sensitivity analyses	-
<b>Results</b>			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed	52
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	-
		© Consider use of a flow diagram	-
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	53
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	-

		© <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	-
Outcome data	15	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	52-59
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	-
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	-
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	52-59
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	-
		© If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarize key results with reference to study objectives	60-62
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	63
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	64
Generalizability	21	Discuss the generalizability (external validity) of the study results	64
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	65