

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE
INTEGRADA EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO
PESO AO NASCER**

TESE DE DOUTORADO
LUIZA VIEIRA DA SILVA MAGALHÃES

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE
INTEGRADA EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO
PESO AO NASCER**

LUIZA VIEIRA DA SILVA MAGALHÃES

ORIENTADORA: **Rita de Cássia dos Santos Silveira**

CO-ORIENTADOR: **Renato Soibermann Procianoy**

“A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.”

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Magalhães, Luiza Vieira da Silva
Eletroencefalograma de Amplitude Integrada em
Recém Nascidos Prematuros de Muito Baixo Peso ao
Nascer / Luiza Vieira da Silva Magalhães. -- 2016.
135 f.

Orientadora: Rita de Cássia dos Santos Silveira.
Coorientador: Renato Soibermann Procianoy.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Prematuro. 2. Desfecho. 3. Hemorragia
cerebral. 4. Leucomalácia. 5. Eletroencefalografia.
I. Silveira, Rita de Cássia dos Santos, orient. II.
Procianoy, Renato Soibermann, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

21 / 12 / 2016

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo
(Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Profa. Dra. Clarissa Gutierrez Carvalho
(Departamento de Pediatria /
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dra. Josiane Ranzan
(Serviço de Neuropediatria/
Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho Rodrigo, que mesmo antes de
nascer já deu um novo sentido à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, os renomados neonatologistas Prof. Dra. Rita de Cassia Silveira e o Prof. Dr. Renato Procianoy, pela maravilhosa oportunidade, por todo suporte e confiança durante esses anos de parceria.

Aos colaboradores desse projeto: Dra. Maria Isabel Winckler, um exemplo de neuropediatra, sempre presente e otimista; e Dr. José Augusto Bragatti, minha principal referência em neurofisiologia, sempre disponível e disposto a ajudar.

À técnica em EEG Ana Paula Henriques, pelo incansável apoio e dedicação na colocação e retirada de eletrodos.

Às bolsistas Bianca Benincasa e Xana Mendes pela ajuda inestimável com os termos de consentimento e contato com os pais dos pacientes.

A todos funcionários da Neonatologia do HCPA que colaboraram nessa jornada, sendo compreensivos com o uso de um novo método na unidade.

Aos residentes e bolsistas do serviço de neonatologia, por manterem o banco de dados atualizado e fichas preenchidas.

Ao meu marido Gustavo, meu grande amor e parceiro, sem o qual eu não teria conseguido enfrentar esse desafio de forma tão tranquila.

À minha família por todo carinho e apoio, e em especial ao meu irmão Pedro, pela ajuda com a estatística.

Aos meus amigos, que sempre torceram por mim, mesmo à distância.

Ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, professores e funcionários, pelos ensinamentos e oportunidades.

Ao CNPq, que proporcionou a compra do monitor via Edital Universal.

Por fim, agradeço carinhosamente aos pais dos pacientes pela colaboração e confiança.

RESUMO

Introdução: Sequelas neurológicas são comuns em prematuros de muito baixo peso ao nascer. A prevenção de injúria cerebral e o desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras tem sido os principais objetivos da neurologia neonatal moderna. O eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é um método de monitorização cerebral contínua que pode auxiliar no diagnóstico precoce e detectar pacientes em risco. Enquanto o seu papel na avaliação de recém nascidos a termo já está bem estabelecido, em prematuros ainda existem dúvidas.

Objetivos: avaliar a relação do aEEG realizado em prematuros de muito baixo peso ao nascer estáveis durante as primeiras 48 horas de vida com alterações graves nos exames de imagem durante o período neonatal.

Métodos: o aEEG foi realizado durante as primeiras 48 horas de vida em prematuros de muito baixo peso ao nascer, estáveis clinicamente, e analisado em relação à atividade de base, ciclo sono vigília e atividade epiléptica. O desfecho adverso considerado foi a alteração grave em exames de imagem (hemorragia periventricular graus 3 ou 4, leucomalácia e outras alterações de substância branca, hidrocefalia) durante o período neonatal.

Resultados: 70 pacientes com peso de nascimento médio de 1226g e idade gestacional média de 30 semanas participaram do estudo. Desfechos adversos foram observados em 7 pacientes (10%). Houve relação significativa do aEEG com alterações moderadas a graves na atividade de base com alterações graves nos exames de imagem ($p < 0,001$). O aEEG apresentou uma sensibilidade de 85%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 46% e valor preditivo negativo de 98% para lesões graves detectadas em US ou RNM durante o período neonatal.

Conclusão: em prematuros de muito baixo peso ao nascer, o aEEG precoce com alterações moderadas a graves na atividade de base tem relação com alterações estruturais graves detectadas em exames de imagem no período neonatal. Esse método deve ser considerado como uma ferramenta de triagem auxiliar na detecção de lesões cerebrais nessa população.

Descritores: Prematuro, desfecho, hemorragia cerebral, leucomalácia periventricular, eletroencefalografia, monitorização neurofisiológica

ABSTRACT

Introduction: Neurologic sequelae are common in very low birth weight preterm infants. The prevention of brain injury and the development of neuroprotective strategies have been the main objectives of modern neonatal neurology. The amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) is a continuous brain monitoring method that can assist in early diagnosis and detect patients at risk. While the aEEG role in the assessment of full-term newborns is already well established, in preterm infants there are still doubts.

Objective: To evaluate the relationship between aEEG performed in very low birth weight preterm infants during the first 48 hours of life and severe alterations in imaging tests performed during the neonatal period.

Methods: An aEEG was performed during the first 48 hours of life and analyzed for the background activity, sleep wake cycle, and epileptic activity. Severe lesions on imaging tests (grade 3 or 4 periventricular hemorrhage, leukomalacia and other white matter changes, and hydrocephalus) during the neonatal period were considered as adverse conditions.

Results: A total of 70 patients with a mean birth weight of 1226 g and mean gestational age of 30 weeks participated in the study. Adverse outcomes were observed in 7 patients (10%). There was a significant relationship ($p < 0.001$) between moderate to severe abnormalities on the aEEG and severe alterations observed on the imaging tests, for both ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). The aEEG showed a sensitivity of 85%, specificity of 89%, positive predictive value of 46%, and negative predictive value of 98% for serious lesions detected on the imaging during the neonatal period.

Conclusion: In very low birth weight preterms, early aEEG with moderate to severe background activity is associated with severe structural changes detected in imaging studies conducted during the neonatal period. This method should be considered as an auxiliary screening tool for the detection of brain lesions in this population.

Descriptors: Premature, outcome, cerebral hemorrhage, periventricular leukomalacia, electroencephalography, neurophysiological monitoring

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação gráfica da HPIV	19
Figura 2. Representação gráfica da LPV	20
Figura 3. Etapas do processamento de sinal no aEEG.....	22
Figura 4. Posicionamento de eletrodos no escalpo	23
Figura 5. Registro do aEEG à beira do leito.....	25
Figura 6. Tipos de atividade de base	27
Figura 7. Padrões de ciclo sono-vigília	28
Figura 8. Crises epiléticas no aEEG	29
Figura 9. Padrões de aEEG conforme idade gestacional.....	32
Artigo 1 (português)	
Figura 1. Crises eletrográficas vistas no aEEG/EEGc	66
Artigo 1 (inglês)	
Figure 1. Seizures detected on aEEG/cEEG	83
Artigo 2 (português)	
Figura 1. Amadurecimento da atividade de base	105
Figura 2. Traçados patológicos	106
Artigo 2 (inglês)	
Figure 1. Maturation of background	128
Figure 2. Pathological tracings.....	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do aEEG conforme atividade de base	26
Tabela 2. Características normais do aEEG em prematuros de muito baixo peso conforme a idade gestacional	31
Tabela 3. Principais estudos que avaliaram relação do aEEG precoce com desfecho neonatal.....	35

Artigo 1 (português)

Tabela 1. Dados comparativos nos grupos conforme resultado do aEEG	65
--	----

Artigo 1 (inglês)

Table 1. Comparative data	82
---------------------------------	----

Artigo 2 (português)

Tabela 1. Características normais do aEEG em prematuros conforme a idade gestacional.....	102
Tabela 2. Classificação da atividade de base do aEEG	102
Tabela 3. Principais estudos que avaliaram relação do aEEG precoce com desfecho neonatal.....	103
Tabela 4. Principais estudos que avaliaram a relação do aEEG com o desfecho a longo prazo.....	104

Artigo 2 (inglês)

Table 1. Normal characteristics of the aEEG in very low birth weight preterm infants ...	124
Table 2. Classification of background on aEEG	125
Table 3. Main trials evaluating aEEG and neonatal outcome	126
Table 4. Main trials evaluating aEEG and long term outcomes	127

LISTA DE ABREVIATURAS

aEEG – Eletroencefalograma de amplitude integrada

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

EEG – Eletroencefalograma

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPIV – Hemorragia peri/intraventricular

LPV – Leucomalácia periventricular

RN – Recém Nascido

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

SPSS – Statistical Package for Social Science

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande de Sul

US – Ultrassonografia

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 O PREMATURO DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER E DESFECHO NEUROLÓGICO	17
2.1.1 Lesão cerebral no prematuro de muito baixo peso ao nascer	17
2.2 O ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA (aEEG)	21
2.2.1 Aspectos gerais e técnicos	21
2.2.2 Vantagens e objetivos do uso do aEEG	24
2.2.3 Avaliação do traçado de aEEG e classificação	25
2.2.3.1 Atividade de base	25
2.2.3.2 Ciclo sono-vigília	28
2.2.3.3 Atividade epiléptica	28
2.2.4 aEEG no prematuro de muito baixo peso	30
2.2.4.1 aEEG e desfecho no período neonatal	33
2.2.4.1.1 <i>aEEG e hemorragia periventricular</i>	33
2.2.4.1.2 <i>aEEG e lesões de substância branca</i>	34
3 JUSTIFICATIVA	36
4 OBJETIVOS	37
4.1 OBJETIVO GERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
5 METODOLOGIA	38
5.1 DELINEAMENTO	38
5.2 POPULAÇÃO	38
5.3 PROCESSO DE AMOSTRAGEM	38
5.3.1 Cálculo da amostra	38
5.3.2 Critérios de inclusão	39
5.3.3 Critérios de exclusão	39
5.4 VARIÁVEIS	39
5.4.1 Variável preditora	39
5.4.2 Variável desfecho	39

5.4.3 Variáveis controladas	40
5.5 LOGÍSTICA	40
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
6 ARTIGO 1 PORTUGUÊS	50
7 ARTIGO 1 INGLÊS	67
8 ARTIGO 2 PORTUGUÊS	84
9 ARTIGO 2 INGLÊS	107
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	130
ANEXO I- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	132

1 INTRODUÇÃO

Os avanços nos cuidados intensivos neonatais nas últimas décadas levaram a um aumento da taxa de sobrevivência de recém nascidos (RN) de muito baixo peso. No entanto, sequelas neurológicas são comuns nessas crianças e a prevenção de injúria cerebral tem sido um dos principais objetivos da neonatologia moderna. A monitorização cerebral contínua pode auxiliar na identificação precoce de pacientes em risco e com isso contribuir na prevenção de maiores danos neurológicos (AZZOPARDI, 2015; CHALAK et al., 2011).

Tradicionalmente, o eletroencefalograma convencional (EEG) é usado de forma intermitente nas unidades de tratamento intensivo (UTI) neonatais para avaliação da função cerebral, apresenta bom valor prognóstico e é altamente sensível na avaliação de crises epiléticas (HAYASHI-KURAHASHI et al., 2012; SHELLHAAS, 2015). Este método, no entanto, apresenta limitações para uso a longo termo no leito, pois necessita de ambiente apropriado para sua execução, livre de interferências, exige o uso de um número grande de eletrodos, tornando difícil a execução quando o paciente está em estado grave e com indicação de manuseio mínimo. Além disso, o seu uso requer técnicos bem treinados e eletroencefalografistas experientes (EL-DIB et al., 2009).

O eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é um método de monitorização cerebral contínua, baseado na filtração e compressão do EEG, possibilitando a avaliação à beira do leito e gerando padrões de fácil identificação. Enquanto no EEG convencional, utiliza-se pelo menos 9 eletrodos no RN, no aEEG usa-se 2 ou 4 eletrodos, para registro de 1 ou 2 canais. A monitorização contínua da atividade electrocortical inclui avaliação geral da atividade de base, do grau de amadurecimento do ciclo sono-vigília, da detecção de crises epiléticas subclínicas e verificação de crises suspeitas (HELLSTROM-WESTAS; ROSEN, 2006; QUIGG; LEINER, 2009).

Nos RN a termo, já está bem estabelecido o papel do aEEG. Estudos prévios já demonstraram sua importância no prognóstico de RN com encefalopatia hipóxico-isquêmica e isto já está tão bem documentado que o aEEG tem sido usado como critério de inclusão em alguns *trials* sobre o efeito neuroprotetor da hipotermia nos casos moderados a graves (GLUCKMAN et al., 2005; GUCUYENER, 2016; SPITZMILLER et al., 2007; TER HORST et al., 2004).

Apesar de mais escassos, alguns estudos em prematuros têm mostrado que o desenvolvimento de hemorragia periventricular e lesões da substância branca estão associados a alterações precoces no aEEG (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). Amostras heterogêneas, uso de diferentes parâmetros na classificação dos traçados e variações na definição do desfecho adverso nos estudos até então realizados são fatores que ainda deixam dúvidas a respeito da confiabilidade do aEEG na avaliação prognóstica de recém nascidos prematuros (AZZOPARDI, 2015). A maioria dos estudos avaliou presença de lesão utilizando a ultrassonografia (US) transfontanelar, porém a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser um marcador de lesão cerebral mais acurado e ter um maior valor preditivo de desfecho neurológico (ANDERSON et al., 2015; PEREZ et al., 2013). Portanto, o uso do aEEG no prematuro ainda não tem seu papel bem definido e mais estudos são necessários (AZZOPARDI, 2015; GRIESMAIER et al., 2011; WHITELAW, 2012).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O PREMATURO DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER E DESFECHO NEUROLÓGICO

A incidência de RN prematuros de muito baixo peso ao nascer (isto é, peso de nascimento igual ou menor que 1500 gramas) é de 0,6 a 3% dos nascimentos em países desenvolvidos (MARTIN et al., 2008). Dados de 2012 indicam que cerca de 40.000 RN nascem com muito baixo peso no Brasil a cada ano (GUINSBURG et al., 2016). Com os avanços dos cuidados neonatais e maior sobrevida desses pacientes, houve aumento absoluto dessa população, gerando uma grande quantidade de crianças com deficiências, incluindo a paralisia cerebral e a deficiência intelectual, constituindo um problema de saúde pública (HORBAR et al., 2012; VOLPE, 2009). Estima-se que cerca de 10% dos prematuros de muito baixo peso evoluam com deficiências graves (paralisia cerebral, deficiência intelectual e deficiências sensoriais graves) e 30 a 50% deficiências leve a moderadas (problemas de aprendizado e comportamento, doenças psiquiátricas) (ANDERSON, 2014; HACK et al., 2005; JOHNSON et al., 2009; MERCIER et al., 2010). A mortalidade nesse grupo de crianças varia de 8 a 25% nos diferentes centros (GUINSBURG et al., 2016).

2.1.1 Lesão cerebral no prematuro de muito baixo peso ao nascer

Hemorragias peri ou intraventriculares (HPIV) e lesões de substância branca são comuns no prematuro de muito baixo peso ao nascer (BASSAN, 2009). As HPIV aparecem nas US transfontanelares em 20-45% dos casos, especialmente durante os três primeiros dias de vida e a incidência aumenta de forma inversamente proporcional à idade gestacional (BALLABH,

2010). Esse tipo de hemorragia se origina em regiões periventriculares altamente vascularizadas da matriz germinal e é classificada conforme Papile em quatro categorias:

- a) Grau I: hemorragia da matriz germinativa subependimária;
- b) Grau II: progressão do sangramento para os ventrículos, sem dilatação dos mesmos;
- c) Grau III: hemorragia intraventricular com dilatação dos ventrículos e
- d) Grau IV: hemorragia com infarto periventricular (PAPILE et al., 1978).

A fisiopatologia das HPIV é multifatorial e tem relação com a fragilidade inerente da matriz germinativa, distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral e desordens da coagulação (BALLABH, 2010). As HPIV leves (graus I e II) estão relacionadas a desfechos semelhantes aos pacientes que não desenvolvem hemorragias ou ao desenvolvimento posterior de deficiências leves, enquanto que as hemorragias moderadas a graves (III e IV) tem relação com desfechos neurológicos adversos mais graves, como hidrocefalia, paralisia cerebral e deficiência intelectual. Além disso, as HPIV graus I e II são mais difíceis de ser detectadas e há baixa concordância entre observadores, enquanto as HPIV III e IV tem sua detecção pela US transfontanelar mais confiável (ADAMS-CHAPMAN et al., 2008; HINTZ et al., 2007, 2015). Por esses motivos, a maioria dos estudos considera HPIV III e IV como fator de risco para desfechos neurológicos adversos (BROUWER et al., 2014).

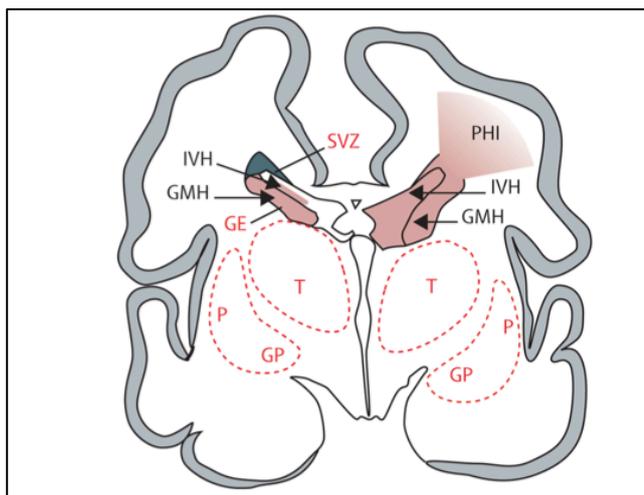


Figura 1. Representação gráfica da HPIV. Em preto: Hemorragia da matriz germinativa – grau I (GMH), Hemorragia intraventricular, sem dilatação do ventrículo (esquerda) e com dilatação do ventrículo (direita)– graus II e III (IVH), Infarto periventricular – grau IV (PHI). Em vermelho: tálamo (T), putâmen (P), globo pálido (GP), epitélio germinativo (GE), zona subventricular (SVZ). Fonte: (VOLPE, 2009)

As lesões de substância branca também estão associadas a um pior desfecho neurológico (WOODWARD et al., 2006). São representadas pela leucomalácia periventricular (LPV), tradicionalmente dividida em cística e não cística. A LPV cística é observada em menos de 5% dos prematuros de muito baixo peso e é caracterizada por necrose que evolui para cistos facilmente visualizados na US transfontanelar. Muito mais frequente, a LPV não cística tem uma evolução mais gradual da necrose focal, evoluindo para cicatrizes gliais, nem sempre prontamente observadas na neuroimagem. Sabe-se que associado às lesões focais na LPV, existe um componente difuso na substância branca caracterizado por astrogliose, microgliose e diminuição dos oligodendrócitos pré mielizadores, levando a uma diminuição da capacidade dessas células se diferenciarem em células produtoras de mielina e resultando em sequelas tardias, como hipomielinização e ventriculomegalia (VOLPE, 2009).

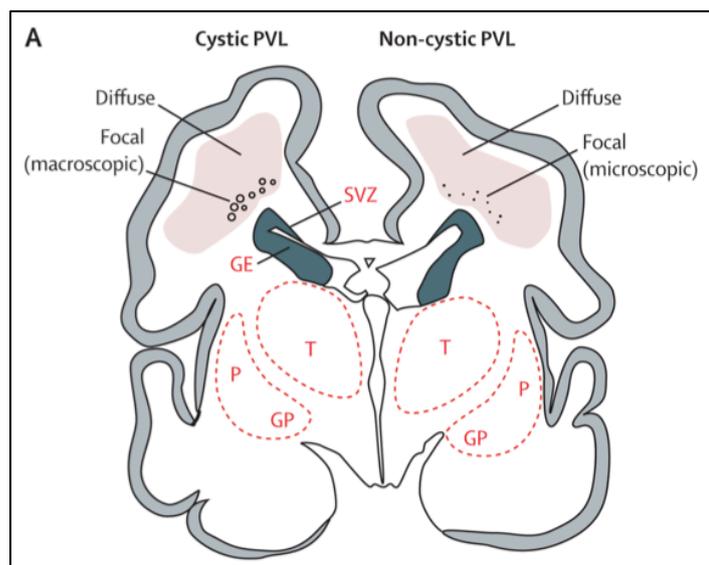


Figura 2. Representação gráfica da LPV. À esquerda: LPV cística (Cystic PVL) e à direita LPV não cística (Non-cystic PVL). Em vermelho: tálamo (T), putâmen (P), globo pálido (GP), epitélio germinativo (GE), zona subventricular (SVZ). Fonte: (VOLPE, 2009)

Tradicionalmente, essas lesões são investigadas na rotina assistencial com a US transfontanelar. A academia americana de neurologia sugere a realização do exame em RN com menos de 30 semanas em pelo menos duas ocasiões: entre o 7^o e 14^o dia de vida e repetida com 36 a 40 semanas de idade corrigida (MENT et al., 2002). É um método bastante sensível para a detecção de hemorragias maiores e LPV cística. Embora apresente uma série de vantagens, como o uso à beira do leito e baixo custo, apresenta uma sensibilidade inferior para a avaliação de lesões não císticas, principalmente se comparada à ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio (KWON et al., 2014). Por esse motivo, os estudos de avaliação do desfecho neurológico com US transfontanelar têm resultados variáveis e cada vez mais se usa a RNM para esse fim (ANDERSON et al., 2015; PEREZ et al., 2013). Especialmente quando realizada com idade corrigida equivalente a termo, a RNM apresenta bom valor preditivo para desfechos adversos a longo prazo (WOODWARD et al., 2006).

2.2 O ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA (aEEG)

2.2.1 Aspectos gerais e técnicos

O monitor de função cerebral foi criado na década de 1960, na Europa, por Prior e Maynard, para uso em adultos em cuidado intensivo. A partir do final dos anos 1970 começou a ser usado nas unidades neonatais (MAYNARD et al., 1969; PRIOR et al., 1971). Com o desenvolvimento de novos aparelhos nos últimos 20 anos, com tecnologias digitais que permitem a observação concomitante do traçado bruto do EEG, esta ferramenta vem sendo cada vez mais utilizada na assistência e em estudos clínicos nas UTI neonatais (SHAH; MATHUR, 2014).

Do ponto de vista técnico, o aEEG funciona através da amplificação e compressão do sinal de EEG. Usam-se filtros para frequências entre 2-15 Hertz, a fim de minimizar interferências de outros aparelhos usados na UTI neonatal e artefatos. Utiliza-se a leitura na velocidade de 6 centímetros por hora. A amplitude do sinal é mostrada de forma semi-logarítmica, o que significa que a escala de amplitudes, medidas in microvolts (μV), vão de 1-10 μV linearmente e 10-100 μV de forma logarítmica. Isto é assim pois as amplitudes de interesse no neonato estão entre 0-20 μV . No monitor, lê-se no eixo x o tempo (centímetros por hora) e no eixo y a amplitude (μV) (EL-DIB et al., 2009).

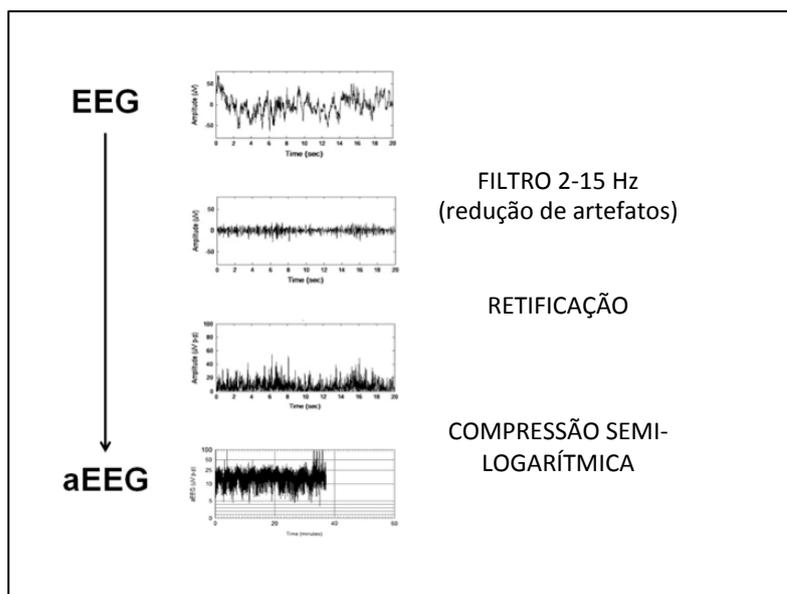


Figura 3. etapas do processamento de sinal no aEEG .

Fonte: adaptado de (EL-DIB et al., 2009).

Inicialmente era recomendado o uso de dois eletrodos, para visualização de um canal, nas posições F3-F4 ou P3-P4 (de acordo com o sistema internacional 10-20), porém os eletrodos frontais são menos relevantes no neonato, preferindo-se usar P3-P4. Além disso, a detecção de assimetrias ou lesões unilaterais não era possível. Foi então sugerido o uso de 2 canais, nas posições C3-P3 e C4-P4, o que tornou o método mais sensível (LAVERY et al., 2008; SHAH; MATHUR, 2014; VAN ROOIJ et al., 2010).

Atualmente, os aparelhos de aEEG disponíveis permitem o uso da montagem que o avaliador julgar necessária, com quantos canais desejar. Um estudo mostrou evidências de aumento da sensibilidade na detecção de crises com uso de vários canais (BOUREZ-SWART et al., 2009). No entanto, se muitos canais forem adicionados, o método perde sua principal característica prática, que é ter poucos eletrodos para ser usado à beira do leito, e sua função irá se sobrepor à do EEG convencional. Sendo assim, ainda considera-se ideal o uso dos 2 canais.

Todos os aparelhos de aEEG devem ser capazes de registrar a impedância, que corresponde à qualidade do contato dos eletrodos com o escalpo. Considera-se aceitável impedância entre 0-20 kOhm. No RN, devido às características do couro cabeludo, muitas vezes é difícil de se obter a impedância ideal. Para tanto, recomenda-se o preparo da pele e o uso de cremes abrasivos antes da colocação dos eletrodos (FOREMAN et al., 2011; MAHAJAN; MCARTHUR, 2010).

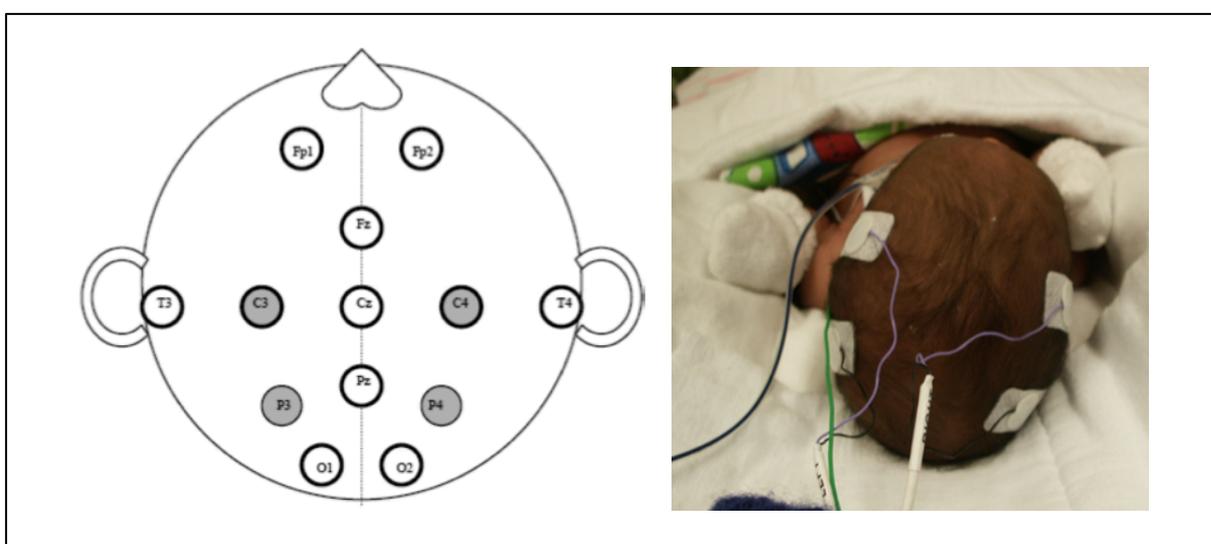


Figura 4: posicionamento de eletrodos no escalpo

Fonte: (SHAH; MATHUR, 2014).

O eletrodo ideal seria aquele com menor impedância possível, fácil de fixar, resistente ao manuseio e resistente a artefatos. Existem vários tipos de eletrodos que podem ser usados em neonatos, nenhum é ideal e a escolha baseia-se muito na experiência e preferências pessoais de quem os utiliza. Eletrodos metálicos geralmente são os preferidos em neuropediatria, pois tem melhor adesão e menor custo que os de hidrogel e são menos invasivos que os eletrodos subdérmicos (WHITELAW; WHITE, 2006). Utiliza-se uma pasta condutora e se fixa nos locais pré-determinados, podendo ser necessário usar uma faixa protetora após a colocação, a fim de manter os eletrodos bem posicionados.

2.2.2 Vantagens e objetivos do uso do aEEG

Até o final dos anos 90, a monitorização contínua de parâmetros fisiológicos na UTI neonatal se restringia a frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio e temperatura. Nos últimos anos, o aEEG veio a se integrar nesses cuidados em muitos países, especialmente por ser um método prático, não invasivo, fácil de interpretar, de relativo baixo custo e por ter mostrado ser útil na avaliação precoce de pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica (SPITZMILLER et al., 2007). Além disso, o seu uso pode ser imediato após o nascimento ou admissão do paciente, providenciando informações importantes sobre a integridade funcional cerebral do RN (DE VRIES; HELLSTRÖM-WESTAS, 2005). A importância da detecção precoce de lesões cerebrais é fundamental não apenas para direcionar os cuidados do paciente e informar os pais sobre o estado atual de seus filhos, mas também para obter informações sobre o desfecho e seleção de pacientes que precisam de maior investigação, com exames de imagem, por exemplo. O interesse nessa ferramenta vem aumentando devido a uma tendência atual de se buscar intervenções neuroprotetoras para RN em risco de lesão cerebral (TAO; MATHUR, 2010).

O principal do papel do aEEG é como um monitor de função cerebral para ser usado em UTI neonatal. O aEEG fornece informações importantes sobre a atividade cerebral, portanto é útil na identificação precoce de distúrbios neurológicos, auxiliando na tomada de decisão (AZZOPARDI, 2015; GUCUYENER, 2016; HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006; SHAH; WUSTHOFF, 2014). No entanto, é imprescindível notar que se trata de um método de monitorização e triagem, a ser utilizado na beira do leito. Se formos comparar ao EEG convencional, o aEEG fornece muito menos informações, devido ao seu reduzido número de canais e traçado simplificado (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015; SHELLHAAS, 2015). Portanto, o aEEG não foi criado para substituir o EEG convencional e

sim como um método de monitorização a ser integrado nas UTI neonatais juntamente com outros já consagrados, como o eletrocardiograma e o saturômetro, por exemplo.



Figura 5: Registro do aEEG à beira do leito

2.2.3 Avaliação do traçado de aEEG e classificação

A avaliação do aEEG, assim como o EEG convencional, é essencialmente visual. É baseada na análise da atividade de base, presença do ciclo sono vigília e observação de atividade potencialmente epileptogênica (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006; SHAH; WUSTHOFF, 2014; TAO; MATHUR, 2010). Embora aparelhos mais modernos apresentem a possibilidade de avaliações mais sofisticadas, possibilitando análises quantitativas, esse ainda não é o método mais utilizado (VESOULIS et al., 2015).

2.2.3.1 Atividade de base

A atividade de base do aEEG deve ser avaliada levando em consideração as amplitudes mínima e máxima. Entre a amplitude mínima (margem inferior) e a amplitude

máxima (margem superior) forma-se uma “banda”, representando a distância entre as amplitudes, que será mais larga ou mais estreita de acordo com cada situação. No registro normal, pacientes a termo e prematuros tardios com mais de 31 semanas possuem atividade predominantemente contínua com voltagem mínima acima de 5 μV e máxima entre 10-50 μV , o que gera uma banda mais estreita. Nos prematuros de muito baixo peso, a atividade de base é descontínua, refletindo as características do EEG, onde se observa períodos de alta voltagem (surto) intercalados por períodos de baixa amplitude (intervalo intersurto), o chamado *tracé discontinu*. Assim, a amplitude mínima estará abaixo de 5 μV e máxima acima de 10 μV , com aparência mais larga que o traçado contínuo (GUCUYENER, 2016). A medida que ocorre o amadurecimento cerebral, o traçado vai se tornando mais contínuo (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006; SISMAN et al., 2005; ZHANG et al., 2011).

Em situações patológicas, poderemos encontrar traçados de surto-supressão, de baixa voltagem e inativos, conforme apresentado a seguir (tabela 1 e figura 6).

Tabela 1. Classificação do aEEG conforme atividade de base

Padrão	Amplitude mínima	Amplitude máxima	Interpretação
Contínuo	>5 μV	de 10 a 25 μV	normal
Descontínuo	<5 μV	> 10 μV	normal até 31 semanas e anormal a partir de 31 semanas (alteração moderada)
Padrões Patológicos			
Surto-supressão	0 a 2 μV	> 25 μV	anormal (alteração moderada)
Baixa voltagem	<5 μV	<10 μV	anormal (alteração grave)
Inativo	<5 μV	< 5 μV	anormal (alteração grave)

Fonte: HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006

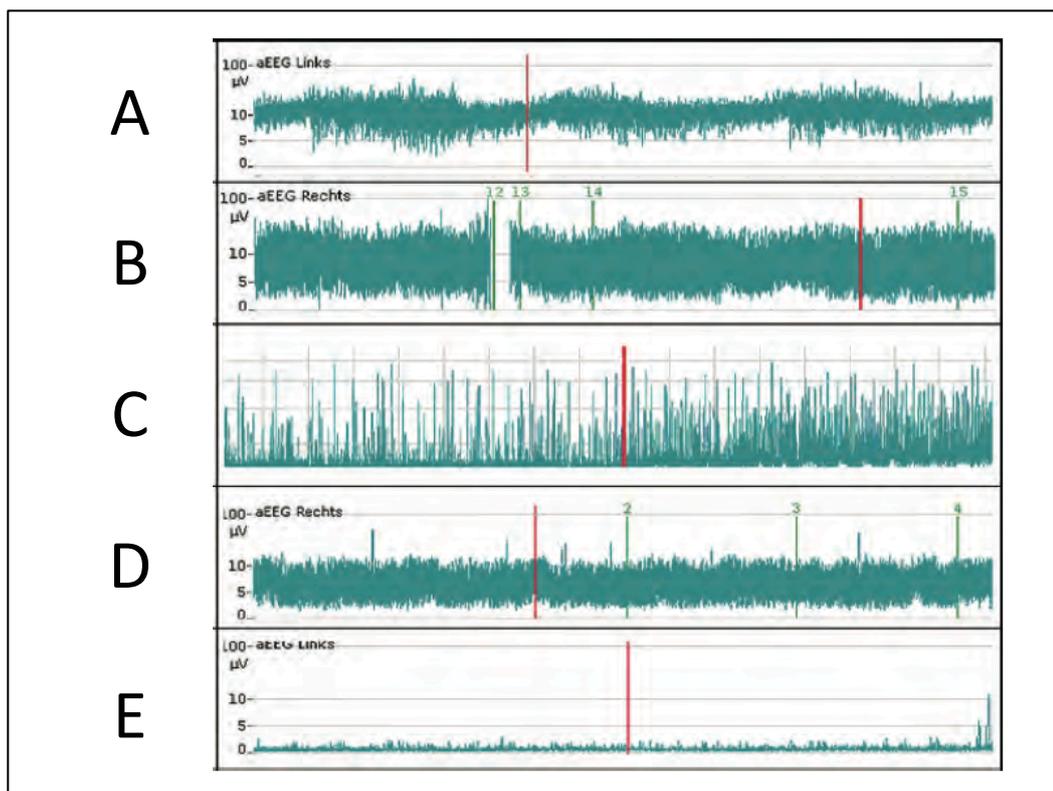


Figura 6. tipos de atividade de base. A= contínua, B= descontínua, C= surto-supressão, D= baixa voltagem e E= traçado inativo. Fonte: (SCHETTLER, 2012)

A atividade de base pode ser suprimida de forma transitória após o uso de algumas medicações, tais como fenobarbital, benzodiazepínicos, hidrato de cloral e opióides (BERNET et al., 2010; NATALUCCI et al., 2014; NIEMARKT et al., 2008). Fatores extracerebrais (artefatos) como eletrocardiograma, respiração e ventilação de alta frequência também podem alterar o traçado. Estudos mostram uma alta incidência de artefatos nos traçados de aEEG, em RN a termo e prematuros, sendo crucial a identificação dos mesmos, tanto concomitante ao registro como de forma retrospectiva, usando o traçado bruto do EEG e o vídeo EEG, sempre que possível (SUK et al., 2009).

2.2.3.2 Ciclo sono-vigília

O ciclo sono vigília é caracterizado por flutuações sinusoidais na atividade de base. O traçado irá refletir as variações na atividade cerebral durante os diferentes estágios, sendo mais contínua no sono ativo e vigília e mais descontínua no sono calmo. A presença de um ciclo sono vigília bem desenvolvido indica integridade cerebral no RN a termo e amadurecimento no RN prematuro, devendo estar desenvolvido até a 29^a ou 30^a semana. Geralmente é classificado em ausente, imaturo ou desenvolvido (HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006; LI et al., 2016; SOHN et al., 2013).

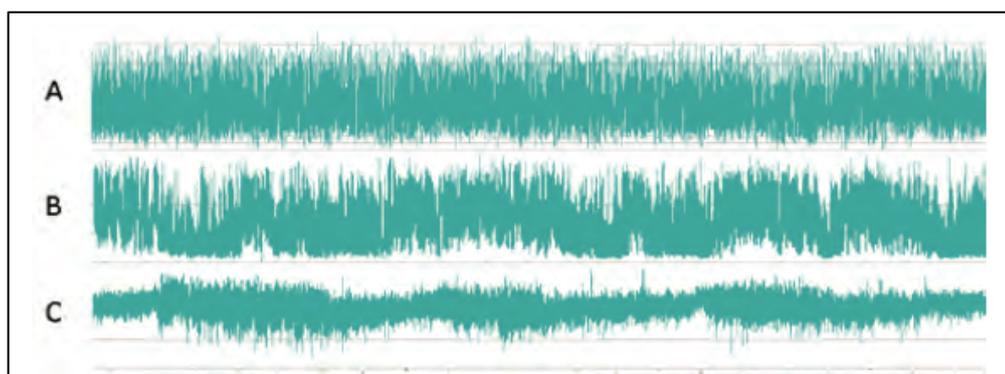


Figura 7. Padrões de ciclo sono-vigília. A= ausente, B= Imaturo, C= desenvolvido
Fonte: (SCHETTLER, 2012)

2.2.3.3 Atividade epiléptica

A terceira parte a ser avaliada no aEEG é a presença de crises epiléticas. A crise epilética no aEEG é caracterizada pela elevação abrupta da amplitude mínima, podendo estar acompanhada de elevação da amplitude máxima, e pode ser classificada como isolada, repetitiva ou estado de mal epilético (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006; TOET; LEMMERS, 2009). Quando há suspeita de crise epilética, deve-se observar o traçado bruto para fazer o diferencial com artefatos.

Uma recente revisão sistemática avaliou estudos que compararam a utilidade do aEEG na detecção de crises epiléticas em RN com o EEG, com resultados variáveis. A sensibilidade do método variou entre 25 e 85%. A maioria dos estudos foi exclusivamente com RN a termo, alguns com amostras mistas e nenhum exclusivamente com prematuros. Foi concluído que até o momento o aEEG não pode ser usado como principal método na detecção de crises epiléticas nessa população (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). Isto ocorre devido ao aEEG apresentar pouca capacidade de detectar crises de mais curta duração e menor voltagem, além de perder algumas crises focais pela limitação no número de eletrodos. Por isso, o EEG convencional ainda é considerado o padrão ouro na avaliação das crises neonatais (BOYLAN et al., 2013; SHELLHAAS, 2015; SHELLHAAS; CLANCY, 2007).

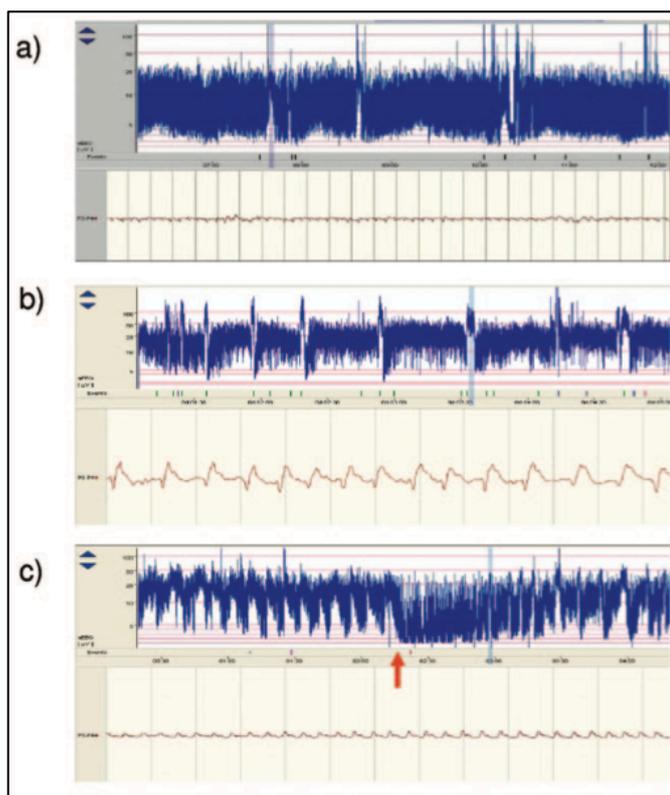


Figura 8. Crises epiléticas no aEEG. a) crises isoladas, b) crises repetitivas, c) estado de mal epilético. Fonte: (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006).

2.2.4 aEEG no prematuro de muito baixo peso

Comparativamente à quantidade de estudos em RN a termo e prematuros tardios, estudos em prematuros de muito baixo peso ainda são escassos. Embora os prematuros de muito baixo peso sejam mais vulneráveis ao manuseio, um estudo demonstrou sua segurança nessa população, com baixa incidência (6%) de eventos adversos (abrasamento da pele, remoção acidental do cabelo, hipotermia, e dessaturação), todos auto-limitados e revertidos em menos de 24 horas (DAVIS et al., 2015).

Valores normais bem definidos seriam importantes na identificação de dismaturidade ou disfunções nesse grupo. No entanto, ainda não há um consenso. Diferentes parâmetros são usados de forma heterogênea nos estudos com prematuros (GRIESMAIER et al., 2013). Em 2003, foi publicado um escore baseado em análise visual quantitativa e qualitativa dos traçados de 30 pacientes, de acordo com os seguintes parâmetros: continuidade, ciclicidade, amplitude mínima e área de frequência. A pontuação atingida determina o grau de maturidade, entre 24 e 37 semanas de idade concepcional (BURDJALOV et al., 2003). Em 2004, outro estudo com parâmetros apenas para prematuros extremos foi publicado baseado numa amostra de 75 RN entre 23 e 29 semanas, com ênfase no aumento da continuidade em função da idade gestacional (OLISCHAR et al., 2004). Um grupo definiu valores normais para cada idade gestacional de 24 a 38 semanas em 2006, baseado numa série de estudos iniciados na década de 1980 (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006), que é a classificação mais frequentemente utilizada. Uma nova classificação foi publicada em 2011, com uma amostra grande que avaliou RN entre 30 e 55 semanas de idade concepcional, levando em consideração a variação das margens inferior e superior, com uma boa concordância entre observadores (ZHANG et al., 2011). Por fim, em 2015 foi publicado estudo com valores de referência para prematuros de até 30 semanas baseado em análises quantitativas de traçados

de 18 prematuros com desenvolvimento normal aos 7 anos, confirmando a tendência a aumentar a continuidade, ciclicidade e diminuir surtos com o aumento da idade gestacional (VESOULIS et al., 2015).

De uma forma geral, a concordância entre esses parâmetros é de que existe uma atividade de base predominantemente descontínua no prematuro extremo, que sofre um aumento da continuidade a medida que aumenta a idade gestacional, até por volta das 30-31 semanas. Efeito semelhante se dá com o ciclo sono vigília, que já apresenta alguma variação desde as 24 semanas, ficando bem evidente entre as 29-30 semanas.

Parece haver diferença na maturação quando o RN nasce prematuramente, sendo essa acelerada pela vida extrauterina (KLEBERMASS et al., 2011; SISMAN et al., 2005) e também pelo uso de medicamentos estimulantes, como a cafeína (HASSANEIN et al., 2015; SUPCUN et al., 2010). No entanto, ainda não se sabe se esta aceleração do amadurecimento cerebral tem alguma implicação em longo prazo.

Tabela 2. Características normais do aEEG em prematuros de muito baixo peso conforme a idade gestacional

Idade gestacional ou pós concepcional	Padrão dominante na atividade de base	Ciclo sono-vigília
24 a 25 semanas	Descontínua	Iminente/imaturo
26 a 27 semanas	Descontínua	Iminente/imaturo
28 a 29 semanas	Descontínua/ (Contínua)	Iminente/imaturo
30 a 31 semanas	Contínua/ (Descontínua)	Desenvolvido
32 a 33 semanas	Contínua/ Descontínua em sono calmo	Desenvolvido

Fonte: HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006

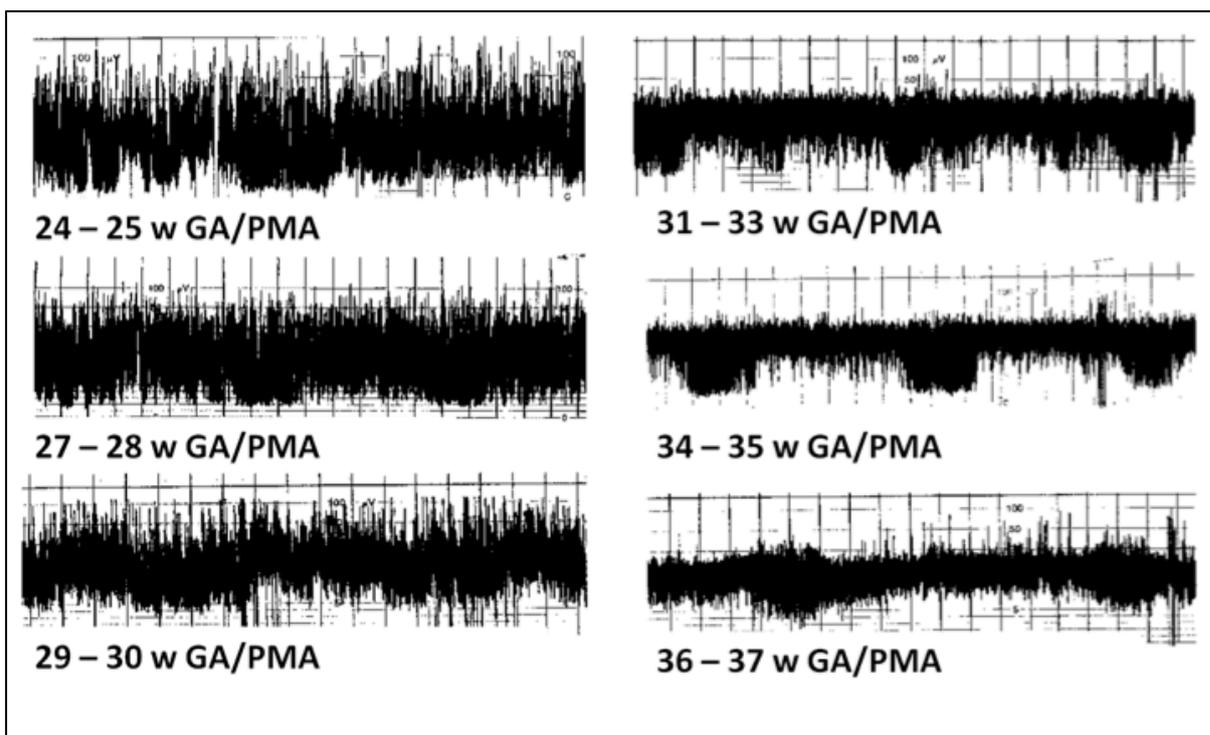


Figura 9. Padrões de aEEG conforme idade gestacional

Fonte:(SOUBASI et al., 2009).

Além de padrões dismaturos, padrões francamente patológicos também devem ser reconhecidos em prematuros. Os padrões de surto supressão e de baixa voltagem podem estar presentes em situações patológicas e já foram associados a pior prognóstico em alguns estudos (CHALAK et al., 2011; SONG et al., 2015; SOUBASI et al., 2012).

O RN prematuro é mais suscetível a lesão cerebral e crises epiléticas nas primeiras semanas de vida, que frequentemente ocorrem sem manifestações clínicas, necessitando de avaliação com EEG (JACOBS; SPELBRINK, 2016). As crises epiléticas são mais difíceis de ser detectadas no aEEG do prematuro, devido ao seu padrão natural de maior voltagem e descontinuidade, porém poucos estudos que avaliaram a sensibilidade do aEEG incluíram prematuros (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). Um deles concluiu que o aEEG pode deixar passar até 50% das crises quando avaliado por não-especialistas (RENNIE et al., 2004), enquanto outro evidenciou alta sensibilidade e especificidade quando avaliado por experts (FRENKEL et al., 2011). Nenhum estudo avaliou sensibilidade comparativamente ao

EEG apenas em prematuros.

2.2.4.1 aEEG e desfecho no período neonatal

Alguns grupos estudaram a relação do aEEG precoce com o desfecho neonatal (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). As classificações do aEEG e desfechos utilizados são heterogêneos, mas o desfecho mais comumente avaliado é o desenvolvimento de HPIV e lesões de substância branca (LPV). Trata-se de um desfecho relevante a ser avaliado nessa população, visto que tanto as HPIV graus III e IV quanto a LPV estão associadas a piores desfechos a longo prazo (VOLPE, 2009). A maioria das HPIV vão ocorrer nos três primeiros dias após o nascimento (VOLPE, 2008). Alguns investigadores notaram que a supressão da atividade de base algumas vezes é observada antes das alterações na US transfontanelar (BOWEN et al., 2010; CONNELL et al., 1987). Os principais achados relacionados ao pior desfecho neonatal nos estudos existentes são a supressão da amplitude, o aumento da descontinuidade e diminuição ou ausência de ciclicidade (tabela 3).

2.2.4.1.1 aEEG e hemorragia periventricular

A relação do aEEG precoce com o desenvolvimento posterior de hemorragia periventricular detectada pela US transfontanelar foi estudada por alguns grupos. Olischar et al acompanharam 36 prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas com diagnóstico de hemorragia periventricular, graus I a IV, e relacionaram com achados de aEEG durante as primeiras semanas de vida, concluindo que hemorragias maiores (graus III e IV)

estiveram associadas a padrões mais descontínuos, menor desenvolvimento de ciclo sono-vigília e maior incidência de crises eletrográficas (OLISCHAR et al., 2007). Outro grupo acompanhou 65 prematuros com idade gestacional menos que 29 semanas que realizaram aEEG nas primeiras 48 horas de vida e através de análise quantitativa detectou com 83% de sensibilidade pacientes com HPIV grau III e IV (BOWEN et al., 2010). Chalak et al avaliaram 30 prematuros com menos de 1000g em ventilação mecânica, que realizaram aEEG durante a administração de surfactante e concluíram que o padrão de surto-supressão tem um valor preditivo positivo de 100% para HPIV grau III e IV nessa população (CHALAK et al., 2011). Um quarto estudo, de publicação mais recente e amostra maior, avaliou aEEG de 92 prematuros de muito baixo ao nascer nas primeiras 72 horas de vida e também relacionou baixa voltagem e ausência de ciclicidade com HPIV graves (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015).

2.2.4.1.2 aEEG e lesões de substância branca

Dois estudos avaliaram a relação de alterações no aEEG com HPIV e LPV. Soubasi et al avaliaram 115 prematuros de muito baixo peso ao nascer, observando traçados mais descontínuos nos pacientes com LPV, porém não houve registro de traçados patológicos (SOUBASI et al., 2012). Natalucci et al avaliaram 104 prematuros com menos de 31 semanas e relacionaram atraso na ciclicidade com maior incidência de LPV (NATALUCCI et al., 2013). Apenas um grupo avaliou apenas o desenvolvimento de lesões de substância branca detectadas por US transfontanelar e relacionou esse achado com traçados mais descontínuos e com menor ciclicidade (SONG et al., 2014). Quanto a presença de crises epiléticas, um estudo evidenciou associação entre crises detectadas no aEEG precoce e desenvolvimento posterior de lesões de substância branca na RNM (SHAH et al., 2010).

Tabela 3. principais estudos que avaliaram relação do aEEG precoce com desfecho neonatal.

Estudo	Pacientes (n)	Momento registro aEEG	Desfecho Avaliado	Conclusão dos Autores
Olishar et al, 2007	Prematuros com HPIV < 30 semanas (56)	Seriados durante as primeiras duas semanas	HPIV (US)	Maior descontinuidade, menor ciclicidade e crises epiléticas associadas a pior desfecho
Bowen et al, 2010	Prematuros < 29 semanas (65)	Nas primeiras 48 horas de vida	HPIV (US) e óbito	Maior descontinuidade, menor ciclicidade associadas a pior desfecho
Chalak et al, 2011	Prematuros < 1000g (30)	Nas primeiras 48 horas de vida	HPIV (US)	Padrão surto-supressão possui valor preditivo positivo de 100% para pior desfecho
Soubasi et al, 2012	Prematuros < 32 semanas (115)	Nas primeiras 72 horas de vida	HPIV e LPV (US)	Traçados patológicos ou descontínuos de baixa voltagem associados a pior desfecho
Natalucci et al, 2013	Prematuros < 31 semanas (104)	Nas primeiras 84 horas de vida	HPIV e LPV (US)	Menor ciclicidade associada a pior desfecho
Song et al, 2014	Prematuros < 32 semanas (63)	Nas primeiras 72 horas de vida	Lesões de substância branca (US)	aEEG alterado associado a pior desfecho
Benavente-Fernandez et al, 2015	Prematuros < 1500g (92)	Nas primeiras 72 horas de vida	HPIV (US) e óbito	Baixa voltagem e ausência de ciclo sono-vigília associados a pior desfecho

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo se justifica principalmente porque o aEEG é um exame simples, factível de ser realizado à beira do leito e necessário à monitorização do prematuro. Enquanto a avaliação de frequência cardíaca, eletrocardiograma, pressão arterial, saturação de oxigênio e temperatura fazem parte da avaliação de rotina em UTI neonatal, a avaliação contínua da função cerebral é bem menos comum. Além disso, possui um custo relativamente baixo, necessita de pouca manutenção e é fácil de ser operado.

Estudos correlacionando o padrão de atividade cerebral no aEEG e desfechos neurológicos são muito mais abundantes em RN a termo, principalmente nos casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Seu uso na hipotermia corporal já está bem estabelecido. Embora alguns estudos já tenham demonstrado o potencial do aEEG precoce na determinação do desfecho neurológico no recém-nascido prematuro muito baixo peso ao nascer, o seu papel ainda não está bem determinado.

O aEEG é um método de monitorização da função cerebral que não é substituto do EEG convencional. No entanto possibilita que se tenha uma noção global da atividade elétrica encefálica de maneira simples e de fácil interpretação. O seu uso nas UTI neonatais tem se mostrado útil na detecção precoce de possíveis injúrias no sistema nervoso central, alertando para a instituição do tratamento e modificando o prognóstico desses pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação dos achados do aEEG realizado durante as primeiras 48 horas de vida com alterações graves nos exames de imagem (US transfontanelar e RNM de crânio) durante o período neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Analisar padrões de atividade cerebral relacionados a HPIV, lesões de substância branca, hidrocefalia e insultos hipóxico-isquêmicos identificados por estudos de neuroimagem.
- II. Calcular sensibilidade, especificidade e valores preditivos do aEEG para detecção de lesões na neuroimagem.
- III. Identificar crises epiléticas sutis e subclínicas e relacionar os achados do aEEG com o EEG convencional e o vídeo EEG, calculando sensibilidade e especificidade.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional de prematuros de muito baixo peso ao nascer do tipo coorte prospectiva.

5.2 POPULAÇÃO

RN prematuros de muito baixo peso ao nascer nascidos na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2013 a 2015.

5.3 PROCESSO DE AMOSTRAGEM

5.3.1 Cálculo da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando-se resultados do estudo de Hellström-Westas , 2001, que teve amostra de 64 pacientes e correlacionou alterações na atividade de base do aEEG com o desenvolvimento de hemorragias grau 3 e 4 (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2001). Para obter um poder de 90% e nível de significância de 5%, calculou-se a necessidade de um tamanho amostral (n) total de 68 pacientes. Este cálculo foi feito com orientação da equipe de estatística do GPPG.

5.3.2 Critérios de inclusão

- Peso de nascimento igual ou inferior a 1500 gramas

5.3.3 Critérios de exclusão

- Peso de nascimento inferior a 750g;
- Óbito antes de completar 40 semanas de idade corrigida;
- Instabilidade clínica no momento do registro (como hipotermia, quedas de saturação ao manuseio, instabilidade hemodinâmica).

5.4 VARIÁVEIS

5.4.1 Variável preditora

Alterações moderadas (traçado descontínuo em RN a partir de 31 semanas de idade gestacional ou padrão surto-supressão) ou graves (padrão baixa voltagem ou inativo) no aEEG.

5.4.2 Variável desfecho

Lesão cerebral grave nos exames de neuroimagem (US e RNM realizadas no período neonatal) definida como:

- a) desenvolvimento de HPIV graus 3 ou 4 identificado por US transfontanelar ou RM de crânio ou

- b) lesões de substância branca ou hidrocefalia identificado por US transfontanelar ou RM de crânio ou
- c) alterações graves em RM de crânio relacionadas a insultos hipóxico-isquêmicos.

5.4.3 Variáveis controladas

As variáveis estudadas na internação neonatal foram obtidas a partir das informações contidas na ficha obstétrica, no prontuário hospitalar do recém-nascido, através das amostras de sangue periférico (exames laboratoriais) do recém-nascido e dos achados de ultrassom e de aEEG. Incluíram:

- a) Características pré e neonatais: pré eclampsia, diabete gestacional, uso de corticoide, tempo de bolsa rota, peso ao nascer, idade gestacional, sexo, tipo de parto, apgar no primeiro e quinto minutos, escore SNAPPE.
- b) Patologias neonatais: sepse neonatal, uso de cafeína durante o registro, displasia broncopulmonar, enterocolite necrotizante, crises epilépticas neonatais clínicas.

5.5 LOGÍSTICA

Após o termo de consentimento ter sido assinado, foi realizado o registro entre 12-48 horas de vida do paciente, por um período de 6 horas. Foi utilizado monitor de aEEG da marca Nicolet One, com eletrodos metálicos colocados em posições C3, P3, C4, P4, segundo o sistema internacional 10-20 para a análise do aEEG e nas posições Fp1, C3, T3, O1, Cz, Fp2, C4, T4, O2 segundo o sistema internacional 10-20 para obtenção do EEG convencional (KURATANI et al., 2016). A colocação de eletrodos foi feita por uma técnica em EEG ou pela doutoranda. Após limpeza da área a ser colocado o eletrodo, usou-se creme adstringente

da marca Nuprep, a fim de obter melhor adesão com menores impedâncias e pasta condutora da marca Elefix. Usou-se impedâncias menores que 20 kOhm. Após verificação da impedância e posicionamento do vídeo EEG, usou-se faixa protetora a fim de manter os eletrodos posicionados.

Foi feita análise visual do traçado obtido baseada na classificação sugerida por Hellström-Westas, que analisa o traçado de base, presença de ciclos sono-vigília e crises epiléticas (HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006). Posteriormente, foi classificado como:

1. normal (padrão contínuo em qualquer idade gestacional ou descontínuo até 31 semanas),
2. com alteração leve (quando o ciclo sono-vigília não estava dentro do esperado para idade gestacional, porém traçado de base normal) ou
3. alteração moderada (quando o traçado de base se apresentava dismaturo, ou seja, descontínuo em pacientes a partir de 31 semanas ou padrão tipo surto-supressão) a grave (padrões de baixa voltagem ou traçado inativo).

A análise visual do aEEG foi feita pelas duas neuropediatras da equipe, a doutoranda e a colaboradora dra. Maria Isabel Winckler. Ambas possuem experiência com EEG convencional e participaram de workshop sobre o uso de aEEG em UTI neonatal. Além disso, a doutoranda realizou estágio de um mês em serviço de neonatologia do Miami Children's Hospital, a fim de aperfeiçoar seus conhecimentos sobre o método.

Concomitante ao aEEG, foi realizado um EEG convencional e vídeo EEG, para a detecção de crises epiléticas eletrográficas. A crise epilética no aEEG foi caracterizada pela elevação abrupta das amplitude mínima, podendo estar acompanhada de elevação da amplitude máxima, e posteriormente classificada como isolada, repetitiva ou estado de mal epilético (TOET; LEMMERS, 2009). Quando houve suspeita de crise, foi feita a avaliação do traçado bruto dos canais C3-P3 e C4-P4, além de avaliação do vídeo EEG a fim de

descartar artefatos e avaliar a presença de manifestações clínicas. No EEG convencional, foi usada montagem bipolar para RN e o traçado foi avaliado pelo neurofisiologista da equipe, o colaborador dr. José Augusto Bragatti, que também teve acesso ao vídeo EEG mas estava cegado em relação aos achados do aEEG (KURATANI et al., 2016; SHELLHAAS et al., 2011).

As US transfontanelares seriadas foram realizadas semanalmente e a RNM de crânio entre 39 e 40 semanas de idade corrigida, conforme protocolo assistencial da instituição.

Foi preenchido um formulário com os dados coletados através de informações obtidas com os pais, neonatologistas e prontuário dos pacientes, posteriormente transformado em banco de dados no Statistical Package for Social Science (SPSS).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis controladas e de desfecho foram comparadas nos grupos com aEEG normal, com alteração leve ou alteração moderada a grave usando Chi Quadrado para variáveis categóricas ou ANOVA e Kruskal-Wallis para variáveis numéricas. Não foi feita regressão logística pois não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis controladas. Foram calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos do aEEG com alterações moderadas a graves para detecção de alterações significativas nos exames de imagem. Foi calculada Odds Ratio com intervalo de confiança de 95% para pacientes com aEEG com alteração moderada a grave apresentarem lesões detectadas nos exames de imagem. Foi calculada a sensibilidade e especificidade do aEEG para detecção de crises comparado ao EEG convencional. O nível de significância estatística aceito foi $\alpha=5\%$. Na análise dos dados foi empregado o programa estatístico SPSS.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação da instituição, registrado sob o número 10-0387. Todos pacientes incluídos no estudo tiveram “Termo de Consentimento livre e esclarecido” assinado pelos responsáveis (ANEXO I).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS-CHAPMAN, I. et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants With Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. **Pediatrics**, v. 121, n. 5, p. e1167–e1177, 1 maio 2008.
2. ANDERSON, P. J. Neuropsychological outcomes of children born very preterm. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 19, n. 2, p. 90–96, abr. 2014.
3. ANDERSON, P. J.; CHEONG, J. L. Y.; THOMPSON, D. K. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. **Seminars in Perinatology**, v. 39, n. 2, p. 147–158, mar. 2015.
4. AZZOPARDI, D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154–163, 2015.
5. BALLABH, P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 1–8, jan. 2010.
6. BASSAN, H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. **Clinics in Perinatology**, v. 36, n. 4, p. 737–762, dez. 2009.
7. BENAVENTE-FERNÁNDEZ, I. et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 1, p. 85–90, 6 jan. 2015.
8. BERNET, V. et al. Effect of Sedation and Analgesia on Postoperative Amplitude-Integrated EEG in Newborn Cardiac Patients. **Pediatric Research**, v. 67, n. 6, p. 650–655, jun. 2010.
9. BOUREZ-SWART, M. D. et al. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 11, p. 1916–1922, nov. 2009.
10. BOWEN, J. R.; PARADISIS, M.; SHAH, D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. **Pediatric Research**, v. 67, n. 5, p. 538–544, maio 2010.
11. BOYLAN, G. B.; STEVENSON, N. J.; VANHATALO, S. Monitoring neonatal seizures. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 18, n. 4, p. 202–208, 2013.
12. BROUWER, A. J. et al. Early and Late Complications of Germinal Matrix-Intraventricular Haemorrhage in the Preterm Infant: What Is New. **Neonatology**, v. 106, n. 4, p. 296–303, 2014.
13. BURDJALOV, V. F.; BAUMGART, S.; SPITZER, A. R. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. **Pediatrics**, v. 112, n. 4, p. 855–861, 2003.
14. CHALAK, L. F. et al. Low-Voltage aEEG as Predictor of Intracranial Hemorrhage in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 364–369, maio 2011.
15. CONNELL, J. et al. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. **Archives of disease in childhood**, v. 62, n. 10, p. 1019–24, out. 1987.

16. DAVIS, A. S. et al. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 5, p. 373–378, 4 maio 2015.
17. DE VRIES, L. S.; HELLSTROM-WESTAS, L. Role of cerebral function monitoring in the newborn. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 90, n. 3, p. F201-7, 2005.
18. EL-DIB, M. et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates. **Pediatric Neurology**, v. 41, n. 5, p. 315–326, nov. 2009.
19. FOREMAN, S. W. et al. Electrode Challenges in Amplitude-Integrated Electroencephalography (aEEG): Research Application of a Novel Noninvasive Measure of Brain Function in Preterm Infants. **Biological Research For Nursing**, v. 13, n. 3, p. 251–259, 1 jul. 2011.
20. FRENKEL, N. et al. Neonatal seizure recognition--comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 6, p. 1091–7, jun. 2011.
21. GLUCKMAN, P. D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. **The Lancet**, v. 365, n. 9460, p. 663–670, fev. 2005.
22. GRIESMAIER, E. et al. Need for quality control for aEEG monitoring of the preterm infant: a 2-year experience. **Acta Paediatrica**, v. 100, n. 8, p. 1079–1083, ago. 2011.
23. GRIESMAIER, E. et al. Systematic characterization of amplitude-integrated EEG signals for monitoring the preterm brain. **Pediatric research**, v. 73, n. 2, p. 226–35, 2013.
24. GUCUYENER. Use of Amplitude-integrated electroencephalography in neonates with special emphasis on Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. **Journal of Clinical Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 18, 2016.
25. GUINSBURG, R. et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1005–1009, 18 mar. 2016.
26. HACK, M. et al. Chronic Conditions, Functional Limitations, and Special Health Care Needs of School-aged Children Born With Extremely Low-Birth-Weight in the 1990s. **JAMA**, v. 294, n. 3, p. 318, 20 jul. 2005.
27. HASSANEIN, S. M. A. et al. Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 17, p. 2090–2095, 22 nov. 2015.
28. HAYASHI-KURAHASHI, N. et al. EEG for Predicting Early Neurodevelopment in Preterm Infants: An Observational Cohort Study. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e891–e897, 2012.
29. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. **NeoReviews**, v. 7, n. 2, p. e76–e87, 1 fev. 2006.
30. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. **Neuropediatrics**, v. 32, n. 6, p. 319–24, dez. 2001.
31. HELLSTRÖM-WESTAS, L.; ROSEN, I. Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 11, n. 6, p.

- 503–511, 2006.
32. HINTZ, S. R. et al. Interobserver Reliability and Accuracy of Cranial Ultrasound Scanning Interpretation in Premature Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 150, n. 6, p. 592–596.e5, jun. 2007.
 33. HINTZ, S. R. et al. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 135, n. 1, p. e32–e42, 1 jan. 2015.
 34. HORBAR, J. D. et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. **PEDIATRICS**, v. 129, n. 6, p. 1019–1026, 1 jun. 2012.
 35. JACOBS, J.; SPELBRINK, E. M. Seizures in Preterm Infants. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 5, p. 382–393, out. 2016.
 36. JOHNSON, S. et al. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 94, n. 4, p. F283–F289, 1 jul. 2009.
 37. KLEBERMASS, K. et al. Amplitude-integrated electroencephalography pattern predicts further outcome in preterm infants. **Pediatric research**, v. 70, n. 1, p. 102–108, 2011.
 38. KURATANI, J. et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 4, p. 320–323, ago. 2016.
 39. KWON, S. H. et al. The Role of Neuroimaging in Predicting Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Neonates. **Clinics in Perinatology**, v. 41, n. 1, p. 257–283, mar. 2014.
 40. LAVERY, S. et al. Single versus bihemispheric amplitude-integrated electroencephalography in relation to cerebral injury and outcome in the term encephalopathic infant. **Journal of paediatrics and child health**, v. 44, n. 5, p. 285–90, maio 2008.
 41. LI, X. F.; ZHOU, Y. X.; ZHANG, L. Newborns' sleep-wake cycle development on amplitude integrated electroencephalography. **World Journal of Pediatrics**, v. 12, n. 3, p. 327–334, 2016.
 42. MAHAJAN, Y.; MCARTHUR, G. Does combing the scalp reduce scalp electrode impedances? **Journal of Neuroscience Methods**, v. 188, n. 2, p. 287–289, maio 2010.
 43. MARTIN, J. A. et al. Annual Summary of Vital Statistics: 2006. **PEDIATRICS**, v. 121, n. 4, p. 788–801, 1 abr. 2008.
 44. MAYNARD, D.; PRIOR, P. F.; SCOTT, D. F. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. **British medical journal**, v. 4, n. 5682, p. 545–546, 1969.
 45. MENT, L. R. et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1726–38, 25 jun. 2002.
 46. MERCIER, C. E. et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003. **Neonatology**, v. 97, n. 4, p. 329–338, 2010.
 47. NATALUCCI, G. et al. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated eeg in the preterm infant with brain lesions. **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 134–

- 140, 2013.
48. NATALUCCI, G. et al. Impact of perinatal factors on continuous early monitoring of brain electrocortical activity in very preterm newborns by amplitude-integrated EEG. **Pediatric research**, v. 75, n. 6, p. 774–80, 2014.
 49. NIEMARKT, H. et al. Amplitude-integrated electroencephalographic changes in a newborn induced by overdose of morphine and corrected with naloxone. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 1, p. 132–134, 14 jan. 2008.
 50. OLISCHAR, M. et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. **Pediatrics**, v. 113, n. 1 Pt 1, p. e61-6, jan. 2004.
 51. OLISCHAR, M. et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.
 52. PAPILE, L. A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal of pediatrics**, v. 92, n. 4, p. 529–34, abr. 1978.
 53. PEREZ, A. et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 454–459.e1, ago. 2013.
 54. PRIOR, P. F. et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. **British medical journal**, v. 2, n. 5764, p. 736–738, 1971.
 55. QUIGG, M.; LEINER, D. Engineering Aspects of the Quantified Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Neonatal Cerebral Monitoring. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 26, n. 3, p. 145–149, jun. 2009.
 56. RAKSHASBHUVANKAR, A. et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review. **Seizure**, v. 33, p. 90–98, 2015.
 57. RENNIE, J. M. et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 89, n. 1, p. F37-40, jan. 2004.
 58. SCHETTLER, K. F. **The aEEG booklet- A quick overview for the practical routine**. First ed. Firenze: NIHON-KOHDEN, 2012.102p.
 59. SHAH, D. K. et al. Electrographic Seizures in Preterm Infants During the First Week of Life Are Associated With Cerebral Injury. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
 60. SHAH, D. K.; MATHUR, A. Amplitude-Integrated EEG and the Newborn Infant. **Current Pediatric Reviews**, v. 10, n. 1, p. 11–15, 2014.
 61. SHAH, N. A.; WUSTHOFF, C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, v. 100, n. 2, p. 75–81, 2014.
 62. SHELLHAAS, R. A. et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 28, n. 6, p. 611–617, 2011.

63. SHELLHAAS, R. A. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, p. 149–153, 2015.
64. SHELLHAAS, R. A.; CLANCY, R. R. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2156–2161, 2007.
65. SISMAN, J.; CAMPBELL, D. E.; BRION, L. P. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**, v. 25, n. 6, p. 391–396, 2005.
66. SOHN, J. A. et al. Developmental change of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants with intraventricular hemorrhage. **Early Human Development**, v. 89, n. 12, p. 961–966, 2013.
67. SONG, J. et al. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 45, n. 5, p. 314–320, 2014.
68. SONG, J. et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. **Sci Rep**, v. 5, n. August, p. 13810, 2015.
69. SOUBASI, V. et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. **Early Human Development**, v. 85, n. 12, p. 761–765, dez. 2009.
70. SOUBASI, V. et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 6, p. 625–630, 2012.
71. SPITZMILLER, R. E. et al. Amplitude-Integrated EEG Is Useful in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 9, p. 1069–1078, 1 set. 2007.
72. SUK, D. et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography in the NICU: Frequent Artifacts in Premature Infants May Limit Its Utility as a Monitoring Device. **PEDIATRICS**, v. 123, n. 2, p. e328–e332, 1 fev. 2009.
73. SUPCUN, S. et al. Caffeine Increases Cerebral Cortical Activity in Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 490–491, mar. 2010.
74. TAO, J. D.; MATHUR, A. M. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**, v. 30 Suppl, n. S1, p. S73–S81, 2010.
75. TER HORST, H. J. et al. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. **Pediatric research**, v. 55, n. 6, p. 1026–33, jun. 2004.
76. TOET, M. C.; LEMMERS, P. M. A. Brain monitoring in neonates. **Early Human Development**, v. 85, n. 2, p. 77–84, 2009.
77. VAN ROOIJ, L. G. M. et al. Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in full-term infants with unilateral brain injury. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 95, n. 3, p. F160–F168, 1 maio 2010.

78. VESOULIS, Z. A et al. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 6, p. 428–433, 18 jun. 2015.
79. VOLPE, J. J. **Neurology of the Newborn**. 5th. ed. London: Elsevier Health Sciences, 2008. 1120p.
80. VOLPE, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 110–124, jan. 2009.
81. WHITELAW, A. Is there clinical benefit from early electroencephalography monitoring in very preterm infants? **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 101, n. 7, p. 690–691, 2012.
82. WHITELAW, A.; WHITE, R. D. Training Neonatal Staff in Recording and Reporting Continuous Electroencephalography. **Clinics in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 667–677, set. 2006.
83. WOODWARD, L. J. et al. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 7, p. 685–694, 17 ago. 2006.
84. ZHANG, D. et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. e1280–e1287, 2011.

6. ARTIGO 1 (PORTUGUÊS)

ELETOENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA PRECOCE COMO PREDITOR DE LESÃO CEREBRAL EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER: ESTUDO DE COORTE

Luiza V. S. Magalhães¹, Maria Isabel B. Winckler², José Augusto Bragatti³,
Renato S. Procianoy^{1,4}, Rita de Cássia S. Silveira^{1,4}

1. Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
2. Serviço de Neuropediatria, HCPA, Porto Alegre, Brasil
3. Serviço de Neurologia, HCPA, Porto Alegre, Brasil
4. Serviço de Neonatologia, HCPA, Porto Alegre, Brasil

* Este estudo teve financiamento pelo CNPq

RESUMO

Introdução: Recém nascidos de muito baixo peso ao nascer estão em risco aumentado de lesões cerebrais. O eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) pode auxiliar no diagnóstico precoce e detectar pacientes em risco.

Objetivos: avaliar a relação do aEEG realizado em prematuros de muito baixo peso ao nascer estáveis durante as primeiras 48 horas de vida com alterações graves nos exames de imagem durante o período neonatal.

Métodos: o aEEG foi realizado durante as primeiras 48 horas de vida em prematuros de muito baixo peso ao nascer, estáveis clinicamente, e analisado em relação à atividade de base, ciclo sono vigília e atividade epiléptica. O desfecho adverso considerado foi a alteração grave em exames de imagem (hemorragia periventricular graus 3 ou 4, leucomalácia e outras alterações de substância branca, hidrocefalia) durante o período neonatal.

Resultados: 70 pacientes com peso de nascimento médio de 1226g e idade gestacional média de 30 semanas participaram do estudo. Desfechos adversos foram observados em 7 pacientes (10%). Houve relação significativa do aEEG com alterações moderadas a graves na atividade de base com alterações graves nos exames de imagem ($p < 0,001$). O aEEG apresentou uma sensibilidade de 85%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 46% e valor preditivo negativo de 98% para lesões graves detectadas em US ou RNM durante o período neonatal.

Conclusão: em prematuros de muito baixo peso ao nascer, o aEEG precoce com alterações moderadas a graves na atividade de base tem relação com alterações estruturais graves detectadas em exames de imagem no período neonatal. Esse método deve ser considerado como uma ferramenta de triagem auxiliar na detecção de lesões cerebrais nessa população.

INTRODUÇÃO

Com os avanços nos cuidados neonatais, nas últimas décadas houve um aumento significativo na sobrevivência de prematuros extremos e de muito baixo peso ao nascer. No entanto, a incidência de sequelas neurológicas, incluindo paralisia cerebral e deficiência intelectual não tem mudado nos últimos anos, permanecendo elevada. Ao compararmos dados de 2000 e nove anos mais tarde não houve mudança significativa na ocorrência de morbidades, especialmente para aqueles recém-nascidos de extremo baixo peso (HORBAR et al., 2012). Injúrias no período perinatal podem ser acompanhadas de doença neuronal/axonal, incluindo leucomalácia periventricular, e afetar a substância branca, tálamo, núcleos da base, córtex, tronco cerebral e cerebelo (VOLPE, 2009). Tais lesões tradicionalmente são avaliadas através de exames de imagem realizados nas primeiras semanas de vida, porém o uso precoce do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG), ferramenta introduzida mais recentemente, tem demonstrado utilidade na avaliação desses pacientes (SONG et al., 2014; WIKSTRÖM et al., 2012).

A neuroproteção, bem como a utilização de ferramentas de triagem e diagnóstico precoce de lesões cerebrais, tem sido um dos principais alvos na prática da neonatologia moderna. Por ser um método de relativo baixo custo, fácil disponibilidade, adaptável para ser usado à beira do leito e de simples interpretação, o aEEG possui grande potencial para cumprir esse papel, e seu uso deveria ser mais difundido nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) neonatais (SHAH; WUSTHOFF, 2015).

Alguns estudos observaram associação entre alterações precoces do aEEG com a presença de hemorragia periventricular e outros desfechos no período neonatal (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al.,

2012). Amostras heterogêneas, uso de diferentes parâmetros na classificação dos traçados e variações na definição do desfecho adverso nos estudos até então realizados são fatores que ainda deixam dúvidas a respeito da confiabilidade do aEEG na avaliação prognóstica de recém nascidos prematuros (AZZOPARDI, 2015). A maioria dos estudos avaliou a presença de lesão utilizando a ultrassonografia (US) transfontanelar, porém a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser um marcador de lesão cerebral mais acurado e ter um maior valor preditivo de desfecho neurológico (ANDERSON et al., 2015; PEREZ et al., 2013). Estudos que avaliaram a relação do aEEG com alterações na RNM em RN a termo com asfixia perinatal mostraram associação dos achados de atividade de base no aEEG com lesões graves na neuroimagem, porém não há estudos avaliando esses achados em prematuros (PADDEN et al., 2015). Além disso, a avaliação da sensibilidade do aEEG para detectar crises epiléticas também se restringe a estudos em pacientes a termo (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015).

O objetivo desta pesquisa é avaliar a relação do aEEG realizado durante as primeiras 48 horas de vida com alterações graves nos exames de imagem (US e RNM) durante o período neonatal. Além disso, secundariamente objetivamos avaliar a sensibilidade do aEEG para detectar crises epiléticas eletrográficas nesses pacientes, comparado ao padrão ouro para esse diagnóstico, o eletroencefalograma convencional (cEEG) associado ao vídeo (SHELLHAAS, 2015). Nossa hipótese é que alterações relacionadas à dismaturidade, traçados patológicos e crises epiléticas eletrográficas possam ter uma relação com piores desfechos.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo, realizado no período de dois anos e sete meses (fevereiro de 2013 a setembro de 2015) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram

incluídos RN prematuros com peso de nascimento entre 750 e 1500 gramas, que não apresentassem complicações clínicas no momento do registro e cujos responsáveis concordassem em participar do estudo, assinando termo de consentimento livre esclarecido. Os dados relativos às variáveis maternas, pré-natais e neonatais foram obtidos durante o período neonatal a partir de registros de rotina assistencial da equipe neonatologia.

O aEEG foi realizado entre 12 e 48 horas de vida, com duração média de seis horas. Foi usado o aparelho da marca NicoletOne, registrando-se 2 canais (C3-P3, C4-P4, conforme sistema 10-20). Houve preparo da pele com a pomada adstringente Nuprep e foram usadas impedâncias abaixo de 20 kOhm (SHAH; WUSTHOFF, 2015).

A variável preditora foi presença de alteração moderada a grave no aEEG registrado nas primeiras 48 horas de vida, e avaliado por duas neuropediatras. O aEEG foi analisado segundo critérios sugeridos por Hellström-Westas (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006) e então classificado em uma destas quatro categorias ::

1. normal: traçado contínuo (amplitude mínima acima de $5\mu\text{V}$ e amplitude máxima de 10 a $25\mu\text{V}$) ou traçado descontínuo (amplitude mínima abaixo de $5\mu\text{V}$ e amplitude máxima acima de $10\mu\text{V}$ em pacientes com até 31 semanas;
2. alteração leve: ciclo sono-vigília fora do esperado para idade gestacional (imaturo/iminente em pacientes acima de 30 semanas de idade gestacional) e atividade de base normal;
3. alteração moderada: traçado de base dismaturo em relação à idade concepcional do paciente (descontínuo em pacientes com 31 semanas ou mais) ou padrões de surto-supressão (amplitude mínima de 0 a $2\mu\text{V}$ e amplitude máxima acima de $25\mu\text{V}$);
4. alteração grave: traçado de baixa voltagem (amplitude mínima abaixo de $5\mu\text{V}$ e amplitude máxima abaixo de $10\mu\text{V}$) ou inativo (amplitude mínima e máxima abaixo de $5\mu\text{V}$).

O desfecho avaliado foi a presença de lesão cerebral grave nos exames de neuroimagem (US e RNM realizadas no período neonatal), realizados seguindo parâmetros sugeridos pela Academia Americana de Neurologia (MENT et al., 2002).

- US Transfontanelar: realizada semanalmente conforme rotina do serviço, usada na triagem de hemorragia periventricular e leucomalácia, e classificada conforme Papile (PAPILE et al., 1978).
- Ressonância Magnética de crânio: realizada com idade corrigida entre 39 e 40 semanas (termo equivalente), os achados na ressonância magnética foram classificados em: exame normal, achados inespecíficos e alterações graves (hemorragia periventricular, leucomalácia, sequelas hipóxico-isquêmicas, hidrocefalia, lesões de substância cinzenta).

Concomitante ao aEEG, foi realizado um cEEG e vídeo EEG, para a detecção de crises epiléticas eletrográficas. A crise epilética no aEEG foi caracterizada pela elevação abrupta das amplitude mínima, podendo estar acompanhada de elevação da amplitude máxima, e posteriormente classificada como isolada, repetitiva ou estado de mal epilético (TOET; LEMMERS, 2009). Quando havia suspeita de crise, era feita a avaliação do traçado convencional, nas derivações C3-P3 e C4-P4, além de avaliação do vídeo EEG, a fim de descartar artefatos e avaliar a presença de manifestações clínicas. No cEEG, foram usadas montagens para RN, conforme recomendações da Sociedade Norte Americana de Neurofisiologia Clínica (KURATANI et al., 2016), e o traçado foi avaliado por neurofisiologista cegado em relação aos achados do aEEG, mas não para o vídeo EEG.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se resultados do estudo de Hellström-Westas (2001), que utilizou uma amostra de 64 pacientes e correlacionou alterações na

atividade de base do aEEG com o desfecho hemorragia periventricular (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2001). Levou-se em consideração também o número médio de nascimentos na Unidade de Neonatologia com muito baixo peso ao nascer de 70 nascimentos por ano. Para obter um poder de 90% e nível de significância de 5%, calculou-se a necessidade de um tamanho amostral total de 68 pacientes.

As variáveis clínicas perinatais estudadas foram comparadas com os resultados do aEEG, usando Chi Quadrado para variáveis categóricas, e o ANOVA para variáveis numéricas. Foram calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos do aEEG com alterações moderadas a graves para detecção de alterações significativas nos exames de imagem. Foi calculada Odds Ratio com intervalo de confiança de 95% para pacientes com aEEG com alteração moderada a grave apresentarem lesões detectadas nos exames de imagem. Na análise dos dados, foi empregado o programa estatístico IBM SPSS Statistics 20.0 (Statistical Package for Social Science). O nível de significância estatística aceito foi $\alpha=5\%$.

RESULTADOS

Foram incluídos 70 pacientes no estudo, com peso de nascimento médio de 1226g (desvio-padrão de 201g) e idade gestacional média de 30 semanas (desvio-padrão de 2 semanas). Não houve diferença estatística entre os grupos avaliados em relação às variáveis pré natais e neonatais controladas, descritas na tabela 1. Após o registro do aEEG, nenhum caso foi excluído.

Características do aEEG:

O registro durou em média 6,3 horas \pm 1,3 hora (desvio-padrão). A maioria dos pacientes (63%) teve seu registro entre 37 e 48 horas de vida. Dez pacientes (14%) apresentaram alguma assimetria no exame.

A atividade de base foi classificada como: contínua em 39 (56%), pacientes, descontínua em 27 (38,5%), surto-supressão em 1 (1%) e, baixa voltagem em 3 (4%). Não foi registrado traçado classificado como inativo.

O ciclo sono-vigília esteve imaturo em 56 (80%) e desenvolvido em 14 (20%).

Como classificação final, tivemos que 36 (51%) pacientes tiveram um traçado normal, 21 (30%) apresentaram alteração leve e 13 (19%) alteração moderada a grave.

Características dos exames de imagem:

A US transfontanelar foi realizada em todos os pacientes. Quarenta e nove (70%) apresentaram exame normal, 15 (21,4%) tiveram hemorragia periventricular grau I, 3 (4,3%) tiveram hemorragia periventricular grau 3, sendo 2 com leucomalácia, e 3 (4,3%) tiveram hemorragia periventricular grau 4, sendo 3 com leucomalácia associada.

A RNM crânio foi realizada em 63 pacientes, sendo 47 (67,1%) com exame normal, 11 (15,7%) com alterações leves/inespecíficas (6 pacientes com sinais de hemorragia grau 1, 1 paciente com discreta assimetria de ventrículos, 2 pacientes com discreta redução de espessura de substância branca, 1 paciente com pequeno foco de sangramento cerebelar e 1 paciente com hemorragia petequial no plexo coroide), 3 (4,3%) com leucomalácia (em todos os casos observada também na US), 2 (2,8%) com outras lesões graves (um paciente com hidrocefalia e outro com sequelas de lesão hipóxico isquêmica- este apresentou também

leucomalácia na US). Dos 7 pacientes que não realizaram a RNM, apenas um apresentou alteração na US (hemorragia periventricular grau 3 e leucomalácia).

Relação do aEEG com os exames de imagem

O aEEG apresentou uma sensibilidade de 85%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 46% e valor preditivo negativo de 98% para lesões detectadas em US ou RNM durante o período neonatal. A sensibilidade para alterações na US foi de 83%, especificidade 87%, valor preditivo positivo 38% e valor preditivo negativo de 98%. A sensibilidade para alterações na RNM foi de 100%, especificidade 90%, valor preditivo positivo 45% e valor preditivo negativo de 100%.

Houve relação significativa do aEEG com alterações moderadas a graves com alterações graves nos exames de imagem, tanto na US quanto na RNM ($p < 0,001$). O odds ratio calculado para o paciente com alteração moderada a grave no aEEG apresentar lesão cerebral demonstrada por US ou RNM foi de 48 (intervalo de confiança 95%: 5 - 460).

Avaliação de crises epilépticas

Foram observadas crises eletrográficas no aEEG de 4 (6%) pacientes, caracterizada por crises isoladas em 3 pacientes e repetidas em 1 (figura 1), sem componente clínico observado pelo vídeo EEG. O cEEG foi avaliado em 68 pacientes, pois 2 apresentavam artefatos em outros canais e tiveram que ser excluídos da análise. Foram detectadas crises em 9 (13%) pacientes, sendo crises repetitivas em 4 (de 2 a 6 crises) e isoladas em 5. Nenhum paciente apresentou estado de mal epiléptico. Todos 4 pacientes com crise eletrográfica no aEEG apresentaram crises no cEEG, classificadas como repetitivas. As crises isoladas no

cEEG não foram detectadas pelo aEEG. A sensibilidade do aEEG para detecção de crises foi de 44% e especificidade de 100%. A presença de crises não teve relação significativa com o desfecho estudado (apenas 1 paciente apresentava leucomalácia periventricular).

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que há relação positiva entre alterações precoces na atividade cerebral detectadas pelo aEEG e alterações estruturais nos exames de imagem durante o período neonatal, mesmo em registro único em pacientes prematuros de muito baixo peso ao nascer estáveis nas primeiras horas de vida (odds ratio=48). Usando os parâmetros descritos, foi possível determinar sensibilidade de 85% e especificidade de 89%, com valores preditivos positivo e negativo de 45% e 98%, respectivamente .

Outros estudos avaliaram o desfecho neonatal de prematuros (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). Apesar de amostras heterogêneas e critérios diferentes, de uma forma geral alterações de atividade de base relacionadas a uma supressão da amplitude, aumento da descontinuidade ou imaturidade do ciclo sono-vigília estiveram relacionadas com um pior desfecho neurológico.

Dois estudos relataram alta sensibilidade das alterações da atividade de base do aEEG para desfechos adversos no prematuro. O estudo de Bowen, avaliando 65 prematuros com idade gestacional inferior a 29 semanas mostrou sensibilidade de 83%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 45% e valor preditivo negativo de 95% do aEEG para o desenvolvimento de hemorragias grau 3 e 4 ou óbito neonatal (BOWEN et al., 2010). Outro estudo com 115 prematuros de muito baixo peso mostrou sensibilidade de 89% de traçados de baixa voltagem ou patológicos para o desenvolvimento de hemorragias ou leucomalácia

(SOUBASI et al., 2012). Um terceiro estudo com amostra de 30 prematuros com peso de nascimento inferior a 1000g em ventilação mecânica evidenciou maior especificidade (100%) com sensibilidade mais baixa (57%), e concluiu que o padrão surto-supressão possui valor preditivo positivo de 100% para detecção de hemorragia periventricular (CHALAK et al., 2011). O nosso estudo traz de diferente o uso da ressonância em grande parte da amostra, com uma sensibilidade de 100% do aEEG com alterações de atividade de base para alterações graves nos exames de imagem. Além disso, o traçado normal ou com alterações leves se mostrou altamente preditivo de desfecho favorável, o que resultou em altos valores preditivos negativos. Este também é um parâmetro importante do ponto de vista clínico.

A maioria das hemorragias periventriculares vão ocorrer nos três primeiros dias pós nascimento (INDER; VOLPE, 2000). Alguns investigadores notaram que a supressão da atividade de base algumas vezes é observada antes das alterações na US (BOWEN et al., 2010; CONNELL et al., 1987). Embora nosso estudo não tenha avaliado especificamente esta relação temporal, foi possível demonstrar alterações bastante precocemente, antes das 48 horas de vida. Isso reforça o papel do aEEG como triagem e esses achados sugerem que a supressão da amplitude deve indicar a realização de neuroimagem para confirmação de lesões ou sangramentos. No entanto, reforçamos o uso do aEEG como auxiliar no diagnóstico precoce, e não como substituto dos métodos de neuroimagem (CHALAK et al., 2011). Nosso estudo não mostrou relação de imaturidade no ciclo sono vigília e pior desfecho, ao contrário de alguns estudos prévios (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; NATALUCCI et al., 2013). Esse achado não está presente em todos estudos, portanto a relação da menor ciclicidade com a incidência de lesões cerebrais ainda deve ser investigada (SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012; WIKSTRÖM et al., 2012).

Sabe-se que crises eletrográficas nos primeiros dias de vida em prematuros estão associadas a piores desfechos, incluindo desenvolvimento de hemorragias e leucomalácia

(DAVIS et al., 2010; SHAH et al., 2010). Na nossa coorte, tivemos uma incidência de 13% de crises eletrográficas detectadas no cEEG, que não se relacionou a um pior desfecho. Isto pode ter ocorrido devido ao registro ter sido isolado e de curta duração, pois para a detecção de crises o ideal seria um registro de, no mínimo, 24 horas (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). A sensibilidade baixa do aEEG na detecção de crises limita o seu uso para esse fim, permanecendo o cEEG o padrão ouro (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015; SHELLHAAS, 2015). Nosso estudo mostrou uma alta especificidade na detecção de crises eletrográficas. Isto foi possível pois foi usado o traçado convencional dos canais correspondentes e vídeo EEG na diferenciação com artefatos. A sensibilidade, no entanto, foi baixa em comparação ao padrão ouro (cEEG com vídeo) na detecção de eventos epileptogênicos, provavelmente devido a curta duração das crises, sabidamente uma limitação do método (SHELLHAAS et al., 2007).

Os pontos fortes do nosso estudo são o fato de ser prospectivo, ter se realizado o registro precoce, o uso de dois canais para o registro do aEEG, ter sido associado a vídeo EEG e cEEG concomitante, com amostra homogênea incluindo apenas prematuros de muito baixo peso ao nascer, o uso da RNM na avaliação de lesões cerebrais e a interpretação cega dos traçados.

Entre as limitações presentes, podemos citar a amostra relativamente pequena, com um número pequeno de pacientes com o desfecho, provavelmente devido ao estudo ter sido desenhado para excluir prematuros instáveis e clinicamente mais graves. O registro isolado e de duração breve limitou também a detecção de eventos epileptiformes, que era um objetivo secundário do estudo.

CONCLUSÃO

Em prematuros de muito baixo peso, o aEEG precoce com alterações moderadas a graves na atividade de base tem relação com alterações estruturais graves detectadas em exames de imagem no período neonatal, mesmo se realizado apenas um registro e em RN estáveis. Esse método deve ser considerado como uma ferramenta de triagem, auxiliando no diagnóstico de lesão cerebral. Os dados obtidos através do uso desse método têm sua significância otimizada quando analisados à luz do contexto clínico do paciente, e agregados ao traçado convencional do EEG.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, P. J.; CHEONG, J. L. Y.; THOMPSON, D. K. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. **Seminars in Perinatology**, v. 39, n. 2, p. 147–158, mar. 2015.
2. AZZOPARDI, D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154–163, 2015.
3. BENAVENTE-FERNÁNDEZ, I. et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 1, p. 85–90, 6 jan. 2015.
4. BOWEN, J. R.; PARADISIS, M.; SHAH, D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. **Pediatric Research**, v. 67, n. 5, p. 538–544, maio 2010.
5. CHALAK, L. F. et al. Low-Voltage aEEG as Predictor of Intracranial Hemorrhage in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 364–369, maio 2011.
6. CONNELL, J. et al. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. **Archives of disease in childhood**, v. 62, n. 10, p. 1019–24, out. 1987.
7. DAVIS, A. S. et al. Seizures in Extremely Low Birth Weight Infants Are Associated with Adverse Outcome. **The Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 5, p. 720–725.e2, nov. 2010.
8. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. **NeoReviews**, v. 7, n. 2, p. e76–e87, 1 fev. 2006.
9. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Early prediction of outcome with aEEG in preterm

- infants with large intraventricular hemorrhages. **Neuropediatrics**, v. 32, n. 6, p. 319–24, dez. 2001.
10. HORBAR, J. D. et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. **PEDIATRICS**, v. 129, n. 6, p. 1019–1026, 1 jun. 2012.
 11. INDER, T. E.; VOLPE, J. J. Mechanisms of perinatal brain injury. **Seminars in Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 3–16, fev. 2000.
 12. KURATANI, J. et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 4, p. 320–323, ago. 2016.
 13. MENT, L. R. et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1726–38, 25 jun. 2002.
 14. NATALUCCI, G. et al. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated eeg in the preterm infant with brain lesions. **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 134–140, 2013.
 15. OLISCHAR, M. et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.
 16. PADDEN, B. et al. Does amplitude-integrated electroencephalogram background pattern correlate with cerebral injury in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy? **Journal of paediatrics and child health**, v. 51, n. 2, p. 180–185, 2015.
 17. PAPILE, L. A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal of pediatrics**, v. 92, n. 4, p. 529–34, abr. 1978.
 18. PEREZ, A. et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 454–459.e1, ago. 2013.
 19. RAKSHASBHUVANKAR, A. et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review. **Seizure**, v. 33, p. 90–98, 2015.
 20. SHAH, D. K. et al. Electrographic Seizures in Preterm Infants During the First Week of Life Are Associated With Cerebral Injury. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
 21. SHAH, N. A.; WUSTHOFF, C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). **Archives of disease in childhood - Education & practice edition**, v. 100, n. 2, p. 75–81, 2015.
 22. SHELLHAAS, R. A. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, p. 149–153, 2015.
 23. SHELLHAAS, R. A.; SOAITA, A. I.; CLANCY, R. R. Sensitivity of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Neonatal Seizure Detection. **PEDIATRICS**, v. 120, n. 4, p. 770–777, 1 out. 2007.
 24. SONG, J. et al. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants.

- Neuropediatrics**, v. 45, n. 5, p. 314–320, 2014.
25. SOUBASI, V. et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 6, p. 625–630, 2012.
 26. TOET, M. C.; LEMMERS, P. M. A. Brain monitoring in neonates. **Early Human Development**, v. 85, n. 2, p. 77–84, 2009.
 27. VOLPE, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 110–124, jan. 2009.
 28. WIKSTRÖM, S. et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 101, n. 7, p. 719–726, 2012.

Tabela 1. Dados comparativos nos grupos conforme resultado do aEEG

Variável	Todos pacientes (n=70)	aEEG normal (n=36)	Alteração leve (n=21)	Alteração moderada- grave (n=13)
Peso em gramas, média	1.226	1.223	1.221	1.206*
Idade gestacional em semanas, média	30,3	30,3	30,3	30,1*
Sexo masculino, n (%)	29 (41)	11 (30)	10 (48)	8 (61)*
Pré-eclâmpsia, n (%)	30 (43)	14 (39)	11 (52)	5 (38)*
Diabete gestacional, n (%)	2 (3)	0	1 (5)	1 (8)*
Bolsa rota \geq18 h, n (%)	11 (16)	8 (22)	2 (9)	1 (8)*
Uso de corticoide, , n (%)	46 (66)	26 (72)	13 (62)	7 (54)*
Cesárea, n (%)	54 (77)	28 (78)	16 (76)	10 (77)*
Apgar 1 minuto, mediana	6	6	6	6*
Apgar 5 minutos, mediana	8	8	8	8*
SNAPPE, mediana	13	13	13	14*
Sepse, n (%)	7 (10)	4 (11)	2 (9)	1 (8)*
Displasia broncopulmonar, n (%)	10 (14)	7 (19)	1 (5)	2 (15)*
Cafeína, n (%)	35 (50)	17 (47)	9 (43)	9 (69)*
Enterocolite, n (%)	13 (19)	8 (22)	4 (19)	1 (8)*
Crise convulsiva clínica, n (%)	18 (26)	7 (19)	6 (28)	5 (38)*
US com HPIV 3 e 4, n (%)	6 (9)	0	1 (5)	5 (38)**
RNM alterada, n (%)	5 (7)	0	0	5 (38)**

(* = $p > 0,05$; **= $p < 0,001$)

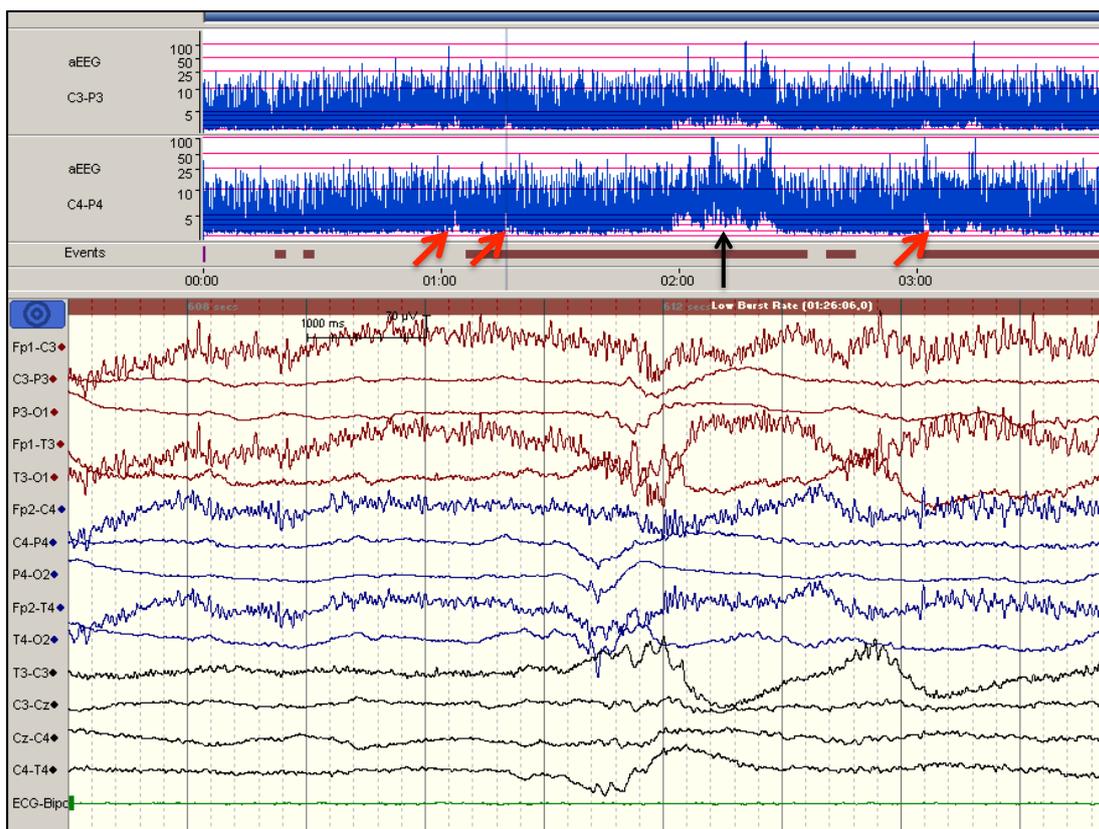


Figura 1: Crises eletrográficas vistas no aEEG/EEGc. Setas vermelhas: crises, seta preta: artefatos

7. ARTIGO 1 (INGLÊS)

EARLY AMPLITUDE INTEGRATED ELECTROENCEPHALOGRAM AS A PREDICTOR OF BRAIN INJURY IN NEWBORNS WITH VERY LOW BIRTH WEIGHT: A COHORT STUDY

Luiza V. S. Magalhães¹, Maria Isabel B. Winckler², José Augusto Bragatti³,

Renato S. Procianoy^{1,4}, Rita de Cássia S. Silveira^{1,4}

1. Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
2. Neuropediatrics Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil
3. Neurology Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil
4. Neonatology Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil

* This study received funding from CNPq

ABSTRACT

Introduction: Very low birth weight newborns are at increased risk of brain injury. The amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) can assist in early diagnosis and detect patients at risk.

Objective: To evaluate the relationship between aEEG performed in very low birth weight preterm infants during the first 48 hours of life and severe alterations in imaging tests performed during the neonatal period.

Methods: An aEEG was performed during the first 48 hours of life and analyzed for the background activity, sleep wake cycle, and epileptic activity. Severe lesions on imaging tests (grade 3 or 4 periventricular hemorrhage, leukomalacia and other white matter changes, and hydrocephalus) during the neonatal period were considered as adverse conditions.

Results: A total of 70 patients with a mean birth weight of 1226 g and mean gestational age of 30 weeks participated in the study. Adverse outcomes were observed in 7 patients (10%). There was a significant relationship ($p < 0.001$) between moderate to severe changes on the aEEG and severe alterations observed on the imaging tests, for both ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). The aEEG showed a sensitivity of 85%, specificity of 89%, positive predictive value of 46%, and negative predictive value of 98% for serious lesions detected on the US or MRI during the neonatal period.

Conclusion: In very low birth weight preterms, early aEEG with moderate to severe background activity is associated with severe structural changes detected in imaging studies conducted during the neonatal period. This method should be considered as an auxiliary screening tool for the detection of brain lesions in this population.

INTRODUCTION

With the recent advances in neonatal care in the last few decades, there has been a significant increase in the survival of very low birth weight preterm infants. However, the incidence of neurological sequelae, including cerebral palsy and intellectual disability, has not changed in the recent years and has remained high. While comparing data from 2000 and 2009, there was no significant change in the morbidity, especially that for extremely low birth weight infants (HORBAR et al., 2012). Injury in the perinatal period may be accompanied by neuronal/axonal disease, including periventricular leukomalacia, and affect the white matter, thalamus, nuclei of the base, cortex, brainstem, and cerebellum (VOLPE, 2009). Such lesions have traditionally been assessed through imaging tests performed in the first few weeks of life, but the early use of amplitude integrated electroencephalography (aEEG), a more recently introduced tool, has proved useful in the evaluation of these patients (SONG et al., 2014; WIKSTRÖM et al., 2012).

Neuroprotection as well as the use of screening tools for the early diagnosis of brain lesions have been the main targets in the practice of modern neonatology. Given that it is a relatively inexpensive, easy-to-use, and simple interpretation method that is adaptable to bedside settings, aEEG has great potential for widespread use in neonatal intensive care units (NICUs) (SHAH; WUSTHOFF, 2014).

Some studies have observed an association of early aEEG changes with the presence of periventricular hemorrhage and other outcomes in the neonatal period (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). Heterogeneous samples, use of different parameters in the classification of traces, and varying definitions of adverse outcomes in the studies carried out until now, are factors that still leave doubts

regarding the reliability of aEEG in the prognostic evaluation of preterm newborns (AZZOPARDI, 2015). A majority of the studies evaluated the presence of lesions using transfontanellar ultrasonography, but magnetic resonance imaging (MRI) may be a more accurate marker of brain injury and have a higher predictive value of neurological outcomes (ANDERSON et al., 2015; PEREZ et al., 2013). Studies evaluating the relationship between aEEG changes and changes seen on MRI in full-term infants with perinatal asphyxia have demonstrated an association between the findings of base activity in aEEG and severe lesions observed on neuroimaging; however, these relationships have not been evaluated in premature infants (PADDEN et al., 2015). In addition, the evaluation of the sensitivity of aEEG to detect epileptic seizures has also been restricted to term patients (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015).

The objective of this study is to evaluate the relationship between aEEG performed during the first 48 hours of life and severe alterations in imaging findings (US and MRI) during the neonatal period. In addition, we aimed to evaluate and compare the sensitivity of aEEGs to detect electrographic epileptic seizures in these patients with that of the gold standard for this diagnosis, the conventional electroencephalogram (cEEG) with video (SHELLHAAS, 2015). Our hypothesis is that alterations related to dysmaturity, pathological tracings, and electrographic epileptic seizures might have a relationship with worse neurological outcomes.

METHODS

This study is prospective cohort study conducted over a period between February 2013 and September 2015 at the Hospital de Clínicas, Porto Alegre. Preterm newborns were included in the study based on the following inclusion criteria: 1) birth weights between 750 and 1500 g,

2) no clinical complications at the time of enrollment, 3) parental consent for participation, 4) signed informed consent form. Data related to maternal, prenatal, and neonatal variables were obtained during the neonatal period from the routine care registries maintained by the neonatology team.

The aEEG was performed between 12 and 48 hours of life, with an average duration of six hours. The NicoletOne monitor with 2 channels (C3-P3, C4-P4, according to the 10-20 system) was used. The Nuprep astringent paste was used for preparing the skin, and impedances below 20 k Ω were used (SHAH; MATHUR, 2014).

The predicted variable was the presence of moderate to severe alterations in the aEEG recorded in the first 48 hours of life, as evaluated by two neuropediatricians. The aEEG was analyzed according to the classification suggested by Hellström-Westas (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006), and the findings were classified into one of the following four categories:

1. normal: continuous tracing (minimum amplitude, above 5 μ V; maximum amplitude, 10 to 25 μ V) or discontinuous tracing (minimum amplitude, below 5 μ V; maximum amplitude, above 10 μ V) in patients with up to 31 weeks;
2. mildly abnormal: sleep-wake cycle outside of the expected gestational age (immature/imminent in patients over 30 weeks of gestational age) and normal base activity;
3. moderated abnormal: dysmature background tracing in relation to the patient's conceptional age (discontinuous in patients who are 31 weeks or older) or burst-suppression patterns (minimum amplitude, 0 to 2 μ V; maximum amplitude, above 25 μ V);
4. severely abnormal: low voltage trace (minimum amplitude, below 5 μ V; maximum amplitude, below 10 μ V) or inactive (minimum and maximum amplitudes, below 5 μ V).

The outcome measure evaluated was the presence of severe brain injury observed on neuroimaging tests (US and MRI performed in the neonatal period) performed according to the parameters suggested by the American Academy of Neurology (MENT et al., 2002):

- Transfontanellar US performed weekly according to the service routine, used in the screening of periventricular hemorrhages and leukomalacia, and classified according to Papile (PAPILE et al., 1978).
- MRI: performed at a corrected age of 39-40 weeks (term equivalent), magnetic resonance imaging findings were classified as: normal examination, nonspecific findings, and severe alterations (periventricular hemorrhage, leukomalacia, hypoxic-ischemic sequelae, hydrocephalus, gray matter lesions).

Concomitant with the aEEG, cEEG and video EEG were performed for the detection of electrographic epileptic seizures. The epileptic seizures in the aEEG were characterized by the abrupt elevation of the minimum amplitude, usually accompanied by the elevation of the maximum amplitude, and later classified as isolated, repetitive, or status epilepticus (TOET; LEMMERS, 2009). When a seizure was suspected, the conventional tracing was evaluated in the C3-P3 and C4-P4 derivations, as well as in the EEG video in order to discard artifacts and identify clinical manifestations. We used montages for the RN in the cEEG, according to recommendations of the American Society of Clinical Neurophysiology (KURATANI et al., 2016), and the tracing was evaluated by a neurophysiologist blinded to the aEEG findings, but not to the video EEG.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size was calculated based on the results from the Hellström-Westas study (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2001), which used a sample of 64 patients and correlated the

changes in baseline aEEG activity with the periventricular hemorrhage outcomes. The average number of births with very low birth weight in the Neonatology Unit was also taken into account, at a birth rate of 70 births per year. To obtain a power of 90% and a level of significance of 5%, a total sample size of 68 patients was calculated.

The perinatal clinical variables studied were compared with the aEEG results using the χ^2 test for categorical variables and the ANOVA for numerical variables. The sensitivity, specificity, and predictive values of moderate to severe changes on the aEEG were calculated for the detection of significant changes on imaging tests. The odds ratio was calculated with a 95% confidence interval for patients with moderate to severe alterations on the aEEG presenting with lesions detected on the imaging tests. The statistical program SPSS Statistics 20.0 (Statistical Package for Social Science) was used for the statistical analysis of the data. The accepted level of statistical significance was $\alpha = 5\%$.

RESULTS

A total of 70 patients with a mean birth weight of 1226 g (standard deviation, 201 g) and mean gestational age of 30 weeks (standard deviation, 2 weeks) was included in the study. There was no statistical difference in the prenatal and neonatal controlled variables between the evaluated groups, as described in Table 3. No case was excluded after the aEEG recording.

aEEG findings:

The recording lasted for 6.3 ± 1.3 hours on an average. Most of the patients (63%) had their aEEG registry between 37 and 48 hours of birth. Ten patients (14%) presented with some asymmetry in the examination.

The baseline activity was classified as continuous in 39 patients (56%), discontinuous in 27 (38.5%), outbreak-suppression in 1 (1%), and low voltage in 3 (4%) patients. No track was classified as inactive.

The sleep-wake cycle was immature in 56 (80%) and developed in 14 (20%) patients.

According to the final classification, 36 (51%) patients had a normal aEEG, 21 (30%) had mild alterations, and 13 (19%) had moderate to severe alterations.

Imaging findings:

Transfontanellar US was performed in all the patients. While 49 patients (70%) presented with normal findings, 15 (21.4%) had grade I periventricular hemorrhage, 3 (4.3%) had grade III periventricular hemorrhage (2 presented with leukomalacia), and 3 (4.3%) had grade IV periventricular hemorrhage (all presented with leukomalacia)

MRI was performed in 63 patients; 47 (67.1%) patients presented with normal results, 11 (15.7%) with mild/nonspecific alterations (6 patients with signs of grade I hemorrhage, 1 patient with discrete asymmetry, 2 patients with a slight white matter thickness reduction, 1 patient with a small cerebellar bleeding focus, and 1 patient with petechial bleeding in the choroid plexus), 3 (4.3%) with leukomalacia (all these cases showed similar findings on the US), 2 (2.8%) with other severe lesions (1 patient with hydrocephalus and 1 with sequelae of hypoxic ischemic injury; the last one also presented leukomalacia on the US). Of the 7 patients who did not undergo MRI, only one patient presented with alterations in the US (periventricular hemorrhage grade III and leukomalacia).

Relationship of aEEG and imaging findings

The moderated to severely abnormal aEEG showed a sensitivity of 85%, specificity of 89%, positive predictive value of 46%, and negative predictive value of 98% for lesions detected on US or MRI during the neonatal period. These aEEG patterns showed a sensitivity of 83%, specificity of 87%, positive predictive value of 38%, and negative predictive value of 98% for large hemorrhages on the US, and a sensitivity of 100%, specificity of 90%, positive predictive value of 45%, and negative predictive value of 100% for severe lesions on the MRI.

There was a significant relationship between moderated to severely abnormal aEEG and severe alterations observed on the imaging tests, both on the US and MRI ($p < 0.001$). The odds ratio calculated for patients with moderate to severe tracings on the aEEG showing an evidence of brain injury on US or MRI was 48 (95% confidence interval, 5–460).

Seizures detection

aEEG epileptic activity was observed in 4 (6%) patients, characterized by isolated seizures in 3 patients and repeated in 1, with no clinical component observed on the video EEG. The cEEG was performed in 68 patients, as data from 2 patients showed artifacts in other channels and had to be excluded from the analysis. Seizures were detected in 9 patients, with repetitive (2–6) seizures in 4 patients and isolated in 5. No patient showed an epileptic status. All of the 4 patients with electrographic seizures seen on the aEEG, also showed repetitive seizures on the cEEG. Isolated seizures detected on the cEEG were not detected on the aEEG. The sensitivity of aEEG for the detection of seizures was 44% and the specificity

was 100%. The presence of seizures had no significant relationship with the outcome measure (only 1 patient presented with leukomalacia).

DISCUSSION

Our study showed that there is a positive relationship between early changes in brain activity detected by aEEG and the structural injuries detected in imaging studies during the neonatal period, in a single registry of very low birth weight preterm infants who were clinically stable in the first hours of life (odds ratio, 48). Using the parameters described, it was possible to determine a sensitivity of 85%, specificity of 89%, and positive and negative predictive values of 45% and 98%, respectively.

Other studies evaluated the neonatal outcomes of preterm infants (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). Despite the heterogeneous samples and different criteria used by these studies, in general, alterations in background activity (related to the suppression of amplitude), and increased discontinuity or immaturity of the sleep-wake cycle were related to worse neurological outcomes.

Two studies reported the high sensitivity of changes in background aEEG activity in predicting adverse neurological outcomes in preterm infants. Bowen evaluated 65 preterm infants with a gestational age less than 29 weeks, and showed that abnormal aEEG predicted the development of grade III and IV hemorrhage or neonatal death with a sensitivity of 83%, specificity of 77%, positive predictive value of 45%, and negative predictive value of 95% (BOWEN et al., 2010). Another study with 115 very low birth weight infants showed that low voltage or pathological tracings were able to predict the development of hemorrhage or leukomalacia with a sensitivity of 89% (SOUBASI et al., 2012). A third study with a sample

of 30 premature newborns weighing less than 1000 g on a mechanical ventilator showed a higher specificity (100%) with a lower sensitivity (57%), and concluded that the burst-suppression pattern had a positive predictive value of 100% for the detection of periventricular hemorrhage (CHALAK et al., 2011). Our study showed that alternations in the background activity predicted severe alterations in the MRI with a sensitivity of 100%. In addition, normal or mild changes were shown to be highly predictive of favorable outcomes, which resulted in high negative predictive values. This is an important parameter from a clinical point of view.

Most periventricular hemorrhages occur on the first three days after birth (INDER; VOLPE, 2000). Some researchers have noted that the suppression of baseline activity is sometimes observed before changes in the US are observed (BOWEN et al., 2010; CONNELL et al., 1987). Although our study did not specifically evaluate this temporal relationship, it was possible to demonstrate alterations quite early in the first 48 hours of life. This reinforces the role of aEEG in screening; our findings suggest that the suppression of amplitude on aEEG should indicate neuroimaging for the confirmation of lesions or periventricular hemorrhage. However, we reinforce the use of aEEG only as an aid in early diagnosis, and not as a substitute for neuroimaging methods (CHALAK et al., 2011).

Our study did not show a relationship between immature sleep wake cycles and worse neurological outcomes, contrary to the observations of some previous studies (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; NATALUCCI et al., 2013). However, this finding is not present in all the studies (SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012; WIKSTRÖM et al., 2012), so the association of the lower cyclicity with the incidence of brain lesions should still be investigated.

It is known that electrographic seizures in the first days of life in premature infants are associated with worse outcomes, including the development of hemorrhage and leukomalacia

(DAVIS et al., 2010; SHAH et al., 2010). In our cohort, we had a 13% incidence rate of electrographic seizures detected on the cEEG, which was not related to a worse neurological outcome. This may be because the recording was isolated and of a short duration; for the detection of crises, a recording of at least 24 hours is considered ideal (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). The low sensitivity of aEEG in the detection of seizures limits its use for this purpose, and cEEG still remains the gold standard (SHELLHAAS, 2015). Our study showed a high specificity in the detection of electrographic seizures. This was possible because the conventional tracing of the corresponding channels and EEG videos were used for the identification of artifacts. The sensitivity in the detection of epileptogenic events, however, was low compared to the gold standard (cEEG with video), probably due to the short duration of seizures, which was known to be a limitation of the method (SHELLHAAS et al., 2007).

Our study has a few limitations, including the relatively small sample with a small number of patients with the outcome, probably because the study was designed to exclude unstable preterms. The isolated and short duration registry also limited the detection of epileptiform events, which was the secondary objective of the study.

The strengths of our study are its prospective study design, early registration, the use of 2 channels for aEEG recording, concomitant cEEG and video EEG, the use of a homogeneous sample including only very low birth weight premature infants, the use of MRI in the evaluation of brain lesions, and the blinded interpretation of the tracings.

CONCLUSION

In very low birth weight preterm infants, moderate to severe alterations in the background aEEG activity are associated with severe brain lesions detected on imaging

studies in the neonatal period, even with only one recorded timepoint in stable infants. This method should be considered as a screening tool, aiding the early diagnosis of brain injury. The data obtained through the use of this method has optimal significance when analyzed bearing the clinical context in mind, and should be added to the conventional EEG tracing.

REFERENCES

1. ANDERSON, P. J.; CHEONG, J. L. Y.; THOMPSON, D. K. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. **Seminars in Perinatology**, v. 39, n. 2, p. 147–158, mar. 2015.
2. AZZOPARDI, D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154–163, 2015.
3. BENAVENTE-FERNÁNDEZ, I. et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 1, p. 85–90, 6 jan. 2015.
4. BOWEN, J. R.; PARADISIS, M.; SHAH, D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. **Pediatric Research**, v. 67, n. 5, p. 538–544, maio 2010.
5. CHALAK, L. F. et al. Low-Voltage aEEG as Predictor of Intracranial Hemorrhage in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 364–369, maio 2011.
6. CONNELL, J. et al. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. **Archives of disease in childhood**, v. 62, n. 10, p. 1019–24, out. 1987.
7. DAVIS, A. S. et al. Seizures in Extremely Low Birth Weight Infants Are Associated with Adverse Outcome. **The Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 5, p. 720–725.e2, nov. 2010.
8. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. **NeoReviews**, v. 7, n. 2, p. e76–e87, 1 fev. 2006.
9. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. **Neuropediatrics**, v. 32, n. 6, p. 319–24, dez. 2001.
10. HORBAR, J. D. et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. **PEDIATRICS**, v. 129, n. 6, p. 1019–1026, 1 jun. 2012.
11. INDER, T. E.; VOLPE, J. J. Mechanisms of perinatal brain injury. **Seminars in Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 3–16, fev. 2000.
12. KURATANI, J. et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 4, p. 320–323, ago. 2016.

13. MENT, L. R. et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1726–38, 25 jun. 2002.
14. NATALUCCI, G. et al. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated eeg in the preterm infant with brain lesions. **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 134–140, 2013.
15. OLISCHAR, M. et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.
16. PADDEN, B. et al. Does amplitude-integrated electroencephalogram background pattern correlate with cerebral injury in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy? **Journal of paediatrics and child health**, v. 51, n. 2, p. 180–185, 2015.
17. PAPILE, L. A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal of pediatrics**, v. 92, n. 4, p. 529–34, abr. 1978.
18. PEREZ, A. et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 454–459.e1, ago. 2013.
19. RAKSHASBHUVANKAR, A. et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review. **Seizure**, v. 33, p. 90–98, 2015.
20. SHAH, D. K. et al. Electrographic Seizures in Preterm Infants During the First Week of Life Are Associated With Cerebral Injury. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
21. SHAH, D. K.; MATHUR, A. Amplitude-Integrated EEG and the Newborn Infant. **Current Pediatric Reviews**, v. 10, n. 1, p. 11–15, 2014.
22. SHAH, N. A.; WUSTHOFF, C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, v. 100, n. 2, p. 75–81, 2014.
23. SHELLHAAS, R. A. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, p. 149–153, 2015.
24. SHELLHAAS, R. A.; SOAITA, A. I.; CLANCY, R. R. Sensitivity of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Neonatal Seizure Detection. **PEDIATRICS**, v. 120, n. 4, p. 770–777, 1 out. 2007.
25. SONG, J. et al. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 45, n. 5, p. 314–320, 2014.
26. SOUBASI, V. et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 6, p. 625–630, 2012.
27. TOET, M. C.; LEMMERS, P. M. A. Brain monitoring in neonates. **Early Human Development**, v. 85, n. 2, p. 77–84, 2009.

28. VOLPE, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 110–124, jan. 2009.
29. WIKSTRÖM, S. et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 101, n. 7, p. 719–726, 2012.

Table 1. Comparative data

Variable	All patients (n=70)	Normal aEEG (n=36)	Mildly abnormal aEEG (n=21)	Moderate to severely abnormal aEEG (n=13)
Birth weight (g), mean	1.226	1.223	1.221	1.206*
Gestational age (weeks), mean	30,3	30,3	30,3	30,1*
Male, n (%)	29 (41)	11 (30)	10 (48)	8 (61)*
Preeclampsia, n (%)	30 (43)	14 (39)	11 (52)	5 (38)*
Gestational diabetes, n (%)	2 (3)	0	1 (5)	1 (8)*
Rupture os membranes ≥ 18 h, n (%)	11 (16)	8 (22)	2 (9)	1 (8)*
Corticosteroids use, n (%)	46 (66)	26 (72)	13 (62)	7 (54)*
Cesarean, n (%)	54 (77)	28 (78)	16 (76)	10 (77)*
Apgar 1 minute, median	6	6	6	6*
Apgar 5 minutes, median	8	8	8	8*
SNAPPE, median	13	13	13	14*
Sepsis, n (%)	7 (10)	4 (11)	2 (9)	1 (8)*
Bronchopulmonar dysplasia, n (%)	10 (14)	7 (19)	1 (5)	2 (15)*
Caffeine, n (%)	35 (50)	17 (47)	9 (43)	9 (69)*
Enterocolittis, n (%)	13 (19)	8 (22)	4 (19)	1 (8)*
Clinical seizure, n (%)	18 (26)	7 (19)	6 (28)	5 (38)*
US hemorrhages grades 3 /4, n (%)	6 (9)	0	1 (5)	5 (38)**
Severe lesions on MRI, n (%)	5 (7)	0	0	5 (38)**

*p= non significant; **p<0,001

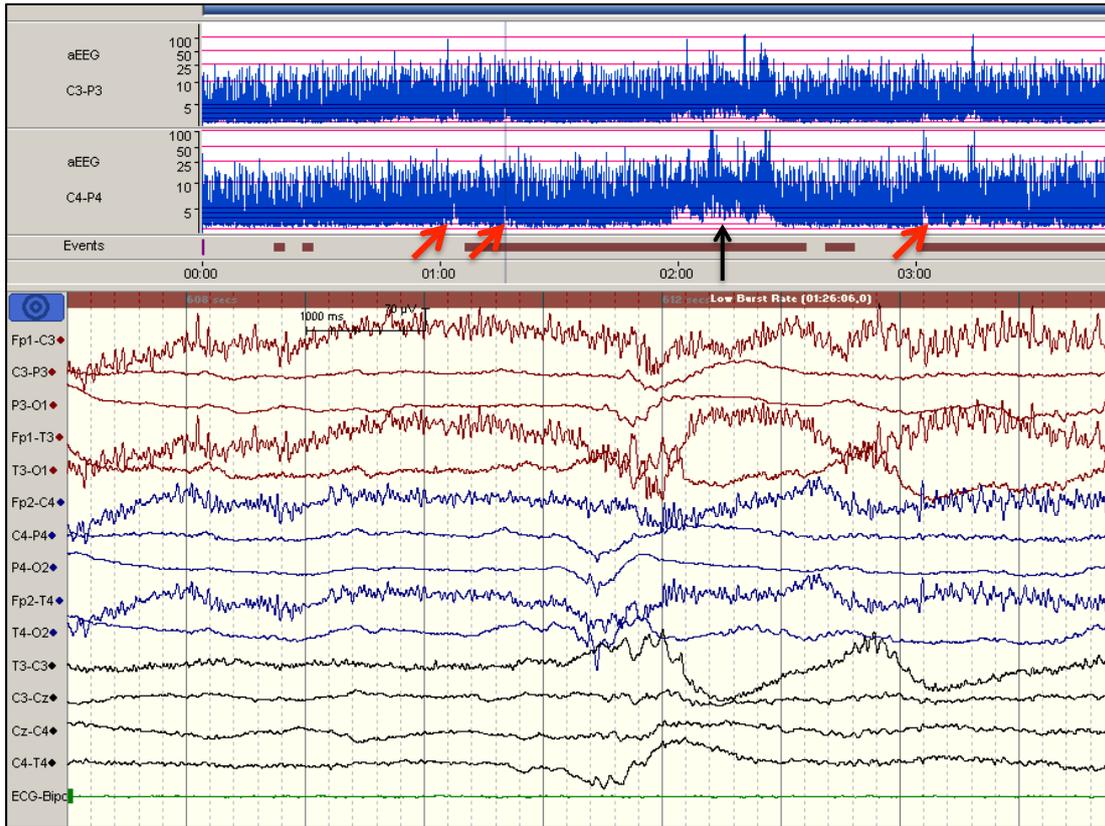


Figure 1. Seizures detected on aEEG/cEEG (red arrows: seizures, black arrow: artifacts)

8. ARTIGO 2 (PORTUGUÊS)

O PAPEL DO ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER- REVISÃO DE LITERATURA

Luiza V. S. Magalhães¹, Maria Isabel B. Winckler², José Augusto Bragatti³,

Renato S. Procianoy^{1,4}, Rita de Cássia S. Silveira^{1,4}

1. Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
2. Serviço de Neuropediatria, HCPA, Porto Alegre, Brasil
3. Serviço de Neurologia, HCPA, Porto Alegre, Brasil
4. Serviço de Neonatologia, HCPA, Porto Alegre, Brasil

RESUMO

Sequelas neurológicas são comuns em prematuros de muito baixo peso ao nascer. A prevenção de injúria cerebral e o desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras tem sido os principais objetivos da neurologia neonatal moderna. O eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é um método de monitorização cerebral contínua que pode auxiliar no diagnóstico precoce e detectar pacientes em risco. Enquanto o seu papel na avaliação de recém nascidos a termo já está bem estabelecido, em prematuros ainda existem dúvidas. O objetivo desta revisão é descrever as principais recomendações para o uso do aEEG em prematuros de muito baixo peso ao nascer e a sua acurácia na avaliação do prognóstico e na detecção de crises epiléticas nessa população.

1. Introdução

Os avanços nos cuidados intensivos neonatais nas últimas décadas levaram a um aumento da taxa de sobrevivência de recém nascidos (RN) de muito baixo peso. No entanto, sequelas neurológicas são comuns nessas crianças e tanto a prevenção de injúria cerebral como o desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras tem sido os principais objetivos da neurologia neonatal moderna (DAVIS et al., 2016; JOHNSTON et al., 2011; VOLPE, 2009). Para ambas as estratégias, o diagnóstico neurológico precoce é de extrema importância nesta amostra de pacientes.

A monitorização cerebral contínua pode auxiliar na identificação precoce de pacientes em risco, e com isso contribuir na prevenção de danos neurológicos (CHALAK et al., 2011). Tradicionalmente, o registro eletroencefalográfico convencional (EEG) tem sido usado de forma intermitente nas unidades de tratamento intensivo (UTI) neonatais para avaliação da

função cerebral dos recém nascidos. Estudos recentes mostram um bom valor prognóstico preditivo para esses pacientes e alta sensibilidade para a detecção de crises epiléticas, quando esse método é utilizado (HAYASHI-KURAHASHI et al., 2012; SHELLHAAS, 2015). No entanto, o EEG apresenta limitações para uso prolongado no leito, pois necessita de ambiente apropriado, livre de interferências, o que torna difícil sua execução quando o paciente está em estado grave. Além disto, o método exige o uso de um número grande de eletrodos, e requer técnicos bem treinados para a sua execução, e eletroencefalografistas experientes para interpretar o traçado registrado (EL-DIB et al., 2009).

O monitor de função cerebral foi criado nos anos 60 por Prior e Maynard, inicialmente para uso em adultos sob cuidados intensivos, e a partir do final da década de 70, começou a ser usado nas unidades neonatais (MAYNARD et al., 1969; PRIOR et al., 1971). Com o desenvolvimento de novas tecnologias, sobretudo com a incorporação da análise digital ao método, esta ferramenta vem sendo cada vez mais utilizada para fins assistenciais e de pesquisa nas UTI neonatais. A forma mais recente de inovação na neurofisiologia em termos de monitorização da função cerebral de recém-nascidos, o eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é um método de monitorização cerebral contínua, baseado na filtração e compressão do sinal do EEG captado no escalpo, que possibilita a fácil identificação e avaliação de padrões específicos (AZZOPARDI, 2015; CUI et al., 2013). Enquanto no EEG convencional utiliza-se pelo menos 21 eletrodos, podendo se utilizar montagens adaptadas ao RN, no aEEG utilizam-se 2 ou 4 eletrodos, para registro em 1 ou 2 canais. Quando é optado pelo uso de apenas um canal, geralmente aloca-se a esse canal um par de eletrodos parietais (P3→P4). Mais recentemente, introduziu-se o uso de dois canais, sendo um canal para cada hemisfério cerebral, avaliando o sinal captado em cada região centroparietal (C3→P3, C4→P4). Uma vantagem do uso de quatro eletrodos é um aumento da sensibilidade do método, permitindo a avaliação de assimetrias inter-hemisféricas e uma maior probabilidade

de detecção de atividade de crises epiléticas (SHAH; WUSTHOFF, 2014).

O objetivo desta revisão é descrever as principais recomendações para o uso do aEEG em prematuros de muito baixo peso ao nascer, e a sua acurácia na avaliação do prognóstico e na detecção de crises epiléticas nessa população.

2. Metodologia

Foram selecionados artigos sobre o tema a partir de buscas no Pubmed e Medline, usando as palavras chave: “electroencephalography”(MeSH), “aEEG”, “premature infant” (MeSH), “very low birth weight infant” (MeSH), “outcome”, e “seizures” (MeSH). Foram avaliados apenas artigos na língua inglesa, sendo avaliados artigos originais e revisões.

3. Uso do aEEG em RN a termo

O aEEG é usado nas UTI neonatais principalmente na monitorização de RN a termo ou prematuros tardios e que apresentem encefalopatia neonatal secundária a asfixia perinatal, acidentes vasculares cerebrais, desordens metabólicas neuronais e meningites, e naqueles que são submetidos a protocolos de hipotermia. A maioria dos estudos clínicos são focados nessa população (AZZOPARDI, 2015; SPITZMILLER et al., 2007). São observadas alterações na atividade de base tanto em casos mais leves (aumento da descontinuidade do traçado) como em casos mais graves (traçados francamente patológicos, como surto-supressão e de muito baixa voltagem)(AL NAQEEB et al., 1999; HELLSTRÖM-WESTAS et al., 1995). O seu papel prognóstico nesses casos já está bem estabelecido, com diversos estudos comprovando a acurácia de registros realizados algumas horas após o nascimento (AL NAQEEB et al., 1999; BJERRE et al., 1983; HELLSTRÖM-WESTAS et al., 1995; OSREDKAR et al., 2005;

TER HORST et al., 2004, 2010; TOET et al., 1999).

Outro importante uso do aEEG é na detecção de crises epiléticas neonatais. Como atrativos para essa finalidade, o método apresenta um relativo baixo custo, é de fácil uso, adaptável para ser usado a beira do leito e de simples interpretação em relação ao EEG. No entanto, não se recomenda sua utilização como ferramenta isolada no diagnóstico de crises neonatais. Uma revisão sistemática recente concluiu que o aEEG apresenta sensibilidade relativamente baixa e muito variável (25-85%) para a detecção de crises neonatais (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). Sabe-se que o aEEG apresenta pouca capacidade de detectar atividade de crise com mais curta duração e menor voltagem, além de possuir menor acurácia para crises mais localizadas, pela limitação no número de eletrodos. Por isso, o EEG convencional associado ao vídeo EEG ainda é considerado o padrão ouro na avaliação das crises neonatais (BOYLAN et al., 2013; SHELLHAAS, 2015; SHELLHAAS; CLANCY, 2007).

4. Uso do aEEG em prematuros

Comparativamente à quantidade de estudos em RN a termo, estudos em prematuros ainda são escassos. Embora os prematuros de muito baixo peso sejam mais vulneráveis ao manuseio, um estudo demonstrou sua segurança nessa população, com baixa incidência (6%) de eventos adversos (abrasamento da pele, remoção acidental do cabelo, hipotermia, e dessaturação), todos auto-limitados e revertidos em menos de 24 horas (DAVIS et al., 2015).

4.1 aEEG normal em prematuros

A atividade de base normal do EEG convencional em prematuros extremo e de muito

baixo peso ao nascer é descontínua (o chamado *trace discontinu*), caracterizando-se por períodos de atividade de alta voltagem (surtos) intercalados por períodos de baixa amplitude (intervalos intersurtos – IIS). Com o amadurecimento cerebral, os IIS vão se tornando progressivamente mais breves, e os surtos mais prolongados, o que torna o traçado progressivamente mais contínuo. (HELLSTRÖM-WESTAS, 2006). Essa intensa e constante maturação do cérebro em desenvolvimento também se reflete no traçado do aEEG, que apresenta maior descontinuidade e mais alta voltagem em prematuros extremos, ficando menos descontínuo com o passar do tempo, até atingir o padrão contínuo por volta da 30ª semana (tabela 1, figura 1).

Parece haver diferença na maturação quando o bebê nasce prematuramente, sendo essa acelerada pela vida extrauterina (KLEBERMASS et al., 2011; SISMAN et al., 2005; SOUBASI et al., 2009) e também pelo uso de medicamentos estimulantes, como a cafeína (HASSANEIN et al., 2015; SUPCUN et al., 2010). No entanto, ainda não se sabe se esta aceleração do amadurecimento cerebral tem alguma implicação em longo prazo.

4.2 aEEG patológico em prematuros

Além de padrões dismaturos, padrões francamente patológicos também devem ser reconhecidos em prematuros. Os padrões de surto supressão e de baixa voltagem (figura 2) podem estar presentes em situações patológicas e sendo associados a pior prognóstico em vários estudos, que serão descritos na sessão a seguir (CHALAK et al., 2011; SONG et al., 2015; SOUBASI et al., 2012).

As crises epiléticas são mais difíceis de ser detectadas no aEEG do prematuro, devido à semelhança entre a atividade de crise com o traçado de base nessa faixa etária, que apresenta maiores voltagem e descontinuidade, embora a sensibilidade do aEEG para

detecção de crises em prematuros tenha sido pouco avaliada (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). Neste sentido, a experiência do avaliador parece ser fundamental, já que num estudo o aEEG não detectou até 50% das crises, quando avaliado por não-especialistas (RENNIE et al., 2004), enquanto noutro estudo o aEEG demonstrou alta sensibilidade e especificidade quando avaliado por experts (FRENKEL et al., 2011). Nenhum estudo avaliou sensibilidade comparativamente ao EEG apenas em prematuros.

4.3 Classificação do aEEG em prematuros

Valores normais bem definidos seriam importantes na identificação de dismaturidade ou disfunções nesse grupo. No entanto, ainda não há um consenso. Diferentes parâmetros são usados de forma heterogênea nos estudos com prematuros. Em 2003, foi publicado um escore baseado em uma análise visual quantitativa e qualitativa dos traçados de 30 pacientes, de acordo com os seguintes parâmetros: continuidade, ciclicidade, amplitude mínima e área de frequência. A pontuação atingida determina o grau de maturidade, entre 24 e 37 semanas de idade concepcional (BURDJALOV et al., 2003). Em 2004, outro estudo com parâmetros apenas para prematuros extremos foi publicado baseado numa amostra de 75 RN entre 23 e 29 semanas, com ênfase no aumento da continuidade em função da idade gestacional (OLISCHAR et al., 2004). Um grupo definiu valores normais para cada idade gestacional de 24 a 38 semanas em 2006, baseado numa série de estudos iniciados na década de 1980 (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006), que é a classificação mais frequentemente utilizada. Uma nova classificação foi publicada em 2011, com uma amostra grande que avaliou RN entre 30 e 55 semanas de idade concepcional, levando em consideração a variação das margens inferior e superior, com uma boa concordância entre observadores (ZHANG et al., 2011). Por fim, em 2015 foi publicado estudo com valores de referência para prematuros de

até 30 semanas baseado em análises quantitativas de traçados de 18 prematuros com desenvolvimento normal aos 7 anos, confirmando a tendência a aumentar a continuidade, ciclicidade e diminuir surtos com o aumento da idade gestacional (VESOULIS et al., 2015).

De uma forma geral, a concordância entre esses parâmetros é de que existe uma atividade de base predominantemente descontínua no prematuro extremo, que sofre um aumento da continuidade a medida que aumenta a idade gestacional, até por volta das 30-31 semanas. Efeito semelhante se dá com o ciclo sono vigília, que já apresenta alguma variação desde as 24 semanas, ficando bem evidente entre as 29-30 semanas (tabela 2).

4.4 Relação do aEEG com prognóstico em prematuros

A avaliação do prognóstico depende de uma série de fatores, que incluem a avaliação clínica, exames de neuroimagem e neurofisiologia. A avaliação clínica precoce pode estar prejudicada em bebês prematuros, pois estes muitas vezes estão criticamente enfermos e exigem manuseio mínimo. A neuroimagem geralmente é avaliada pelas ultrassonografias transfontanelares seriadas, em busca de hemorragias periventriculares e lesões de substância branca, e pela ressonância magnética (MENT et al., 2002). Ambos os métodos apresentam valor prognóstico, porém o primeiro é examinador-dependente e o segundo bem menos usado devido ao seu alto custo e dificuldades de transporte e sedação nesta faixa etária (HINTZ et al., 2015). O aEEG tem demonstrado potencial como ferramenta de triagem importante, tanto em avaliação de desfecho a curto prazo (durante o período neonatal) quanto a longo prazo (SONG et al., 2015).

4.4.1 aEEG e desfecho neurológico em curto prazo

Alguns grupos estudaram a relação do aEEG precoce com o desfecho neonatal (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014a; SOUBASI et al., 2012). As classificações do aEEG e desfechos utilizados são heterogêneos, contudo a presença de hemorragias periventriculares e lesões de substância branca (leucomalácia) são mais frequentemente avaliados, devido a relevância dos mesmos para essa população, visto que tanto as hemorragias graus 3 e 4 quanto a leucomalácia estão associadas a piores desfechos a longo prazo (VOLPE, 2009). A maioria das hemorragias periventriculares vão ocorrer nos três primeiros dias pós nascimento (VOLPE, 2008). Alguns investigadores notaram que a supressão da atividade de base algumas vezes é observada antes das alterações na ultrassonografia cerebral (BOWEN et al., 2010; CONNELL et al., 1987). Os principais achados eletrográficos relacionados ao pior desfecho neonatal nos estudos existentes são a supressão da amplitude, o aumento da descontinuidade e diminuição ou ausência de ciclicidade. Na tabela 3 estão apresentados os principais estudos que avaliaram a relação do aEEG com desfecho no período neonatal.

4.4.1.1 aEEG e hemorragia periventricular

A relação do aEEG precoce com o desenvolvimento posterior de hemorragia periventricular detectada pela ultrassonografia transfontanelar foi estudada por alguns grupos. Olishar et al acompanharam 36 prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas com diagnóstico de hemorragia periventricular, graus 1 a 4, e relacionaram com achados de aEEG durante as primeiras semanas de vida, concluindo que hemorragias maiores (graus 3 e 4)

estiveram associadas a padrões mais descontínuos, menor desenvolvimento de ciclo sono-vigília e maior incidência de crises eletrográficas (OLISCHAR et al., 2007). Outro grupo acompanhou 65 prematuros com idade gestacional menos que 29 semanas que realizaram aEEG nas primeiras 48 horas de vida e através de análise quantitativa detectou com 83% de sensibilidade pacientes com hemorragias grau 3 e 4 (BOWEN et al., 2010). Chalak et al avaliaram 30 prematuros com menos de 1000g em ventilação mecânica, que realizaram aEEG durante a administração de surfactante e concluíram que o padrão de surto-supressão tem um valor preditivo positivo de 100% para hemorragias grau 3 e 4 nessa população (CHALAK et al., 2011). Um quarto estudo, de publicação mais recente e amostra maior, avaliou aEEG de 92 prematuros de muito baixo ao nascer nas primeiras 72 horas de vida e também relacionou baixa voltagem e ausência de ciclicidade com hemorragias graves (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015).

4.4.1.2 aEEG e lesões de substância branca

Dois estudos avaliaram a relação de alterações no aEEG com hemorragias periventriculares e leucomalácia. Soubasi et al avaliaram 115 prematuros de muito baixo peso ao nascer, observando traçados mais descontínuos nos pacientes com leucomalácia, porém não houve registro de traçados patológicos (SOUBASI et al., 2012). Natalucci et al avaliaram 104 prematuros com menos de 31 semanas e relacionaram atraso na ciclicidade com maior incidência de leucomalácia (NATALUCCI et al., 2013). Song et al avaliaram apenas o desenvolvimento de lesões de substância branca detectadas por ultrassonografia e relacionou esse achado com traçados mais descontínuos e com menor ciclicidade (SONG et al., 2014). Quanto a presença de crises epiléticas, um estudo evidenciou associação entre crises detectadas no aEEG precoce e desenvolvimento posterior de lesões de substância branca na

ressonância (SHAH et al., 2010). Podemos afirmar que o desfecho lesão da substancia branca é menos estudado e descrito nas publicações científicas do que hemorragia periventricular .

4.4.2 aEEG e desenvolvimento a longo prazo

O desenvolvimento nos primeiros anos de vida em prematuros sempre é um desafio aos pesquisadores, pois existem inúmeros fatores de confusão que podem influenciar no diagnóstico de atraso no desenvolvimento, tais como displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, sepse (SCHLAPBACH et al., 2011). A relação de achados no aEEG com deficiências também tem sido avaliada por alguns grupos (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2001; KIDOKORO et al., 2010; KLEBERMASS et al., 2011; SONG et al., 2015; WIKSTRÖM et al., 2008, 2012).

As principais alterações eletrográficas relacionadas ao desfecho em longo prazo são semelhantes àquelas previamente descritas para hemorragias e leucomalácia: um aumento da descontinuidade, diminuição da amplitude, ausência de desenvolvimento do ciclo sono vigília e crises epilépticas. Alguns estudos calcularam a sensibilidade do aEEG precoce para desfecho neurológico adverso. Um grupo acompanhou 49 prematuros com menos de 30 semanas de idade gestacional e obteve registros durante as primeiras 72 horas de vida, com avaliação do desenvolvimento por escala de Bayley aos 2 anos de idade corrigida. Esse grupo pôde relacionar alterações no aEEG com desfecho adverso com até 79% de sensibilidade, 72% de valor preditivo positivo e 80% de valor preditivo negativo (WIKSTRÖM et al., 2012). Ainda não está bem determinado o momento ideal para a realização do aEEG, mas um estudo já mostrou maior especificidade quando realizado na segunda semana de vida, com especificidade aumentando de 73% na primeira semana para 95% na segunda semana, enquanto a sensibilidade foi mantida semelhante (87% na primeira semana e 83% na

segunda)(KLEBERMASS et al., 2011). A tabela 4 resume os estudos que avaliaram o desfecho a longo prazo.

5. Considerações finais

O aEEG é um método de monitorização da função cerebral que não é substituto do EEG convencional, mas que possibilita que se tenha uma noção global da atividade elétrica encefálica. Trata-se de uma ferramenta de baixo custo, fácil uso e interpretação, que já tem seu papel bem definido no RN a termo (HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006; SPITZMILLER et al., 2007). O seu uso nas UTI neonatais tem se demonstrado útil na detecção precoce de possíveis injúrias ao sistema nervoso central, alertando para pacientes em risco. No RN prematuro, ainda faltam maiores evidências, porém as já existentes sugerem que seu uso como triagem para hemorragia periventricular e lesões da substância branca pode ser benéfico, inclusive mostrando alterações mais precocemente que outros métodos (CHALAK et al., 2011). O papel do aEEG para avaliação de desenvolvimento neurológico a longo prazo ainda não está totalmente estabelecido. Embora vários estudos indiquem a relação de alterações precoces com pior prognóstico nos primeiros anos de vida, amostras heterogêneas, uso de diferentes parâmetros na classificação dos traçados e avaliações variadas na definição de desfecho adverso são fatores que ainda deixam dúvidas sobre o verdadeiro papel do aEEG como preditor de desfechos negativos no desenvolvimento de prematuros de muito baixo peso (AZZOPARDI, 2015).

O diagnóstico de crises epilépticas neonatais é fundamental em prematuros extremos e de muito baixo peso, porém estudos com aEEG avaliando exclusivamente a sensibilidade do método nessa população ainda não foram realizados. Os estudos realizados até o momento apresentam resultados conflitantes, tornando duvidosa a sua indicação no diagnóstico de

crises neonatais (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015; SHELLHAAS, 2015).

6. Perspectivas futuras

A neonatologia moderna deve cada vez mais oferecer estratégias de neuroproteção, tornando fundamental o diagnóstico precoce de pacientes em risco (JOHNSTON et al., 2011). Novos estudos, com amostras maiores e definições mais homogêneas de classificação e desfecho são necessários para estabelecer definitivamente o papel do aEEG na avaliação de prematuros. Programas de treinamento para *staff* das UTI neonatais são de extrema importância na correta avaliação diagnóstica (AZZOPARDI, 2015). Além disso, a determinação do melhor momento para realizar o registro será muito útil para a programação de seu uso na rotina assistencial. Estudos obtendo os traçados realizados de forma sistemática, semanalmente, poderão avaliar qual o momento em que há os melhores valores preditivos. Apenas um estudo mostrou maiores valores preditivos quando o exame foi realizado na segunda semana, em comparação com a primeira (KLEBERMASS et al., 2011). Estudos exclusivamente com prematuros avaliando crises neonatais também devem ser realizados, tendo em vista a grande incidência de crises epiléticas e dissociação eletroclínica nessa população (JACOBS; SPELBRINK, 2016). Esses estudos devem ser delineados de forma que possam ser avaliados níveis de sensibilidade, especificidade e valores preditivos, quando comparados com o padrão ouro (EEG convencional associado ao vídeo EEG) além de avaliar a concordância entre observadores (BOYLAN et al., 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. AL NAQEEB, N. et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. **Pediatrics**, v. 103, n. 6 Pt 1, p. 1263–71, jun. 1999.
2. AZZOPARDI, D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates.

- Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154–163, 2015.
3. BENAVENTE-FERNÁNDEZ, I. et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 1, p. 85–90, 6 jan. 2015.
 4. BJERRE, I. et al. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 58, p. 997–1002, 1983.
 5. BOWEN, J. R.; PARADISIS, M.; SHAH, D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. **Pediatric Research**, v. 67, n. 5, p. 538–544, maio 2010.
 6. BOYLAN, G. B.; STEVENSON, N. J.; VANHATALO, S. Monitoring neonatal seizures. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 18, n. 4, p. 202–208, 2013.
 7. BURDJALOV, V. F.; BAUMGART, S.; SPITZER, A. R. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. **Pediatrics**, v. 112, n. 4, p. 855–861, 2003.
 8. CHALAK, L. F. et al. Low-Voltage aEEG as Predictor of Intracranial Hemorrhage in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 364–369, maio 2011.
 9. CONNELL, J. et al. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. **Archives of disease in childhood**, v. 62, n. 10, p. 1019–24, out. 1987.
 10. CUI, H. et al. Changes of amplitude integration electroencephalogram (aEEG) in different maturity preterm infant. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 7, p. 1169–1176, 6 jul. 2013.
 11. DAVIS, A.; BERGER, V.; CHOCK, V. Perinatal Neuroprotection for Extremely Preterm Infants. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 290–296, 22 jan. 2016.
 12. DAVIS, A. S. et al. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 5, p. 373–378, 4 maio 2015.
 13. EL-DIB, M. et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates. **Pediatric Neurology**, v. 41, n. 5, p. 315–326, nov. 2009.
 14. FRENKEL, N. et al. Neonatal seizure recognition--comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 6, p. 1091–7, jun. 2011.
 15. HASSANEIN, S. M. A. et al. Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 17, p. 2090–2095, 22 nov. 2015.
 16. HAYASHI-KURAHASHI, N. et al. EEG for Predicting Early Neurodevelopment in Preterm Infants: An Observational Cohort Study. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e891–e897, 2012.
 17. HELLSTRO M-WESTAS, L. et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. **NeoReviews**, v. 7, n. 2, p. e76–e87, 1 fev. 2006.

18. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. **Neuropediatrics**, v. 32, n. 6, p. 319–24, dez. 2001.
19. HELLSTRÖM-WESTAS, L. Continuous Electroencephalography Monitoring of the Preterm Infant. **Clinics in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 633–647, set. 2006.
20. HELLSTROM-WESTAS, L.; ROSEN, I. Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 503–511, 2006.
21. HELLSTRÖM-WESTAS, L.; ROSÉN, I.; SVENNINGSSEN, N. W. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 72, n. 1, p. F34–F38, 1995.
22. HINTZ, S. R. et al. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 135, n. 1, p. e32–e42, 1 jan. 2015.
23. JACOBS, J.; SPELBRINK, E. M. Seizures in Preterm Infants. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 5, p. 382–393, out. 2016.
24. JOHNSTON, M. V et al. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 4, p. 372–382, abr. 2011.
25. KIDOKORO, H. et al. Absent Cyclicity on aEEG within the First 24 h is Associated with Brain Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 41, n. 6, p. 241–245, 28 dez. 2010.
26. KLEBERMASS, K. et al. Amplitude-integrated electroencephalography pattern predicts further outcome in preterm infants. **Pediatric research**, v. 70, n. 1, p. 102–108, 2011.
27. MAYNARD, D.; PRIOR, P. F.; SCOTT, D. F. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. **British medical journal**, v. 4, n. 5682, p. 545–546, 1969.
28. MENT, L. R. et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1726–38, 25 jun. 2002.
29. NATALUCCI, G. et al. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated eeg in the preterm infant with brain lesions. **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 134–140, 2013.
30. OLISCHAR, M. et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. **Pediatrics**, v. 113, n. 1 Pt 1, p. e61–6, jan. 2004.
31. OLISCHAR, M. et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.
32. OSREDKAR, D. et al. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 327–32, fev. 2005.
33. PRIOR, P. F. et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device

- for continuous recording of electrical activity of brain. **British medical journal**, v. 2, n. 5764, p. 736–738, 1971.
34. RAKSHASBHUVANKAR, A. et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review. **Seizure**, v. 33, p. 90–98, 2015.
 35. RENNIE, J. M. et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 89, n. 1, p. F37-40, jan. 2004.
 36. SCHLAPBACH, L. J. et al. Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. **PEDIATRICS**, v. 128, n. 2, p. e348–e357, 1 ago. 2011.
 37. SHAH, D. K. et al. Electrographic Seizures in Preterm Infants During the First Week of Life Are Associated With Cerebral Injury. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
 38. SHAH, N. A.; WUSTHOFF, C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, v. 100, n. 2, p. 75–81, 2014.
 39. SHELLHAAS, R. A. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, p. 149–153, 2015.
 40. SHELLHAAS, R. A.; CLANCY, R. R. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2156–2161, 2007.
 41. SISMAN, J.; CAMPBELL, D. E.; BRION, L. P. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**, v. 25, n. 6, p. 391–396, 2005.
 42. SONG, J. et al. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 45, n. 5, p. 314–320, 2014.
 43. SONG, J. et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. **Sci Rep**, v. 5, n. August, p. 13810, 2015.
 44. SOUBASI, V. et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. **Early Human Development**, v. 85, n. 12, p. 761–765, dez. 2009.
 45. SOUBASI, V. et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 6, p. 625–630, 2012.
 46. SPITZMILLER, R. E. et al. Amplitude-Integrated EEG Is Useful in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 9, p. 1069–1078, 1 set. 2007.
 47. SUPCUN, S. et al. Caffeine Increases Cerebral Cortical Activity in Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 490–491, mar. 2010.

48. TER HORST, H. J. et al. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. **Pediatric research**, v. 55, n. 6, p. 1026–33, jun. 2004.
49. TER HORST, H. J. et al. The prognostic value of amplitude integrated EEG in neonatal sepsis and/or meningitis. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 99, n. 2, p. 194–200, fev. 2010.
50. TOET, M. C. et al. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 81, n. 1, p. F19-23, jul. 1999.
51. VESOULIS, Z. A et al. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 6, p. 428–433, 18 jun. 2015.
52. VOLPE, J. J. **Neurology of the Newborn**. 5th. ed. London: Elsevier Health Sciences, 2008.
53. VOLPE, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 110–124, jan. 2009.
54. WIKSTRÖM, S. et al. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF- α and brain injury in very preterm infants. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 7, p. 915–919, jul. 2008.
55. WIKSTRÖM, S. et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 101, n. 7, p. 719–726, 2012.
56. ZHANG, D. et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. e1280–e1287, 2011.

Tabela 1. Características normais do aEEG em prematuros conforme a idade gestacional

Idade gestacional ou pós-concepcional	Padrão dominante na atividade de base	Ciclo sono-vigília
24 a 25 semanas	Descontínua	Iminente/imaturo
26 a 27 semanas	Descontínua	Iminente/imaturo
28 a 29 semanas	Descontínua/ (Contínua)	Iminente/imaturo
30 a 31 semanas	Contínua/ (Descontínua)	Desenvolvido
32 a 33 semanas	Contínua/ Descontínua em sono calmo	Desenvolvido

Fonte: (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006)

Tabela 2. Classificação da atividade de base do aEEG.

Padrão	Amplitude mínima	Amplitude máxima	Interpretação
Contínuo	>5 μV	de 10 a 25 μV	normal
Descontínuo	<5 μV	> 10 μV	normal até 31 semanas e anormal a partir de 31 semanas (alteração moderada)
Padrões Patológicos			
Surto-supressão	0 a 2 μV	> 25 μV	anormal (alteração moderada)
Baixa voltagem	<5 μV	<10 μV	anormal (alteração grave)
Inativo	<5 μV	< 5 μV	anormal (alteração grave)

Fonte: adaptado de (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006)

Tabela 3. Principais estudos que avaliaram relação do aEEG precoce com desfecho neonatal.

Estudo	Pacientes (n)	Momento registro aEEG	Desfecho Avaliado	Conclusão dos Autores
Olishar et al, 2007	Prematuros com HPIV < 30 semanas (56)	Seriados durante as primeiras duas semanas	Hemorragia periventricular (US)	Associação com aumento da descontinuidade, diminuição da ciclicidade e crises epilépticas
Bowen et al, 2010	Prematuros <29 semanas (65)	Nas primeiras 48 horas de vida	Hemorragia periventricular (US) e óbito	Diminuição da continuidade e ausência de ciclo sono vigília associados a pior desfecho
Chalak et al, 2011	Prematuros em VM <1000g (30)	Nas primeiras 48 horas de vida, durante surfactante	Hemorragia periventricular (US)	Padrão surto-supressão possui valor preditivo positivo de 100%
Soubasi et al, 2012	Prematuros <32 semanas (115)	Nas primeiras 72 horas de vida	Hemorragia periventricular e leucomalácia (US)	Traçados patológicos ou descontínuos de baixa voltagem estão associados a pior desfecho
Natalucci et al, 2013	Prematuros < 31 semanas (104)	Nas primeiras 84 horas de vida	Hemorragia periventricular e leucomalácia (US)	Atraso na ciclicidade associada a pior desfecho
Song et al, 2014	Prematuros <32 semanas (63)	Nas primeiras 72 horas de vida	Lesões de substância branca (US)	aEEG alterado associado a pior desfecho
Benavente-Fernandez et al, 2015	Prematuros <1500g	Nas primeiras 72 horas de vida	Hemorragia periventricular (US) ou óbito	Traçados de baixa voltagem e ausência de ciclo sono-vigília estão associados a pior desfecho

US= ultrassonografia

Tabela 4. Estudos que avaliaram a relação do aEEG com o desfecho a longo prazo

Estudo	Pacientes (n)	Momento registro aEEG	Desfecho Avaliado	Conclusão dos Autores
Hellström-Westas et al, 2001	Prematuros <33 semanas, com hemorragias grau 3 ou 4 (63)	Na primeira semana de vida	Óbito ou desfecho pela classificação de Scheffzek	aEEG nos primeiros dias de vida por ser preditivo de desfecho em prematuros com hemorragia
Wikström et al, 2008	Prematuros < 28 semanas (16)	Nas primeiras 72 horas de vida	Desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida por escala Bayley	Alterações no aEEG estão associadas a pior desfecho
Kidokoro et al, 2010	Prematuros <32 semanas (12)	Entre 12 e 24 horas de vida	Desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida por questionário de Tumori-Inage's	Ausência de ciclo sono-vigília relacionada com pior desfecho
Klebermass et al, 2011	Prematuros <30 semanas (143)	Nas primeiras 2 semanas	Desenvolvimento aos 3 anos de idade corrigida por escala Bayley	aEEG apresenta bom valor preditivo para desfecho aos 3 anos
Wikström et al, 2012	Prematuros <30 semanas (49)	Seriados, durante as primeiras 72 horas de vida	Desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida por escala Bayley	Desfecho pode ser previsto com até 80% de acurácia
Song et al, 2015	Prematuros <32 semanas (139)	Nas primeiras 72 horas de vida	Desenvolvimento aos 2 anos de idade corrigida por escala Bayley ou óbito	Alterações severas no aEEG se relacionaram com pior desfecho

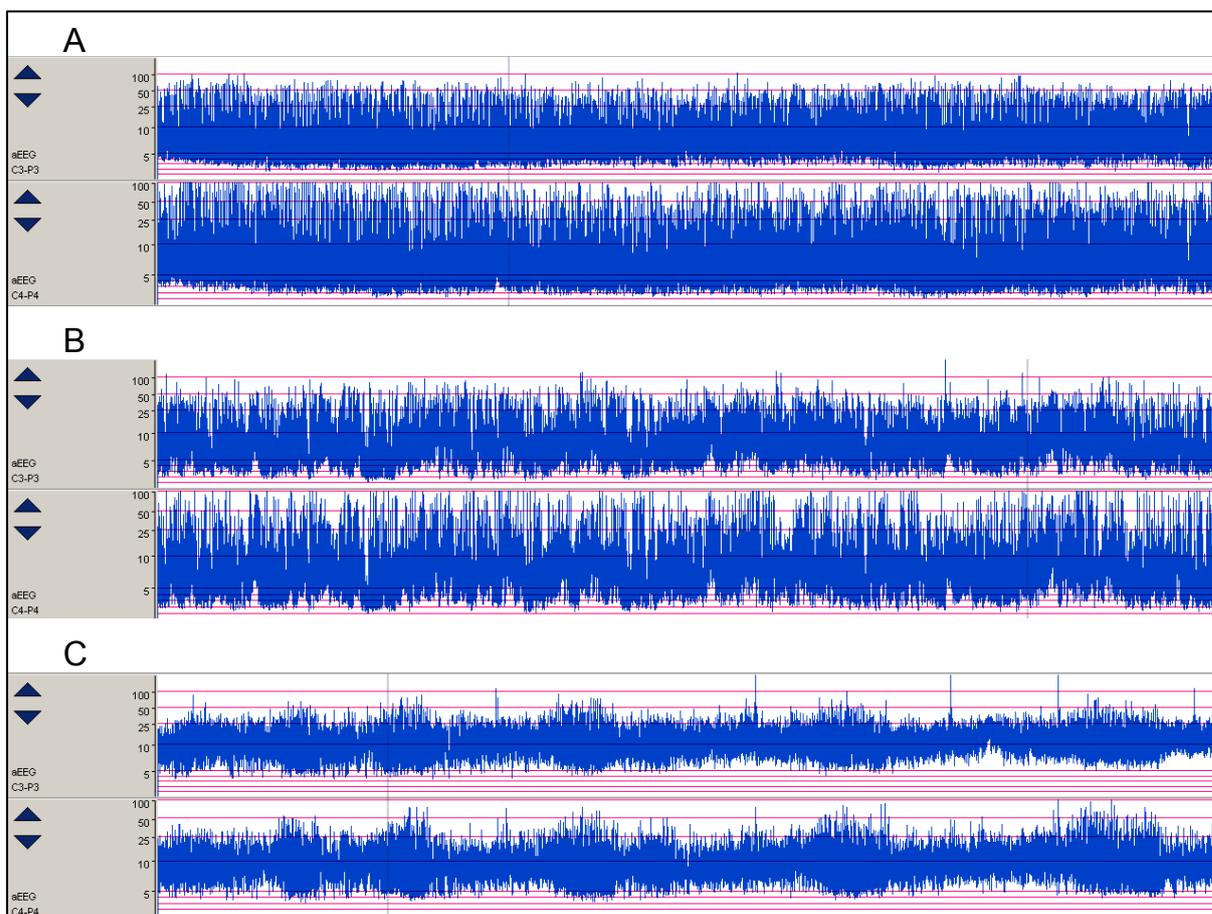


Figura 1: Amadurecimento da atividade de base. A= traçado descontínuo, ciclo sono-vigília imaturo (27 semanas), B= traçado descontínuo, ciclo sono-vigília em desenvolvimento (29 semanas), C= traçado contínuo, ciclo sono vigília desenvolvido (31 semanas).

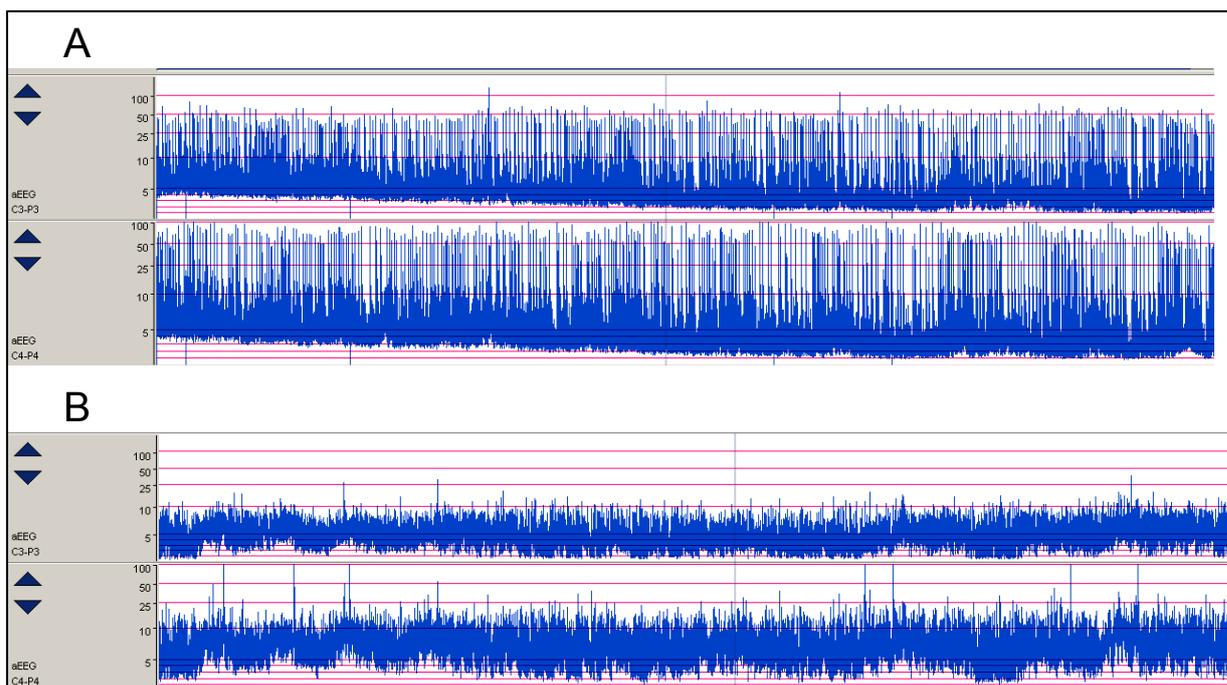


Figura 2: Traçados patológicos. A= surto-supressão, B= baixa voltagem.

9. ARTIGO 2 (INGLÊS)**THE ROLE OF AMPLITUDE INTEGRATED ELECTROENCEPHALOGRAPH IN
VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS: A LITERATURE REVIEW**

Luiza V. S. Magalhães¹, Maria Isabel B. Winckler², José Augusto Bragatti³,

Renato S. Procianoy^{1,4}, Rita de Cássia S. Silveira^{1,4}

1. Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
2. Neuropediatrics Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil
3. Neurology Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil
4. Neonatology Section, HCPA, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Neurological sequelae are common in very low birth weight preterm infants. The prevention of brain injury and development of neuroprotective strategies have been the main objectives of modern neonatal neurology. Amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) is a continuous brain monitoring method that can aid in early diagnosis and detect patients who are at risk. While its role in the assessment of full-term newborn infants is already well established, there are still doubts about its use in preterm infants. The objective of this review was to describe the main recommendations for the use of aEEG in very low birth weight preterm infants and its accuracy in assessing the prognosis and detecting epileptic seizures in this population.

INTRODUCTION

Advances in neonatal intensive care over the last few decades have led to an increase in the survival rate of very low birth weight infants. However, neurological sequelae remain common in these patients. The prevention of brain injury and development of neuroprotective strategies have been the main objectives of modern neonatal neurology and, for both strategies, early neurological diagnosis is extremely important in this group of patients (DAVIS; BERGER; CHOCK, 2016; JOHNSTON et al., 2011; VOLPE, 2009).

Continuous brain monitoring may aid in the early identification of patients who are at risk, and thus contribute to the prevention of neurological damage (CHALAK et al., 2011). Conventional electroencephalographic (EEG) recording has traditionally been used intermittently in neonatal intensive care units (NICUs) to assess the brain function of newborn infants. Recent studies show a good predictive value for the outcome of these patients and

high sensitivity for the detection of epileptic seizures when this method is used (HAYASHI-KURAHASHI et al., 2012; SHELLHAAS, 2015). However, the prolonged use of EEG has limitations in the NICU because it needs an appropriate environment, free from interference, which makes it difficult to perform when the patient is in a serious condition. In addition, the method requires the use of a large number of electrodes, well trained technicians to perform it, and experienced electroencephalographers to interpret the recorded trace (EL-DIB et al., 2009).

Prior and Maynard created the cerebral function monitor in the 1960s, initially for use in adults under intensive care, and from the late 1970s onwards it has been used in neonatal units (MAYNARD et al., 1969; PRIOR et al., 1971). With the development of new technologies, especially with the incorporation of digital analysis into this method, this tool has been increasingly used for assistance and research purposes in NICUs. The most recent form of innovation in neurophysiology in terms of monitoring newborn brain function is the amplitude integrated electroencephalogram (aEEG), which is a method of continuous brain monitoring based on the filtration and compression of the EEG signal picked up on the scalp, allowing for easy identification and evaluation of specific patterns (AZZOPARDI, 2015; CUI et al., 2013). While in conventional EEG at least 21 electrodes are used, and montages adapted to the newborn can be used, in the aEEG two or four electrodes are used for carrying out recordings in one or two channels, respectively. When only one channel is chosen a pair of parietal electrodes (P3 → P4) is usually allocated to this channel. More recently the use of two channels was introduced, that being a channel for each cerebral hemisphere, to evaluate the signal captured in each centroparietal region (C3 → P3, C4 → P4). An advantage of using four electrodes is an increase in the sensitivity of the method, allowing for the evaluation of inter-hemispheric asymmetries and a greater probability of detecting epileptic seizure activity (SHAH; WUSTHOFF, 2014).

The objective of this review is to describe the main recommendations for the use of aEEG in very low birth weight preterm infants, and its accuracy in assessing prognosis and detecting epileptic seizures in this population.

METHODS

We selected articles on the subject from PubMed and Medline searches using the following key words: "electroencephalography" (MeSH), "aEEG", "premature infant" (MeSH), "very low birth weight infant", "outcome", and "seizures" (MeSH). Only articles in the English language were evaluated, and original articles and reviews were included.

aEEG in term newborn infants

The aEEG is used in NICUs, mainly in the monitoring of term and late-premature newborn infants who present with neonatal encephalopathy secondary to perinatal asphyxia, cerebral vascular accidents, neuronal metabolic disorders and meningitis, and in those who undergo hypothermia protocols. Most clinical studies are focused on this population (AZZOPARDI, 2015; SPITZMILLER et al., 2007). Changes in baseline activity are observed in both milder cases (increased discontinuity of the tracing) and in more severe cases (burst-suppression, very low voltage or flat traces) (AL NAQEEB et al., 1999; HELLSTRÖM-WESTAS et al., 1995). Its prognostic role in these cases is already well established, with several studies proving the accuracy of recordings made a few hours after birth (AL NAQEEB et al., 1999; BJERRE et al., 1983; HELLSTRÖM-WESTAS et al., 1995; OSREDKAR et al., 2005; TER HORST et al., 2004; TOET et al., 1999).

Another important use of aEEG is in the detection of neonatal epileptic seizures. The method is relatively low cost, easy to use, adaptable to bedside use, and is easy to interpret in relation to the EEG. However, its use as an isolated tool in the diagnosis of neonatal seizures is not recommended. A recent systematic review concluded that aEEG has relatively low and very variable sensitivity (25-85%) for the detection of neonatal seizures (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). It is known that aEEG has little capacity to detect seizure activity of shorter duration and lower voltage, besides having less accuracy for more localized seizures due to the limitation in the number of electrodes. Therefore, conventional EEG associated with video is still considered the gold standard for the evaluation of neonatal seizures (BOYLAN; STEVENSON; VANHATALO, 2013; SHELLHAAS, 2015; SHELLHAAS; CLANCY, 2007).

aEEG in preterm newborn infants

Compared to the number of studies in term infants, studies in preterm infants are still scarce. Although very low birth weight preterm infants are more vulnerable to manipulation, one study demonstrated the safety of using aEEG in this population, with a low incidence (6%) of adverse events (skin burning, accidental hair removal, hypothermia, and desaturation), which were all self-limited and reverted back to a normal state in less than 24 hours (DAVIS et al., 2015).

Normal aEEG in preterm newborn infants

The normal background activity of conventional EEG in extreme and very low birth weight infants is discontinuous (the so-called *trace discontinu*), characterized by periods of

high-voltage activity (bursts) interspersed by periods of low amplitude (interburst intervals; IBIs). As the brain matures, IBIs becomes progressively shorter and the bursts are longer, which makes the trace progressively more continuous (HELLSTRÖM-WESTAS, 2006). This intense and constant maturation of the developing brain is also reflected in the aEEG, which shows greater discontinuity and higher voltage in extreme preterm infants, becoming less discontinuous over time until reaching a continuous pattern around the 30th week of gestational age (table 1, figure 1).

There seems to be a difference in brain maturation when the infant is born prematurely, which is accelerated by extrauterine life (KLEBERMASS et al., 2011; SISMAN et al., 2005; SOUBASI et al., 2009) and by stimulant drugs such as caffeine (HASSANEIN et al., 2015; SUPCUN et al., 2010). However, it is not yet known whether this acceleration of brain maturation has any long-term implications.

Abnormal aEEG in preterm infants

In addition to immature patterns, frankly pathological tracings should also be recognized in preterm infants. Burst suppression and low voltage patterns (Figure 2) may be present in pathological situations and have been found to be associated with poorer prognosis in several studies, which will be described in the following section (CHALAK et al., 2011; SONG et al., 2015; SOUBASI et al., 2012).

Epileptic seizures are more difficult to detect in the aEEG of preterm infants due to the similarity between seizure activity and the background in this age group, which presents as greater voltage and discontinuity, however, the sensitivity of aEEG to detect seizures in premature infants has not been evaluated (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015). In this sense, experience of carrying out evaluations seems to be fundamental, since in one study

aEEG did not detect up to 50% of the seizures when evaluated by non-specialists (RENNIE et al., 2004), while in another study aEEG showed high sensitivity and specificity when evaluated by experts (FRENKEL et al., 2011).

Classification of aEEG

Well-defined normal aEEG values are important in identifying immaturity or dysfunction in preterm infants. However, there is still no consensus on this. Different parameters are used heterogeneously in studies of this group. In 2003, a score based on a quantitative and qualitative visual analysis of the traces of 30 patients was published, which was based on the following parameters: continuity, cyclicity, minimum amplitude and bandwidth. The score reached determines the degree of maturity between 24 and 37 weeks of gestational age (BURDJALOV et al., 2003).

In 2004, another study with parameters only for preterm infants was published based on a sample of 75 newborns born between 23 and 29 weeks of gestational age, with emphasis on increasing continuity in function of gestational age (OLISCHAR et al., 2004).

One group defined normal values for each gestational age of 24-38 weeks in 2006, based on a series of studies begun in the 1980s, which is the most frequently used classification (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006).

A new classification was published in 2011, based on a large sample that evaluated newborn infants between 30 and 55 weeks of conceptional age, taking into account the variation of the lower and upper margins, with a good concordance between observers (ZHANG et al., 2011).

Finally, a study with reference values for preterm infants of up to 30 weeks of gestational age, based on quantitative trait analyzes of 18 preterm infants with normal

development at seven years, was published in 2015 confirming the tendency to increase continuity, cyclicity and reduce bursts with the increase in gestational age (VESOULIS et al., 2015).

In general, the concordance between these parameters is that there is predominantly discontinuous background on the aEEG in extreme preterm infants, which suffer an increase in continuity as gestational age increases until around 30-31 weeks. A similar effect occurs with the sleep wake cycle, which already shows some variation in infants at 24 weeks, being evident between 29-30 weeks (table 2).

aEEG and outcome in preterm infants

Assessment of prognosis depends on a number of factors, including clinical assessment, neuroimaging, and neurophysiology. Early clinical evaluation may be impaired in premature infants, as they are often critically ill and require minimal handling. Neuroimaging is usually evaluated by serial transfontanellar ultrasound for periventricular hemorrhage and white matter lesions, and magnetic resonance imaging (MENT et al., 2002). Both methods have good prognostic value, however the former is examiner-dependent and the second is less widely used because of its high cost as well as transportation difficulties and sedation in this age group (HINTZ et al., 2015). The aEEG has demonstrated its potential to be used as an important screening tool, both in the evaluation of short-term (during the neonatal period) and long-term (SONG et al., 2015) outcomes.

aEEG and short term outcome

Some groups have studied the relationship between early aEEG with neonatal outcome (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015; BOWEN et al., 2010; CHALAK et al., 2011; NATALUCCI et al., 2013; OLISCHAR et al., 2007; SONG et al., 2014; SOUBASI et al., 2012). The aEEG classifications and outcomes used are heterogeneous, however, the presence of periventricular hemorrhages and white matter lesions (leukomalacia) are more frequently evaluated, due to their relevance for this population since both grade 3 and 4 hemorrhages and leukomalacia are associated with poorer long-term outcomes (VOLPE, 2009). Most periventricular hemorrhages occur in the first three days after birth (INDER; VOLPE, 2000; VOLPE, 2008). Some researchers have noted that suppression of background is sometimes observed before alterations in brain ultrasonography (BOWEN et al., 2010; CONNELL et al., 1987). The main electrographic findings related to poorer neonatal outcome in the existing studies include amplitude suppression, increased discontinuity, and decreased or no cyclicity (table 3).

aEEG and periventricular hemorrhage

The relationship between early aEEG and the subsequent development of periventricular hemorrhage detected by transfontanelar ultrasonography has been studied by some groups. Olishar et al followed 36 preterm infants, less than 30 weeks of gestational age, with a diagnosis of periventricular hemorrhage, grades 1 to 4, and related this to aEEG findings during the first weeks of life. They concluded that major hemorrhages (grades 3 and 4) were associated with more discontinuous patterns, less developed sleep-wake cycles and a higher incidence of electrographic seizures (OLISCHAR et al., 2007). Another group followed 65 preterm infants, with a gestational age less than 29 weeks and who had their aEEG registered in the first 48 hours of life, and showed that quantitative analysis detected

patients with grade 3 and 4 hemorrhages with 83% sensitivity (BOWEN et al., 2010). Chalak et al evaluated 30 preterm infants under 1000 g who were on mechanical ventilation and had aEEG performed during surfactant administration. They concluded that the burst-suppression pattern has a positive predictive value of 100% for grade 3 and 4 periventricular hemorrhages in this population (CHALAK et al., 2011). A fourth study, the most recent publication using the largest sample size, evaluated aEEG in 92 very low birth weight infants in the first 72 hours of life. They also related low voltage and absence of cyclicity to severe hemorrhages (BENAVENTE-FERNÁNDEZ et al., 2015).

aEEG and leukomalacia

Two studies evaluated the relationship between changes in aEEG and periventricular hemorrhages and leukomalacia. Soubasi et al evaluated 115 very low birth weight preterm infants and observed more discontinuous tracings in patients with leukomalacia, however, there was no record of pathological traces (SOUBASI et al., 2012). Natalucci et al evaluated 104 preterm infants who were less than 31 weeks of conceptional age and reported a delay in cyclicity with a higher incidence of leukomalacia (NATALUCCI et al., 2013). Song et al evaluated only the development of white matter lesions detected by ultrasonography and related this finding to more discontinuous tracings (SONG et al., 2014). As for the presence of epileptic seizures, one study showed an association between seizures detected in early aEEG and the subsequent development of white matter lesions on magnetic resonance imaging (SHAH et al., 2010). We can state that the white lesion outcome is less studied and described in scientific publications than periventricular hemorrhage.

aEEG and long term outcome

Neurodevelopment in the first years of life in preterm infants is always a challenge for researchers because there are numerous confounding factors that may influence the diagnosis of developmental delay, such as bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and sepsis (SCHLAPBACH et al., 2011). Some groups have evaluated the relationship between aEEG findings with neurological disabilities (HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2001; KIDOKORO et al., 2010; KLEBERMASS et al., 2011; SONG et al., 2015b; WIKSTRÖM et al., 2008, 2012). The main electrographic changes related to long-term outcome are similar to those previously described for periventricular hemorrhage and leukomalacia, i.e., an increase in discontinuity, a decrease in amplitude, absence of development of the sleep wake cycle and epileptic seizures (table 4).

Some studies have calculated the sensitivity of early aEEG to adverse neurological outcome. One group followed 49 preterm infants, who were less than 30 weeks of gestational age and had aEEG recorded during the first 72 hours of life, with developmental evaluation using the Bayley scale at two years of corrected age. This group was able to correlate changes in aEEG with an adverse outcome with up to 79% sensitivity, 72% positive predictive value and 80% negative predictive value (WIKSTRÖM et al., 2012). The optimal time to perform aEEG has not yet been well established, however, one study showed greater specificity when it was performed in the second week of life, with specificity increasing from 73% in the first week to 95% in the second week, while sensitivity was maintained (87% in the first week and 83% in the second week) (KLEBERMASS et al., 2011).

Final considerations

AEEG is a method of monitoring brain function that is not a substitute for conventional EEG but allows for a global observation of brain electrical activity. It is a low-cost, easy-to-use and interpret tool, which already has a well-defined role in full term newborn infants (HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006; SPITZMILLER et al., 2007). Its use in NICUs has been shown to be useful in the early detection of possible brain injuries, drawing attention to patients at risk. In preterm newborn infants, there is still a lack of evidence but existing reports suggest that its use as a screening tool for periventricular hemorrhage and white matter lesions may be beneficial, and may even show changes earlier than other methods (CHALAK et al., 2011). The role of aEEG in long-term neurodevelopmental assessment is not yet fully established. While several studies indicate the relationship between early changes with poorer prognosis in the initial years of life, heterogeneous samples, use of different parameters in the classification of tracings, and varied evaluations in the definition of adverse outcomes are factors that still leave doubts about the true role of aEEG as predictor of negative outcomes in the development of very low birth weight preterm infants (AZZOPARDI, 2015).

The diagnosis of neonatal epileptic seizures is essential in extreme and very low birth weight infants, however, studies using aEEG exclusively have not yet assessed the sensitivity of the method in this population. The studies conducted to date have yielded conflicting results, making it doubtful whether they are indicated in the diagnosis of neonatal seizures (RAKSHASBHUVANKAR et al., 2015; SHELLHAAS, 2015).

Future directions

Modern neonatology should increasingly offer neuroprotection strategies, making early diagnosis of at-risk patients critical (JOHNSTON et al., 2011). Further studies with

larger samples and more homogenous definitions of classification and outcome are needed to definitively establish the role of aEEG in the evaluation of preterm infants. Training programs for NICU staff are of extreme importance for correct diagnostic evaluations (AZZOPARDI, 2015). In addition, determining the best time to perform the aEEG will be very useful for the scheduling of its use in the care routine. Studies obtaining the tracings systematically, weekly, can evaluate when the best predictive values are available. Only one study showed higher predictive values when the test was performed in the second week of life, compared to the first (KLEBERMASS et al., 2011). Studies exclusively using preterm infants to evaluate neonatal seizures should also be performed, considering the high incidence of epileptic seizures and electroclinical dissociation in this population (JACOBS; SPELBRINK, 2016). These studies should be designed so that levels of sensitivity, specificity and predictive values can be assessed when compared to the gold standard conventional EEG associated with video, and to evaluate the agreement between observers (BOYLAN et al., 2013).

References

1. AL NAQEEB, N. et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. **Pediatrics**, v. 103, n. 6 Pt 1, p. 1263–71, jun. 1999.
2. AZZOPARDI, D. Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154–163, 2015.
3. BENAVENTE-FERNÁNDEZ, I. et al. Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 1, p. 85–90, 6 jan. 2015.
4. BJERRE, I. et al. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 58, p. 997–1002, 1983.
5. BOWEN, J. R.; PARADISIS, M.; SHAH, D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. **Pediatric Research**, v. 67, n. 5, p. 538–544, maio 2010.
6. BOYLAN, G. B.; STEVENSON, N. J.; VANHATALO, S. Monitoring neonatal seizures. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 18, n. 4, p. 202–208, 2013.
7. BURDJALOV, V. F.; BAUMGART, S.; SPITZER, A. R. Cerebral function

- monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. **Pediatrics**, v. 112, n. 4, p. 855–861, 2003.
8. CHALAK, L. F. et al. Low-Voltage aEEG as Predictor of Intracranial Hemorrhage in Preterm Infants. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 364–369, maio 2011.
 9. CONNELL, J. et al. Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia. **Archives of disease in childhood**, v. 62, n. 10, p. 1019–24, out. 1987.
 10. CUI, H. et al. Changes of amplitude integration electroencephalogram (aEEG) in different maturity preterm infant. **Child's Nervous System**, v. 29, n. 7, p. 1169–1176, 6 jul. 2013.
 11. DAVIS, A.; BERGER, V.; CHOCK, V. Perinatal Neuroprotection for Extremely Preterm Infants. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 290–296, 22 jan. 2016.
 12. DAVIS, A. S. et al. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 5, p. 373–378, 4 maio 2015.
 13. EL-DIB, M. et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates. **Pediatric Neurology**, v. 41, n. 5, p. 315–326, nov. 2009.
 14. FRENKEL, N. et al. Neonatal seizure recognition--comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 6, p. 1091–7, jun. 2011.
 15. HASSANEIN, S. M. A. et al. Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 17, p. 2090–2095, 22 nov. 2015.
 16. HAYASHI-KURAHASHI, N. et al. EEG for Predicting Early Neurodevelopment in Preterm Infants: An Observational Cohort Study. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e891–e897, 2012.
 17. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. **NeoReviews**, v. 7, n. 2, p. e76–e87, 1 fev. 2006.
 18. HELLSTRÖM-WESTAS, L. et al. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. **Neuropediatrics**, v. 32, n. 6, p. 319–24, dez. 2001.
 19. HELLSTRÖM-WESTAS, L. Continuous Electroencephalography Monitoring of the Preterm Infant. **Clinics in Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 633–647, set. 2006.
 20. HELLSTRÖM-WESTAS, L.; ROSEN, I. Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 503–511, 2006.
 21. HELLSTRÖM-WESTAS, L.; ROSEN, I.; SVENNINGSSEN, N. W. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 72, n. 1, p. F34-8, jan. 1995.
 22. HINTZ, S. R. et al. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 135, n. 1, p. e32–e42, 1 jan. 2015.

23. INDER, T. E.; VOLPE, J. J. Mechanisms of perinatal brain injury. **Seminars in Neonatology**, v. 5, n. 1, p. 3–16, fev. 2000.
24. JACOBS, J.; SPELBRINK, E. M. Seizures in Preterm Infants. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 33, n. 5, p. 382–393, out. 2016.
25. JOHNSTON, M. V et al. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 4, p. 372–382, abr. 2011.
26. KIDOKORO, H. et al. Absent Cyclicity on aEEG within the First 24 h is Associated with Brain Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 41, n. 6, p. 241–245, 28 dez. 2010.
27. KLEBERMASS, K. et al. Amplitude-integrated electroencephalography pattern predicts further outcome in preterm infants. **Pediatric research**, v. 70, n. 1, p. 102–108, 2011.
28. MAYNARD, D.; PRIOR, P. F.; SCOTT, D. F. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. **British medical journal**, v. 4, n. 5682, p. 545–546, 1969.
29. MENT, L. R. et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1726–38, 25 jun. 2002.
30. NATALUCCI, G. et al. Delayed cyclic activity development on early amplitude-integrated eeg in the preterm infant with brain lesions. **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 134–140, 2013.
31. OLISCHAR, M. et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. **Pediatrics**, v. 113, n. 1 Pt 1, p. e61–6, jan. 2004.
32. OLISCHAR, M. et al. Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterms younger than 30 weeks gestational age with peri-/intraventricular haemorrhage. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.
33. OSREDKAR, D. et al. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 327–32, fev. 2005.
34. PRIOR, P. F. et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. **British medical journal**, v. 2, n. 5764, p. 736–738, 1971.
35. RAKSHASBHUVANKAR, A. et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: A systematic review. **Seizure**, v. 33, p. 90–98, 2015.
36. RENNIE, J. M. et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 89, n. 1, p. F37–40, jan. 2004.
37. SCHLAPBACH, L. J. et al. Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. **PEDIATRICS**, v. 128, n. 2, p. e348–e357, 1 ago. 2011.
38. SHAH, D. K. et al. Electrographic Seizures in Preterm Infants During the First Week

- of Life Are Associated With Cerebral Injury. **Pediatric Research**, v. 67, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
39. SHAH, N. A.; WUSTHOFF, C. J. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, v. 100, n. 2, p. 75–81, 2014.
 40. SHELLHAAS, R. A. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, p. 149–153, 2015.
 41. SHELLHAAS, R. A.; CLANCY, R. R. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 10, p. 2156–2161, 2007.
 42. SISMAN, J.; CAMPBELL, D. E.; BRION, L. P. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. **Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association**, v. 25, n. 6, p. 391–396, 2005.
 43. SONG, J. et al. Predictive Value of Early Amplitude-Integrated Electroencephalography for Later Diagnosed Cerebral White Matter Damage in Preterm Infants. **Neuropediatrics**, v. 45, n. 5, p. 314–320, 2014.
 44. SONG, J. et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. **Scientific reports**, v. 5, p. 13810, 2015.
 45. SOUBASI, V. et al. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. **Early Human Development**, v. 85, n. 12, p. 761–765, dez. 2009.
 46. SOUBASI, V. et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 16, n. 6, p. 625–630, 2012.
 47. SPITZMILLER, R. E. et al. Amplitude-Integrated EEG Is Useful in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 9, p. 1069–1078, 1 set. 2007.
 48. SUPCUN, S. et al. Caffeine Increases Cerebral Cortical Activity in Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 490–491, mar. 2010.
 49. TER HORST, H. J. et al. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. **Pediatric research**, v. 55, n. 6, p. 1026–33, jun. 2004.
 50. TOET, M. C. et al. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, v. 81, n. 1, p. F19-23, jul. 1999.
 51. VESOULIS, Z. A et al. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 6, p. 428–433, 18 jun. 2015.
 52. VOLPE, J. J. **Neurology of the Newborn**. 5th. ed. London: Elsevier Health Sciences, 2008.
 53. VOLPE, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and

- developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 110–124, jan. 2009.
54. WIKSTRÖM, S. et al. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF- α and brain injury in very preterm infants. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 7, p. 915–919, jul. 2008.
55. WIKSTRÖM, S. et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 101, n. 7, p. 719–726, 2012.
56. ZHANG, D. et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. e1280–e1287, 2011.

Table 1. Normal characteristics of the aEEG in very low birth weight preterm infants (according to HELLSTRÖM-WESTAS; ROSEN, 2006)

Gestational age	Dominant pattern	Sleep Wake cycle
24 - 25 weeks	Discontinuous	Imminent/Immature
26 - 27 weeks	Discontinuous	Imminent/Immature
28 - 29 weeks	Discontinuous / (Continuous)	Imminent/Immature
30 - 31 weeks	Continuous / (Discontinuous)	Developed
32 - 33 weeks	Continuous / Discontinuous during calm sleep	Developed

Table 2. Classification of background on aEEG (adapted from HELLSTRÖM-WESTAS et al., 2006)

Pattern	Minimum Amplitude	Maximum Amplitude	Interpretation
Continuous	$>5 \mu\text{V}$	$10 - 25 \mu\text{V}$	normal
Discontinuous	$<5 \mu\text{V}$	$> 10 \mu\text{V}$	normal until 31 weeks abnormal from 31 weeks
Pathological patterns			
Burst suppression	$0 \text{ a } 2 \mu\text{V}$	$> 25 \mu\text{V}$	abnormal
Low voltage	$<5 \mu\text{V}$	$<10 \mu\text{V}$	abnormal
Inactive or flat	$<5 \mu\text{V}$	$< 5 \mu\text{V}$	abnormal

Table 3. Main trials evaluating aEEG and neonatal outcome

Group	Patients (n)	Moment of aEEG	Outcome	Authors conclusions
Olishar et al, 2007	Preterm infants <30 weeks (56)	First two weeks	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 (US)	Association with increased discontinuity, decreased cyclicality and epileptic seizures
Bowen et al, 2010	Preterm infants <29 weeks (65)	First 48 hours	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 (US) and death	Association with increased discontinuity, decreased cyclicality
Chalak et al, 2011	Preterm infants in MV <1000g (30)	First 48 hours	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 (US)	Burst suppression has 100% positive predictive value
Soubasi et al, 2012	Preterm infants <32 weeks (115)	First 72 hours	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 and leukomalacia (US)	Pathological or discontinuous of low voltage patterns are associated with poorer outcome
Natalucci et al, 2013	Preterm infants <31 weeks (104)	First 84 hours	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 and leukomalacia (US)	Association with decreased cyclicality
Song et al, 2014	Preterm infants <32 weeks (63)	First 72 hours	White matter lesions (US)	Association with increased discontinuity
Benavente-Fernandez et al, 2015	Preterm infants <1500g	First 72 hours	Periventricular hemorrhage grades 3 and 4 (US) and death	Association with low voltage and absence cyclicality

US= Ultrasonography; MV= mechanical ventilation

Table 4. Main trials evaluating aEEG and long term outcomes

Group	Patients (n)	Moment of aEEG	Outcome	Authors conclusions
Hellström-Westas et al, 2001	Preterm infants <33 weeks (63)	First week	Death or neurodevelopment using Scheffzek classification	Early aEEG may be predictive of outcome in preterm infants with hemorrhage
Wikström et al, 2008	Preterm infants <28 weeks (16)	First 72 hours	Neurodevelopment at 2 years corrected age using Bayley scales	Early abnormal aEEG is associated with outcome
Kidokoro et al, 2010	Preterm infants <32 weeks (12)	First 24 hours	Neurodevelopment at 2 years corrected age using Tumori Inage's questionnaire	Lack of sleep wake cycle is related to outcome
Klebermass et al, 2011	Preterm infants <30 weeks (143)	First two weeks	Neurodevelopment at 3 years using Bayley scales	aEEG has good predictive value to outcomes at 3 years
Wikström et al, 2012	Preterm infants <30 weeks (49)	First 72 hours	Neurodevelopment at 2 years corrected age using Bayley scales	Outcomes can be predicted with 80% accuracy
Song et al, 2015	Preterm infants <32 weeks (139)	First 72 hours	Neurodevelopment at 2 years corrected age using Bayley scales or death	Severe tracings associated with poorer outcomes

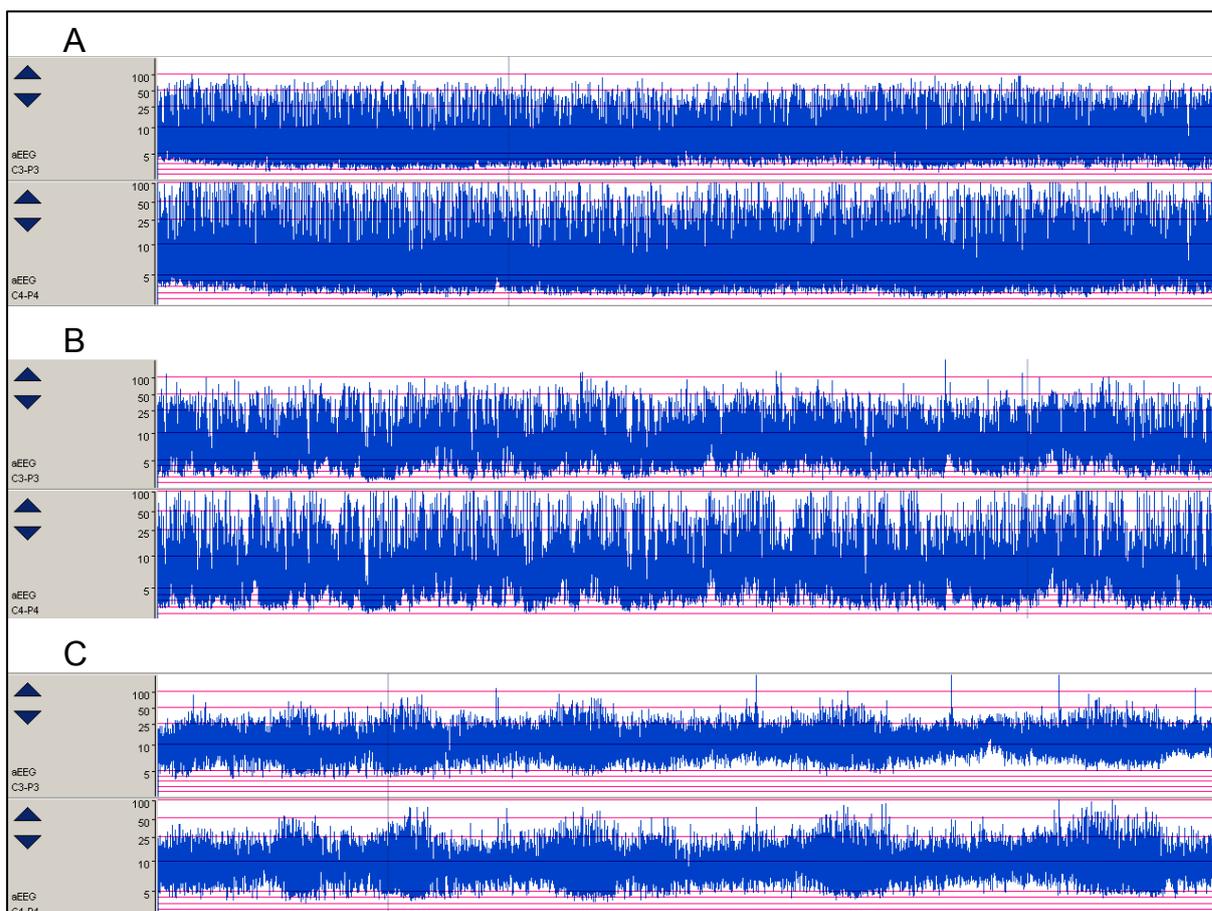


Figure 1. Maturation of background. A= discontinuous background, absent sleep wake cycle (27 weeks gestational age), B= discontinuous background, imminent sleep wake cycle (29 weeks gestational age), C= continuous background, developed sleep wake cycle (31 weeks gestational age).

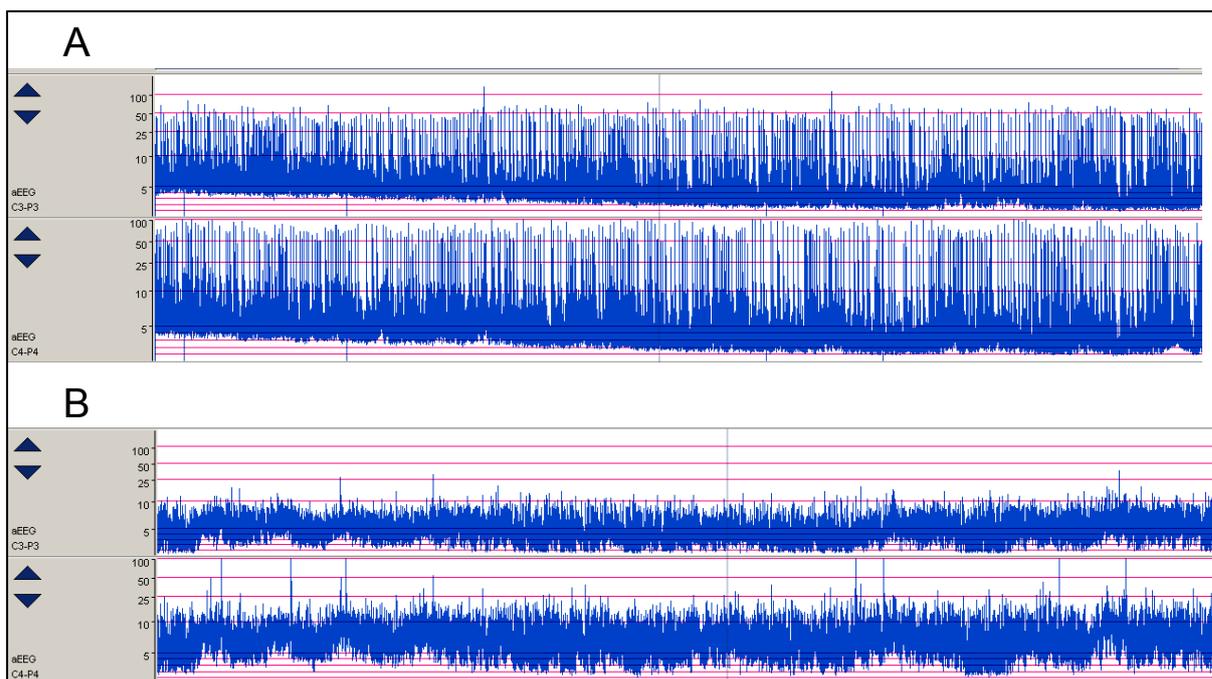


Figure 2. Pathological tracings. A= Burst- suppression; B= low voltage

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Graças aos avanços da medicina, a principal questão envolvendo o desfecho neurológico de prematuros de muito baixo peso deixou de ser “se” eles vão sobreviver e passou a ser “como” eles sobreviverão. Essa população, que vem aumentando significativamente nos últimos anos, apresenta maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de lesões cerebrais, que estão relacionadas a diferentes graus de comprometimento neurológico. É surpreendente que esses pacientes sejam amplamente monitorizados quanto aos seus padrões cardíacos, respiratórios, parâmetros de temperatura e laboratoriais, mas o funcionamento cerebral não faça parte desse rígido controle.

O monitor de função cerebral, representado pelo aEEG, deveria fazer parte da rotina assistencial nas UTI neonatais para auxiliar o neurologista pediátrico e o neonatologista a detectar os pacientes de maior risco e promover estratégias de confirmação diagnóstica (por neuroimagem ou EEG convencional, por exemplo), tratamento e neuroproteção. No caso do RN a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica (outra condição de vulnerabilidade aumentada do sistema nervoso central), essa estratégia já é amplamente utilizada em diversos centros de neonatologia, associada à hipotermia terapêutica. Além disso, com o aEEG cria-se uma oportunidade de entender melhor a resposta cerebral desses prematuros às diversas intervenções realizadas e morbidades sofridas durante este crítico momento que é o período neonatal.

Esta tese de doutorado trouxe algumas informações importantes a respeito da capacidade do aEEG de auxiliar no diagnóstico precoce de lesão cerebral em prematuros de muito baixo peso estáveis clinicamente nas primeiras 48 horas de vida. Uma das principais implicações dos trabalhos que estão surgindo com o uso do aEEG em prematuros de muito baixo peso é que uma parte substancial da lesão cerebral que afetará o desenvolvimento já

aconteceu ou iniciou nas primeiras horas de vida. Isso quer dizer que as estratégias de prevenção precisam ser focadas no feto, durante o parto e no período imediato após o parto. Embora não tenha sido possível estabelecer esta relação temporal, nosso estudo mostrou alterações no aEEG bastante precocemente, antes das 48 horas de vida, o que reforça o seu papel como *screening*.

No entanto, provavelmente a principal contribuição desse trabalho será a abertura de novas possibilidades no acompanhamento dos pacientes e para realização de pesquisas sobre o tema na UTI neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como por exemplo para selecionar prematuros em *trials* sobre neuroproteção (existem inúmeras intervenções farmacológicas promissoras nesse sentido, porém nenhuma ainda chegou no ponto que a hipotermia nos RN a termo) ou estudos avaliando o papel desse método no diagnóstico de crises epiléticas neonatais.

ANEXO I- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Nome do paciente:** _____**Prontuário:** _____**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa que está sendo realizada na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de concordar que seu filho faça parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, o seu filho não participará da pesquisa e não será penalizado de forma alguma.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Eletroencefalograma de Amplitude Integrada em Recém Nascidos Prematuros de Muito Baixo Peso ao Nascer

Pesquisadora Responsável: Dra Rita de Cássia dos Santos Silveira

Doutoranda: Luiza Vieira da Silva Magalhães

Telefones para contato: 33598142/92273791

Objetivo: O objetivo desta pesquisa é monitorizar a atividade cerebral dos prematuros de muito baixo peso nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nos primeiros dias de

vida. Durante a avaliação serão colocados eletrodos no escalpo (couro cabeludo) do recém nascido por um período de 6 horas.

Riscos: Esta monitorização não é invasiva, é realizada no leito e traz somente o risco relacionado à manipulação em doentes críticos.

Benefícios: A monitorização possibilita que informações importantes sobre a atividade cerebral sejam detectadas precocemente, como crises convulsivas, auxiliando nas condutas.

Confidencialidade: Os dados coletados serão incluídos em um banco de dados e estas informações serão acessíveis apenas aos pesquisadores. As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Os pesquisadores estão à disposição para esclarecimentos sobre a pesquisa.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo voluntariamente com a participação do meu filho no estudo acima descrito. Declaro ter sido devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha participação. Foi-me garantido que não sou obrigado a participar da pesquisa e posso desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, ___ de _____ de 201__.