



EDITORIAL

Amplitude integrated electroencephalogram (aEEG): has it found its niche in neonatal intensive care unit? ☆, ☆ ☆

Eletoencefalograma de Amplitude Integrada (aEEG): será que ele encontrou seu nicho na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal?

Abbot Laptook

Pediatria, Alpert Medical School of Brown University; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Women and Infants Hospital of Rhode Island, St. Providence, EUA

Houve uma mudança importante no cuidado intensivo neonatal de crianças com encefalopatia hipóxico-iscuêmica. Antes de 2005, não havia uma terapia voltada especificamente para o cérebro e os cuidados eram limitados a suporte intensivo. Este consistia na manutenção de níveis adequados dada pressão sanguínea, correções de distúrbios ácido-base e minerais/eletrolitos, no tratamento de convulsões e suporte de disfunções orgânicas, enquanto se esperava por um retorno da função cerebral.

A demonstração de que a hipotermia terapêutica reduziu os níveis de óbito ou invalidez em neonatos ≥ 36 semanas de gestação com hipóxia-iscuemia perinatal mudou a abordagem utilizada em neonatos com encefalopatia imediatamente após nascimento. Uma característica fundamental da terapia foi que a mesma precisava ser iniciada até seis horas após o nascimento, com base em estudos laboratoriais de primeira linha utilizando fetos de ovelhas, e os mesmos confirmaram uma janela terapêutica relativamente estreita de aproximadamente seis horas após um evento hipóxico-iscuêmico.¹

Considerando esse período, a identificação de neonatos apresentando risco elevado de óbito ou invalidez foi de importância fundamental. O objetivo foi evitar a utilização de uma nova terapia com um perfil de segurança incerto em neonatos que apresentaram baixo risco de resultado

adverso de hipóxia-iscuemia. O início dos ensaios clínicos de hipotermia terapêutica realizado em 1999, com o período de teste CoolCap,² colocou o eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) na linha de frente das ferramentas de diagnóstico para facilitar a identificação de candidatos adequados para o estudo. O artigo de Toso et al.,³ intitulado "Utilidade clínica do EEG de amplitude integrada no monitoramento de recém-nascidos a termo com risco de lesão neurológica", forneceu uma boa descrição de como um determinado centro deixou de utilizar o aEEG para fins de investigação e passou para a aplicação clínica real. Este artigo levanta a questão sobre se o aEEG passou a ser considerado entre as ferramentas de diagnóstico utilizadas nas unidades de terapia intensiva neonatais.

A elegibilidade para muitos ensaios clínicos no cuidado intensivo de recém-nascidos possui critérios de inclusão discretos, categóricos e prontamente definidos, como peso ao nascer, idade gestacional ou tipo/nível de suporte ventilatório. Em contrapartida, os critérios de inclusão para ensaios de neuroproteção em recém-nascidos são tipicamente diferenciados, por meio dos quais os neonatos devem demonstrar alguma evidência de troca de gases placentária prejudicada (bioquímica e/ou clínica), seguidos de uma evidência clínica de encefalopatia moderada ou grave utilizando um exame neurológico. Categorizar os achados

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.07.004>

*Como citar este artigo: Laptook A. Amplitude integrated electroencephalogram (aEEG): has it found its niche in neonatal intensive care unit? J Pediatr (Rio J). 2014;90:102-4.

**Ver artigo de Toso PA et al. nas páginas 143-8.

E-mail: alaptook@wihri.org

neurológicos após o nascimento é algo complexo, considerando a fisiologia de transição, medicamentos e anestesia materna, evolução de anormalidades neurológicas (melhora ou piora) e etiologias não hipóxico-iscêmicas para encefalopatia. Dadas essas considerações e a subjetividade dos exames neurológicos, alguns ensaios clínicos buscavam uma medida mais objetiva da disfunção cerebral. O aEEG parece ter encontrado um nicho, fornecendo uma atividade elétrica cerebral de base altamente correlacionada com o padrão de base dos registros de EEG convencional e de montagem completa. Anormalidades encontradas no aEEG no início da vida possuem fortes índices preditivos de resultados anormais com um ano de idade. Por exemplo, Toet et al. estudaram 72 nascidos a termo com evidência de hipóxia-iscuemia perinatal com aEEG em um único canal registrada de três e seis horas após o nascimento. O registro foi classificado pelo reconhecimento do padrão como voltagem normal contínua, voltagem normal descontínua, supressão de explosão, baixa voltagem contínua ou traço plano.⁴ O acompanhamento acima de um ano de idade foi feito em 93% da coorte. A capacidade de prever um resultado normal após um traçado padrão foi alta. A sensibilidade e a especificidade dos padrões anormais (supressão de explosão, voltagem baixa contínua e traço plano) para prever resultados ruins foram 85% e 77%, respectivamente, três horas após o nascimento, e 91% e 86%, respectivamente, seis horas após o nascimento.

Uma meta-análise de oito estudos de coorte relatou os índices preditivos do aEEG para óbito ou invalidez em nascidos a termo com encefalopatia hipóxico-iscêmica: sensibilidade 91%, especificidade 88%, razão de verossimilhança positiva 10,1 e razão de verossimilhança negativa 0,09.⁵ Na época da hipotermia terapêutica, um estudo relatou que o valor preditivo positivo do aEEG obtido até seis horas após o nascimento, para prever um resultado anormal aos 18 meses de idade, foi de 84% em neonatos com hipóxia-iscuemia perinatal; a hipotermia moderada reduziu esses valores preditivos devido à neuroproteção associada à terapia.⁶

Por mais encorajadores que tenham sido esses estudos com aEEG, nem todos os ensaios clínicos de hipotermia terapêutica utilizaram o aEEG para identificar pacientes elegíveis. Na meta-análise Cochrane, apenas três dos seis principais ensaios clínicos de hipotermia terapêutica para hipóxia-iscuemia perinatal utilizaram aEEG para elegibilidade de pacientes.⁷ Os ensaios clínicos que não utilizaram o aEEG limitaram seus critérios de inclusão a indicadores bioquímicos e/ou clínicos de troca de gases placentária prejudicada e à presença de encefalopatia moderada ou grave.⁸⁻¹⁰ Permanece incerto se os ensaios clínicos que utilizaram aEEG para elegibilidade contaram com a participação de neonatos com diferentes níveis de gravidade de encefalopatia (o que não pode ser detectado com um exame neurológico rápido). Em contrapartida aos estudos de coorte acima, uma análise de 314 registros de aEEG do teste randomizado de hipotermia TOBY¹¹ indicou que o valor preditivo positivo de um aEEG anormal para resultado adverso aos 18 meses idade (óbito ou invalidez) foi menor que o relatado nos estudos de coorte (0,59 e 0,51 para neonatos que não passaram por resfriamento e que passaram por resfriamento por reconhecimento de voltagem, respectivamente). Esses resultados sugerem que os índices predi-

tivos mais elevados que foram relatados de ensaios clínicos observacionais e não randomizados, que incluíram controles históricos e subgrupos de ensaios clínicos randomizados, poderão estar sujeitos a viés de seleção. Os resultados do ensaio clínico TOBY estão de acordo com o relatório da Rede de Pesquisa Neonatal do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD) de 108 neonatos, que incluiu 46 no teste de resfriamento completo do corpo do NICHD⁶ e 62 inscritos para participar após o teste.¹² O valor preditivo positivo para um resultado adverso aos 18 meses de idade (óbito ou invalidez) foi de 0,56 e não difere se o aEEG foi adquirido < 6 horas de idade ou entre 6-9 horas de idade. Semelhante aos resultados do teste TOBY e ao relatório de Thorsen et al.,⁶ o valor preditivo positivo do aEEG foi reduzido pela terapia de hipotermia, refletindo a neuroproteção desse tratamento.

Qual decisão um médico clínico deve tomar a respeito da utilização do aEEG na escolha do início da hipotermia terapêutica? Na ausência de um biomarcador com índices preditivos positivos e negativos de resultado aos 18 meses de idade, o aEEG ainda é uma ferramenta muito valiosa, porém deve ser utilizada em conjunto com um exame neurológico para neonatos com evidência de comprometimento agudo da troca de gases. Ele pode ser de grande valia quando os neonatos possuem algumas características de encefalopatia e o exame beira entre gravidade leve e moderada. Isso é especialmente importante para médicos que não tenham experiência com o exame neurológico, pois este pode ser desafiador em neonatos gravemente doentes. Na presença de encefalopatia moderada ou grave inequivoca, a presença de um aEEG “normal” não deve excluir o início da hipotermia terapêutica, considerando um valor preditivo negativo do aEEG abaixo do ideal.¹³

Outras aplicações do aEEG surgiram desde a sua primeira utilização como ferramenta de identificação de neonatos para neuroproteção. É tecnicamente fácil manter registros de aEEG durante o tempo da hipotermia terapêutica, e isso facilitou a verificação da recuperação do padrão de base do aEEG como outro possível marcador de prognóstico. Esses estudos indicam que a história natural do padrão do aEEG após um suposto evento perinatal pode ser bastante diversificada. Um retorno antecipado para o padrão de base normal foi associado a um melhor resultado aos 24 meses de idade, principalmente se isso ocorrer nas primeiras 24 horas após o nascimento¹⁴; alguns autores concluíram que o tempo de recuperação para o padrão de base normal é o melhor indicador de um resultado ruim no início da infância.⁶ Outros relatos indicam que a presença, o tempo de retorno e a qualidade dos ciclos sono-vigília refletem a gravidade do evento hipóxico-iscêmico perinatal.¹⁵ Adicionalmente, o tempo de retorno da atividade dos ciclos sono-vigília possui um valor preditivo para o neurodesenvolvimento. Em uma série consecutiva de 171 nascidos a termo entre 1992 e 2002, cada aumento de hora do nascimento para o retorno de ciclos sono-vigília foi associado a uma redução de 0,96 nas chances de um bom resultado aos 12-66 meses de idades (intervalo de confiança de 95%, 0,94-0,98).¹⁵ Coortes menores sugeriram conclusões semelhantes.¹⁶ Os efeitos benéficos da hipotermia sobre o resultado do desenvolvimento neurológico explicam porque o tempo de retorno dos ciclos sono-vigília

é um melhor indicador de resultado na primeira infância para neonatos tratados com hipotermia, em comparação aos mantidos normotérmicos.⁶ Notavelmente, todos esses relatos são estudos retrospectivos de coorte. Um estudo de coorte observacional importante, intitulado “Predição de resultado na encefalopatia hipóxico-isquêmica utilizando EEG de amplitude integrada”, é realizado como um estudo secundário ao ensaio clínico da Rede de Pesquisa Neonatal do NICHD “Otimizando as estratégias de resfriamento < 6 horas de idade na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal” (ClinicalTrials. Gov: NCT01192776). Esse estudo secundário é destinado a testar a capacidade de o aEEG obtido após 6 horas de idade indicar óbito ou invalidez aos 18-22 meses de idade em neonatos a termo com encefalopatia na configuração de um ensaio clínico randomizado.

O interesse na utilização do aEEG foi estendido a outras áreas de cuidado intensivo de recém-nascidos. A detecção de convulsões é de grande interesse entre os médicos, considerando os diferentes fenótipos de convulsões neonatais, possível dissociação clínica eletrográfica e os problemas reais de obtenção de um EEG convencional urgente em várias unidades de terapia intensiva neonatal, principalmente nos finais de semana, em horários noturnos ou feriados. Considerando o número limitado de canais e eletrodos de um aEEG, é bem reconhecido que convulsões afastadas dos eletrodos de registro não serão detectadas. A compreensão do tempo facilita a verificação e o monitoramento da atividade de base, porém limita a detecção de convulsões breves. A identificação de convulsões eletrográficas utilizando aEEG melhorou com a inclusão do traçado bruto do EEG em aparelhos de aEEG mais atuais. Algoritmos de detecção de convulsões computadorizados e validados melhorarão ainda mais a utilização do aEEG. Os problemas da garantia de qualidade com relação à adequação do treinamento e experiência dos provedores nas UTINs que interpretam os registros do aEEG são uma difícil questão para a detecção de convulsões e para a caracterização da atividade de base. A interpretação de convulsões é, provavelmente, mais desafiadora, pois muitos médicos não possuem experiência com eletroencefalografia.

Toso et al. também descreveram a aplicação do aEEG em neonatos com insuficiência respiratória grave. Neonatos com doenças não neurológicas podem ser difíceis de avaliar por meio de um exame convencional. Neonatos com insuficiência respiratória grave podem manifestar redução da atividade, tônus e resposta lenta a estímulos, todos secundários à gravidade do quadro pulmonar de base. A avaliação do nível de consciência pode ser feita em neonatos muito doentes, porém, normalmente, é obscurecida por agentes sedativo-hipnóticos utilizados em conjunto com o suporte respiratório. O aEEG fornece uma forma atrativa de avaliar a integridade do sistema nervoso central em neonatos gravemente doentes, e outras técnicas de monitoramento convencionais (p. ex., EEG de montagem completa) não estão disponíveis. Como o aEEG é aplicado a diferentes coortes de neonatos, sempre será importante dar continuidade à avaliação fundamental da relação entre os dados do aEEG e os resultados na primeira infância. Como muitas delas serão normalmente feitas na ausência de um ensaio clínico randomizado, será necessário um projeto de estudo cuidadoso para obter informações da forma mais imparcial possível.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

- Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx*. 2006;3:154-69.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL, et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:143-8.
- Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F19-23.
- Spitzmuller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 2007;22:1069-78.
- Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126:e131-9.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003311.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.
- Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157:367-72. e1-3.
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:692-700.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349-58.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*. 2011;128:e112-20.
- Sarkar S, Barks JD, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol*. 2008;28:117-22.
- ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res*. 2004;55:1026-33.
- Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2005;115:327-32.
- Takenouchi T, Rubens EO, Yap VL, Ross G, Engel M, Perlman JM. Delayed onset of sleep-wake cycling with favorable outcome in hypothermic-treated neonates with encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;159:232-7.