

Determinação contínua da pressão de perfusão cerebral ideal em traumatismo cranioencefálico*

Marcel JH Áries, MD; Marek Czosnyka, PhD; Karol P. Budohoski, médica; Luzius A. Steiner, MD, PhD; Andrea Lavinio, MD; Angelos G. Koliás, MSc, MRCS; Peter J. Hutchinson, PhD, FRCS (SN); Ken M. Brady, médico; David K. Menon, PhD; John D. Pickard, FRCS (SN), FMedSci; Peter Smielewski, PhD

Objetivos. Procuramos desenvolver uma metodologia automatizada para a atualização contínua da pressão de perfusão cerebral ideal (PPC) para pacientes após traumatismo cranioencefálico grave, utilizando monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular. Em seguida, validamos o algoritmo CPP determinando a associação entre o resultado e o desvio do CPP real do CPP.

Projeto: Análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente.

Contexto: Unidade de terapia intensiva de neurociências de um hospital universitário.

Pacientes: Um total de 327 pacientes com traumatismo craniano internados entre 2003 e 2009 com monitorização contínua da pressão arterial e da pressão intracraniana.

Medições e principais resultados: A pressão arterial, a pressão intracraniana e a PPC foram registradas continuamente, e o índice de reatividade à pressão foi calculado on-line. O resultado foi avaliado em 6 meses. Um método automatizado de ajuste de curva foi aplicado para determinar o PPC no valor mínimo do índice de reatividade à pressão (CPP). Uma tendência temporal do CPP foi criada usando uma janela móvel de 4 horas, atualizada a cada minuto. A identificação da PPC foi, em média, viável durante 55% de todo o período de registo. Resultado do paciente

correlacionado com a diferença continuamente atualizada entre CPP mediano e CPP ($\text{qui-quadrado}=45, p<.001$; resultado dicotomizado em fatal e não fatal). A mortalidade foi associada à "hipoperfusão" relativa ($\text{CPP}<\text{PPC}$), incapacidade grave com "hiperperfusão" ($\text{PPC}>\text{PPC}$) e o resultado favorável foi associado a menores desvios do PPC em relação ao PPC individualizado. Embora os desvios dos valores-alvo globais de PPC de 60 mm Hg e 70 mm Hg também estivessem relacionados ao resultado, essas relações eram menos robustas.

Conclusões: A PPC em tempo real pode ser identificada durante o tempo de registro da maioria dos pacientes. Os pacientes com uma PPC mediana próxima da PPC tiveram maior probabilidade de ter um resultado favorável do que aqueles nos quais a PPC mediana foi muito diferente da PPC. Os desvios do PPC individualizado foram mais preditivos do resultado do que os desvios de um PPC alvo comum. O manejo da PPC para otimizar a reatividade da pressão cerebrovascular deve ser objeto de futuros ensaios clínicos em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. (Crit Care Med 2012; 40: 2456-2463)

KOLHO Cordens: pressão de perfusão cerebral; reatividade da pressão cerebrovascular; pressão intracraniana; registro longitudinal do resultado clínico; traumatismo crâniano

SA sobrevivência apóss traumatismo cranioencefálico (TCE) depende do controle da hipertensão intracraniana e do fornecimento

de suporte hemodinâmico para atingir uma pressão de perfusão cerebral (PPC) "adequada". No entanto, a ideia de um valor único (ou mesmo um intervalo único) de CPP ser

adequado para o grupo diversificado de pacientes com TCE é uma simplificação excessiva (1-3). A idade e a pressão arterial pré-mórbida (PAA) são exemplos de fatores que provavelmente influenciam as metas individuais de PPC, com pacientes idosos e hipertensos necessitando de uma PPC mais elevada em comparação com pacientes jovens e normotensos.

Embora o monitoramento multimodal do cérebro, incluindo a oxigenação contínua do tecido cerebral, a espectroscopia no infravermelho próximo, a ultrassonografia Doppler transcraniana e a microdialise forneçam informações valiosas à beira do leito sobre a adequação da PPC, essas tecnologias são caras e restritas a um número relativamente pequeno de unidades especializadas de cuidados neurocríticos. As diretrizes da Brain Trauma Foundation de 2007 defenderam ensaios clínicos randomizados para verificar a viabilidade e o impacto no resultado de estratégias baseadas no manejo individualizado de PPC após TCE grave (4). Um método para individualização do manejo orientado para DPC baseado na determinação da reatividade cerebrovascular

* Veja também pág. 2526.

Da Divisão de Neurocirurgia (MJHA, MC, KPB, AL, AGK, PJH, JDP, PS), Departamento de Neurociências Clínicas, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido; Departamento de Neurologia (MJHA), Universidade de Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda; Departamento de Anestesia (LAS), Hospital Universitário de Lausanne, Lausanne, Suíça; Unidade de Cuidados Críticos de Neurociências (AL, DKM), Hospital Addenbrooke, Cambridge, Reino Unido; e Departamento de Anestesiologia e Medicina Intensiva (KMB), Texas Children's Hospital, Houston, TX.

O software para monitoramento cerebral ICM+ (//www.neurosurg.cam.ac.uk/icmplus) é licenciado pela Universidade de Cambridge (Cambridge Enterprise). O Sr. Czosnyka e o Sr. Smielewski têm interesse financeiro em uma parte da taxa de licenciamento. Dr. Aries recebeu uma bolsa de viagem da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS) e é apoiado pela Organização Holandesa para Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde. Dr. Steiner é apoiado por uma bolsa da Swiss National Science Foundation. Dr. Koliás é apoiado por um Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde

(NIHR) Bolsa Clínica Acadêmica e Bolsa Raymond e Beverly Sackler. Hutchinson é apoiado por uma bolsa de estudos para cientistas sêniores da Academia de Ciências Médicas/Health Foundation e por bolsas do Conselho de Pesquisa Médica/NIHR. Menon é apoiado por financiamento do Conselho de Pesquisa Médica, do Centro Biomédico de Cambridge do NIHR e de um prêmio de Investigador Sênior do NIHR. Pickard é investigador sênior do NIHR e pesquisador principal do Centro de Pesquisa Biomédica do NIHR (Cambridge University Hospital Foundation Trust) e investigador principal da bolsa "Programa de Lesão Cerebral Aguda" do Conselho de Pesquisa Médica. Os autores reconhecem o grande apoio da equipe da Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital Addenbrooke e dos registradores da Unidade Neurocirúrgica Acadêmica, sem cuja ajuda a recolha de dados informatizados nunca teria tido êxito. Os demais autores não divulgaram qualquer potencial conflito de interesses.

Para informações sobre este artigo, email: mjharies@umcg.nl

Copyright © 2012 da Society of Critical Care Medicine e Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182514eb6

(usando o índice de reatividade à pressão [PRx]; um coeficiente de correlação móvel entre ondas lentas de pressão intracraniana [PIC] e PA) (5) foi proposto em 2002 (6). Foi demonstrado que um alvo estreito de CPP (CPP) poderia ser identificado definindo o nível de melhor reatividade cerebrovascular, usando PRx. O desvio do PPC esteve associado a pior desfecho. Contudo, a faixa de PPC foi calculada retrospectivamente a partir de registros de todo o período de monitoramento da PIC. As conclusões, portanto, não são necessariamente aplicáveis a uma estratégia intervencionista prospectiva, o que exigiria avaliações mais rápidas e repetitivas da PPC. Além disso, a determinação da PPC nesse estudo foi feita por inspeção visual das medições PRx estratificadas nas faixas de PPC, um impedimento para a atualização regular.

O objetivo deste estudo foi desenvolver e validar um algoritmo para atualização objetiva, automatizada e contínua do PPC, derivado de uma janela de tempo clinicamente útil de 4 horas. Tal algoritmo é necessário para um estudo prospectivo de monitoramento de PRx para orientar o manejo individualizado de PPC após TCE. O algoritmo apresentado neste artigo foi validado medindo a associação observada entre o resultado e o desvio contínuo do PPC do PPC calculado.

MATERIAIS E MÉTODOS

O monitoramento da PA e da PIC em pacientes após TCE tem sido parte integrante do manejo clínico de rotina. O protocolo computadorizado de armazenamento de dados foi revisado e aprovado pelo comitê de ética local do Hospital Addenbrooke, da Universidade de Cambridge e pelo Grupo de Usuários da unidade de cuidados neurocríticos. Com consentimento individual dos representantes dos pacientes, analisamos retrospectivamente gravações digitais anônimas de formas de onda de PA e PIC de 327 pacientes consecutivos com TCE grave, internados na unidade de cuidados neurocríticos do Hospital de Addenbrooke entre 2003 e 2009. Todos os pacientes foram sedados, intubados e ventilados mecanicamente, durante o período de gravação. Um protocolo orientado para PPC/PIC para tratamento de traumatismo crânioencefálico foi utilizado com PPC mantida > 60 mm Hg e PIC < 20 mm Hg (7). O estado neurológico basal de cada paciente foi determinado pela Escala de Coma de Glasgow (ECG). A ECG pós-resuscitação foi utilizada em pacientes que tiveram descontinuação da sedação imediatamente após a admissão hospitalar. Nos pacientes considerados muito instáveis para serem submetidos à avaliação neurológica formal na admissão, foi utilizado o escore da ECG coletado no local. O resultado clínico foi avaliado aos 6 meses utilizando a Escala de Resultados de Glasgow (GOS) (8). Todas as modalidades de monitoramento registradas no estudo foram utilizadas como atendimento clínico padrão. O resultado clínico foi avaliado aos 6 meses utilizando a Escala de Resultados de Glasgow (GOS) (8). Todas as modalidades de monitoramento registradas no estudo foram utilizadas como atendimento clínico padrão. O resultado clínico foi avaliado aos 6 meses utilizando a Escala de Resultados de Glasgow (GOS) (8). Todas as modalidades de monitoramento registradas no estudo foram utilizadas como atendimento clínico padrão.

Aquisição e Processamento de Dados

A PA foi monitorada invasivamente através da artéria radial ou femoral usando um kit padrão de monitoramento de pressão (Baxter Healthcare, CardioVascular Group, Irvine, CA). A PA foi zerada no nível do átrio direito. A PIC foi monitorada utilizando uma sonda intraparenquimatoso (Codman ICP MicroSensor, Codman & Shurtleff, Raynham, MA) inserida no cérebro frontal. Todos os sinais foram digitalizados usando um conversor A/D (DT9801, Data Translation, Marlboro, MA), amostrados a uma frequência de 100 Hz e gravados usando um laptop com software ICM+ (University of Cambridge, Cambridge Enterprise, Cambridge, UK, <http://www.neurosurg.cam.ac.uk/icmplus>). O mesmo software foi posteriormente utilizado para a análise retrospectiva de todos os sinais armazenados. Os valores médios de tempo de ICP, ABP e CPP (CPP = ABP-ICP) foram calculados usando integração de tempo de forma de onda em intervalos de 60 segundos. O PRx cerebrovascular foi calculado como um coeficiente de correlação de Pearson móvel entre 30 valores médios consecutivos de 10 segundos de PA e sinais de PIC correspondentes (com sobreposição de 80% dos dados) (9). Médias superiores a 10 segundos foram utilizadas para suprimir a influência das componentes das ondas de frequência respiratória e de pulso. Uma correlação positiva entre PA e PIC em baixa frequência é indicativa de vasculatura cerebral passiva e autorregulação prejudicada. Correlação zero ou negativa entre PA e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta (10-12). Os artefatos foram identificados e excluídos manualmente da análise após a coleta de dados. Valores médios de 10 segundos de PA e sinais de ICP correspondentes (com 80% de sobreposição de dados) (9). Médias superiores a 10 segundos foram utilizadas para suprimir a influência das componentes das ondas de frequência respiratória e de pulso. Uma correlação positiva entre PA e PIC em baixa frequência é indicativa de vasculatura cerebral passiva e autorregulação prejudicada. Correlação zero ou negativa entre PA e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta (10-12). Os artefatos foram identificados e excluídos manualmente da análise após a coleta de dados. Valores médios de 10 segundos de PA e sinais de ICP correspondentes (com 80% de sobreposição de dados) (9). Médias superiores a 10 segundos foram utilizadas para suprimir a influência das componentes das ondas de frequência respiratória e de pulso. Uma correlação positiva entre PA e PIC em baixa frequência é indicativa de vasculatura cerebral passiva e autorregulação prejudicada. Correlação zero ou negativa entre PA e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta (10-12). Os artefatos foram identificados e excluídos manualmente da análise após a coleta de dados. Correlação zero ou negativa entre PA e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta (10-12). Os artefatos foram identificados e excluídos manualmente da análise após a coleta de dados. Correlação zero ou negativa entre PA e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta (10-12). Os artefatos foram identificados e excluídos manualmente da análise após a coleta de dados.

Análise de dados

Para determinação da PPC em pacientes individuais, uma tendência temporal mediana da PPC de 5 minutos foi calculada juntamente com PRx. Esses valores de PRx foram divididos e calculados em média em compartimentos de CPP abrangendo 5 mm Hg. Um método de ajuste automático de curva (ver Apêndice para detalhes) foi aplicado aos dados agrupados para determinar o valor de CPP com o menor valor de PRx associado. Uma tendência temporal do CPP calculada desta forma foi registrada a partir de uma janela temporal móvel de 4 horas (chamada CPP) atualizada a cada minuto. A primeira curva CPP poderia ser gerada quando pelo menos 50% dos pontos de dados necessários de PRx estivessem disponíveis, ou seja, após um mínimo de 2 horas de monitoramento. Um exemplo ilustrativo de um paciente individual é mostrado na Figura 1-B-C. Além disso, foi calculado o CPP ideal para todo o período de monitoramento (o chamado CPP, como em Steiner et al (6)). Para análise exploratória (Tabela 1) foi calculada a média dos valores das variáveis medidas de cada paciente durante todo o período de monitoramento, de modo que cada paciente foi representado por um conjunto de dados contendo PA média,

ICP, CPP e PRx. Em pacientes individuais, as diferenças entre PPC e PPC mediana para os períodos de janela móvel foram calculadas continuamente (Δ PPC = PPC mediana - PPC). O Δ PPC foi calculado para cada paciente durante todo o período de monitoramento, separadamente para PPC acima e abaixo de PPC. Além disso, foi calculada a diferença entre o CPP e o CPP mediano para todo o período de monitoramento (Δ CPP - CPP mediano). Nós calcularam o número de pacientes com valores de PPC acima, abaixo ou próximos (± 5 mmHg) da PPC mediana.

O resultado foi dicotomizado de duas maneiras: primeiro como favorável (boa recuperação, moderada e incapacidade) vs. resultado desfavorável (incapacidade grave, estado negativo persistente e morte), segundo como resultado fatal (morte) vs., incapacidade grave, incapacidade moderada e boa recuperação). Os grupos foram comparados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis porque os valores na maioria dos grupos não apresentavam distribuição normal.

RESULTADOS

Demografia e Grande Médias das Modalidades Monitoradas

A população do banco de dados incluiu 327 pacientes, sendo 246 do sexo masculino (75%), com idade variando de 15 a 87 anos (idade mediana de 36 anos). A mediana da ECG no local foi seis e variou de 3 a 15; 25% dos pacientes tiveram pontuação inicial > 8, mas sua condição piorou posteriormente, necessitando de intubação e cuidados neurocríticos. A pontuação inicial da GCS e a pontuação GOS estavam ausentes em 7 (2%) e 5 (1,5%) pacientes, respectivamente. O desfecho foi distribuído da seguinte forma: boa recuperação, n = 51 (16%); incapacidade moderada, n = 82 (25%); incapacidade grave, n = 105 (32%); estado negativo persistente, n = 9 (3%); e óbito, n = 75 (23%). Pacientes em estado negativo persistente foram excluídos de análises posteriores de resultados porque esse grupo era desproporcionalmente menor do que outros grupos de resultados. Dezenove pacientes foram excluídos porque a duração dos registros foi inferior a 6 horas consecutivas, tornando o cálculo da PPC pouco confiável. Finalmente, dados de 299 pacientes estavam disponíveis para análise dos resultados (Tabela 1).

Relacionamento PRx-CPP em toda a coorte

A Figura 2 mostra a relação entre PRx e PPC com médias de 1 hora de PPC plotadas em caixas de 10 mm Hg para 327 pacientes monitorados continuamente. O gráfico em forma de U sugere que ambos valores muito baixos

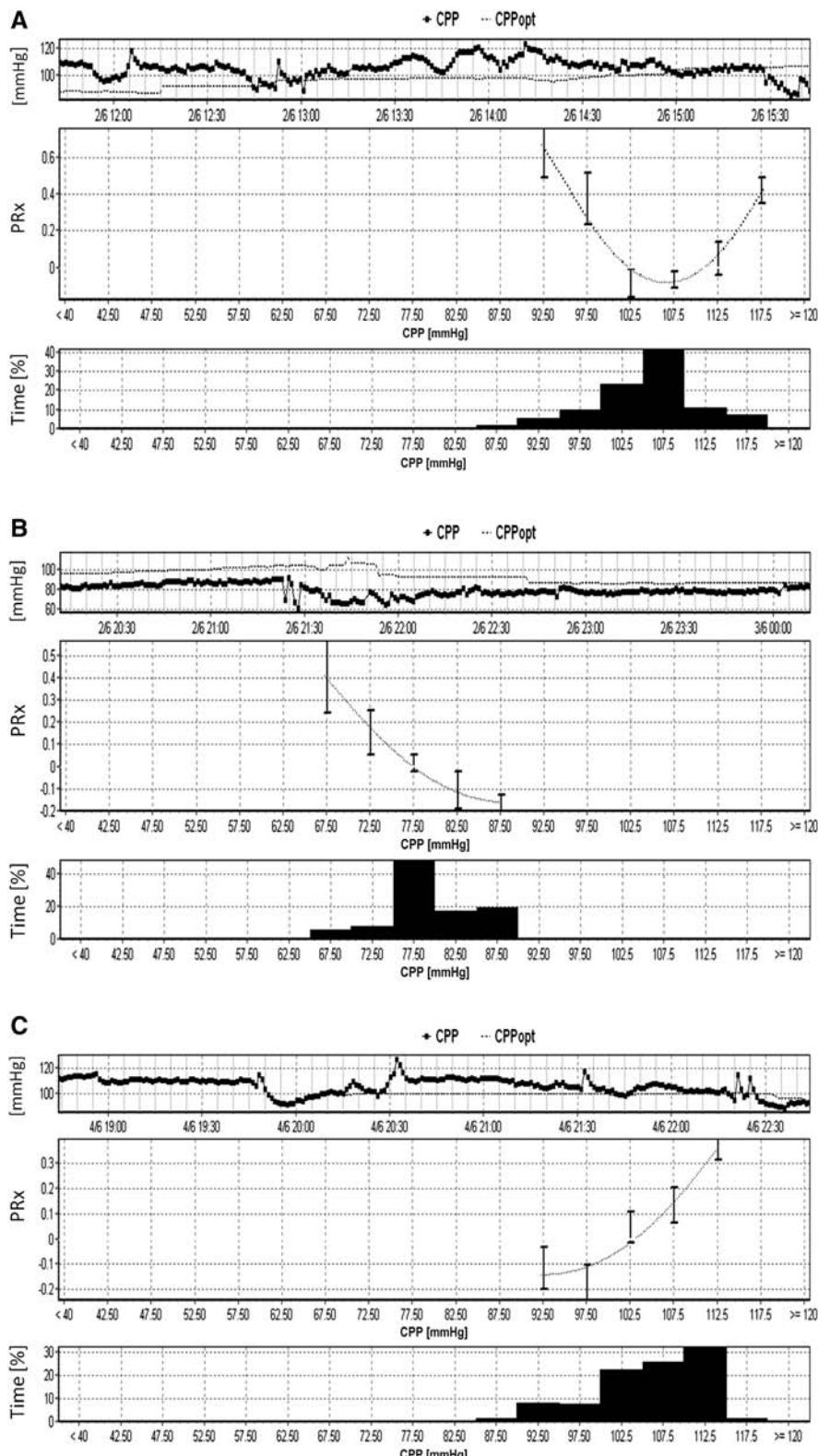


Figura. 1. Capturas de tela mostrando (*principal*) pressão de perfusão cerebral (PCP) tendência ao longo de um período de 4 horas, (*meio*) índice de reatividade à pressão (PRxGráfico)-CPP indicando um CPP ideal extraordinariamente alto (PCP) em aproximadamente 106 mm Hg e (*fundo*) porcentagem de tempo gasto dentro de faixas individuais de CPP. Embora na maioria dos casos a PCP esteja dentro ou perto da faixa de 50-70 mm Hg da PPC proposta pelas diretrizes atuais, ocasionalmente - como no exemplo (A), mostrado aqui - o CPP será muito mais alto. Isto tem sido mais comumente observado em pacientes que desenvolvem vasoespasmo após hemorragia subaracnóidea aneurismática (37); B, Exemplo de CPP calculado com curva descendente; C, Exemplo de CPP calculado com curva ascendente.

(isquemia) e PPC muito elevada (hiperemia e aumento secundário da PIC) estão associadas a pior reatividade pressórica. O gráfico sugere que, para nossa coorte de TCE como um todo, a PPC seria em torno de 75 mm Hg (fig. 2). A forma de "U" é assimétrica, sugerindo que uma PPC abaixo do nível médio ideal pode prejudicar a reatividade da pressão cerebral muito mais do que uma PPC acima do nível médio ideal.

CPP ideal com janela móvel de 4 horas em pacientes individuais

O tempo médio de registro por paciente após a remoção do artefato foi de 4 dias (variação de 1 dia a 28 dias). Determinação geral de um CPP individual ^{optar} possível em todas as 299 pacientes. Um PCP ^{optar} curvas estava na média idade presente durante 55% (variação de 1% a 91%) de todo o período de registro. Em 10 pacientes, a determinação da curva PPC foi impossível por > 20% do tempo de registro. Em 69% do tempo de registro houve presença de curva em U e em 22% e 9% foram geradas curvas ascendentes e descendentes, respectivamente. Em média, por paciente, em nosso conjunto de dados retrospectivos, a PPC permaneceu abaixo dos valores reais de PPC durante 62% (intervalo de 0% a 100%) do tempo total de registro (sugerindo assim hiperperfusão potencial), enquanto em 38% (intervalo de 0% a 100%) Em 100% do tempo de registro os pacientes estavam potencialmente hipoperfundidos (PPC acima do nível real de PPC).

A Figura 3 demonstra a relação entre a taxa de mortalidade (pontuação GOS 1), desfecho favorável (pontuação GOS 4-5), desfecho desfavorável (pontuação GOS 1 e 3) e a taxa de incapacidade grave (pontuação GOS 3) e CPP mediana contínua. Diferença do PCP. A mortalidade aumentou de forma constante com a mediana da PPC deslocando-se abaixo do limiar da PPC e diminuiu ligeiramente com valores acima da PPC (Fig. 3 A). A probabilidade de incapacidade grave aumentou monotonicamente quando a PPC mediana estava acima da PPC (Fig. 3C). É observada uma curva assimétrica em forma de U invertido com a maior taxa de resultado favorável com a PPC mediana se aproximando da PPC (Fig. 3B). Respetivamente, o desfecho desfavorável apresentou curva em forma de U, com taxa aumentando abaixo e acima do ideal de PPC (fig. 3D). Análise adicional foi realizada com dicotomização de desfecho fatal versus não fatal. Usando a PPC ^{optar} como limiar individual, a taxa de desfecho fatal foi < 20% em pacientes com valores medianos de PPC mediana PPC acima de 70 mm Hg (qui-quadrado = 45, $p < .001$). Em comparação, para limiares fixos de PPC de 60 ou 70 mm Hg, sugeridos pelas diretrizes atuais,

Tabela 1.Dados demográficos dos pacientes, variáveis clínicas e desfecho (GOS, n = 299)

	N	Idade, anos	M/F	GCS _a	MAPA	PIC _a	PPC _a	PRx _a
Morte	71	46 (17)	59/12	6 (3)	96 (9)	21 (11)	75 (10)	0,10 (0,19)
Vegetativo persistente estado	-	-	-	-	-	-	-	-
Incapacidade grave	101	39 (15)	74/27	6 (3)	95 (7)	16 (4)	78 (6)	0,02 (0,16)
Deficiência moderada	79	33 (14)	66/13	8 (4)	94 (7)	15 (4)	79 (6)	0,01 (0,14)
Boa recuperação	48	34 (17)	31/18	7 (3)	95 (6)	16 (4)	79 (7)	-0,01 (0,13)
Total	299	38 (16)	230/70	7 (3)	95 (7)	17 (7)	78 (8)	0,03 (0,16)

GOS, Escala de Resultados de Glasgow; M/F, masculino/feminino; ECG, Escore de Coma de Glasgow; PAM, pressão arterial média; PIC, pressão intracraniana; PPC, pressão de perfusão cerebral; PRx, índice de reatividade à pressão.

^aDiferença significante ($p < .001$) entre grupos de GOS (análise de variância).

Os valores são mostrados como médias (sd). PAM, PIC, PPC e PRx foram calculados em média em cada paciente durante todo o período de monitoramento.

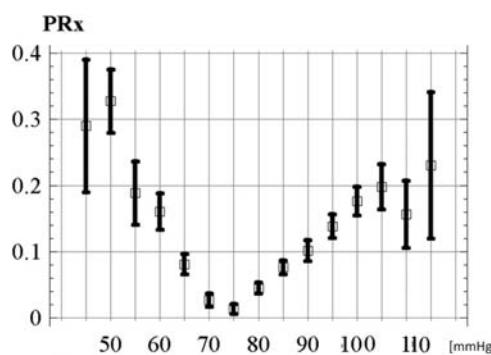


Figura. 2.Índice de reatividade à pressão (PRx) versus pressão de perfusão cerebral usando médias de 1 hora para todos os pacientes (n = 327).

foram obtidos valores menos discriminativos (qui-quadrado = 13, $p < .001$ e qui-quadrado = 21, $p < .001$, respectivamente). Todas as comparações acima foram repetidas usando uma janela de tempo móvel de 12 horas, produzindo resultados semelhantes.

CPP ideal para período total de monitoramento em pacientes individuais

A determinação de um PPC individual foi possível em 249 pacientes (83%), com 172 (70%) pacientes demonstrando uma curva em forma de U, 53 (21%) e 24 (9%) demonstrando curvas ascendentes e descendentes, respectivamente. A proporção de pacientes nos quais não foi detectada PPC não diferiu significativamente entre as categorias de desfecho. Em 100 pacientes (40%) a PPC mediana estava abaixo da PPC e em 149 pacientes (60%) estava acima da PPC. A Figura 4 mostra a distribuição dos pacientes (%) nas categorias do GOS com mediana de PPC

acima, abaixo ou próximo do CPP durante todo o período de registro. A distribuição foi significativamente diferente entre os grupos de desfecho (qui-quadrado = 45, $p < 0,001$). Mais pacientes com boa recuperação e incapacidade moderada foram tratados de perto

ao CPP individualizado. Em volta 50% dos pacientes com desfecho fatal foram tratados abaixo da PPC_{total} (PCC médio $<$ PPC_{total} - 5 mm Hg). Pacientes tratados acima do PPC_{total} limite (mediana PCC_{total} + 5 mm Hg) (Fig. 4) tinham maior probabilidade de estar gravemente incapacitados (60%) do que os pacientes com PPC mediana mais baixa.

DISCUSSÃO

Desenvolvemos e validamos uma metodologia automatizada para o cálculo contínuo do CPP ideal usando monitoramento de reatividade à pressão. O método apresentado é aplicável a um ensaio clínico randomizado de PPC individualizada após TCE grave. Conseguimos calcular a PPC continuamente durante, em média, 55% do tempo de monitoramento da PIC. Confirmamos uma correlação significativa entre o resultado e a diferença entre a PPC real e a PPC calculada, apoiando o conceito e a viabilidade de um estudo avaliando a otimização individualizada da PPC com base no monitoramento contínuo da reatividade cerebrovascular após TCE grave. Dado que o CPP é um modificador

alvo na terapia intensiva de pacientes com TCE, um grande esforço tem sido despendido na otimização da PPC. A seleção de um CPP ideal é possível em teoria, pois

confirmado pela Figura 2, mas na prática permanecem muitas incertezas. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o metabolismo são regional e temporalmente heterogêneos após o TCE. Não se sabe se essas diferenças no fluxo e no metabolismo também correspondem a diferenças individuais no limite inferior de autorregulação ou nas faixas de otimização da PPC. Diferentes regiões do cérebro podem, portanto, exigir diferentes níveis de PPC, e diferentes níveis de PPC podem ser necessários em diferentes momentos após a lesão (1).

Embora a PPC ideal seja essencialmente um número imaginário, as técnicas de monitoramento cerebral de regulação da pressão fornecem informações complementares sobre os limites inferior e superior da PPC para um paciente individual ao longo do tempo.

Nosso estudo confirma achados anteriores do nosso grupo em uma coorte menor de 114 pacientes com TCE grave em um período diferente do estudo (1997-2000). Utilizando o método de inspeção visual das curvas PRx foi demonstrado que pacientes com PPC médio próximo ao PPC_{total} eram mais prováveis ter resultado favorável do que aqueles cuja média do PPC foi diferente do PPC_{total} (6). Nesse artigo, propusemos calcular o PPC como uma média móvel para orientar o tratamento e encurtar o período para definir o PPC_{optimal} por manipulação artificial da PA média. No presente estudo, adaptamos o software para calcular a PPC continuamente à beira do leito e investigamos se alterações espontâneas da PPC durante um período de 4 horas produziriam valores confiáveis de PPC. Este método é mais prático para os médicos e enfermeiros responsáveis pelo tratamento, permitindo o início precoce do manejo direcionado à PPC após apenas 2 horas de registro contínuo da PIC e da PA. Além disso, o método apresentado permite o ajuste do CPP alvo de acordo com a mudança do estado clínico. Em <20% dos nossos pacientes não conseguimos definir PPC. Em contraste com Steiner et al., também aceitamos curvas ascendentes e descendentes (fig. 1B-C) além de curvas em forma de U. Ambos os padrões adicionais permitem a identificação da melhor vasoreatividade (e, portanto, a aproximação da CPP) na faixa de CPP disponível.

É importante notar que tomar ambas as arestas das curvas em vez de apenas o ponto de viragem (vértice) introduz alguma sobreestimação (com curvas ascendentes) ou subestimação (com curvas descendentes) do CPP nesses casos. Além disso, curvas descendentes indicam

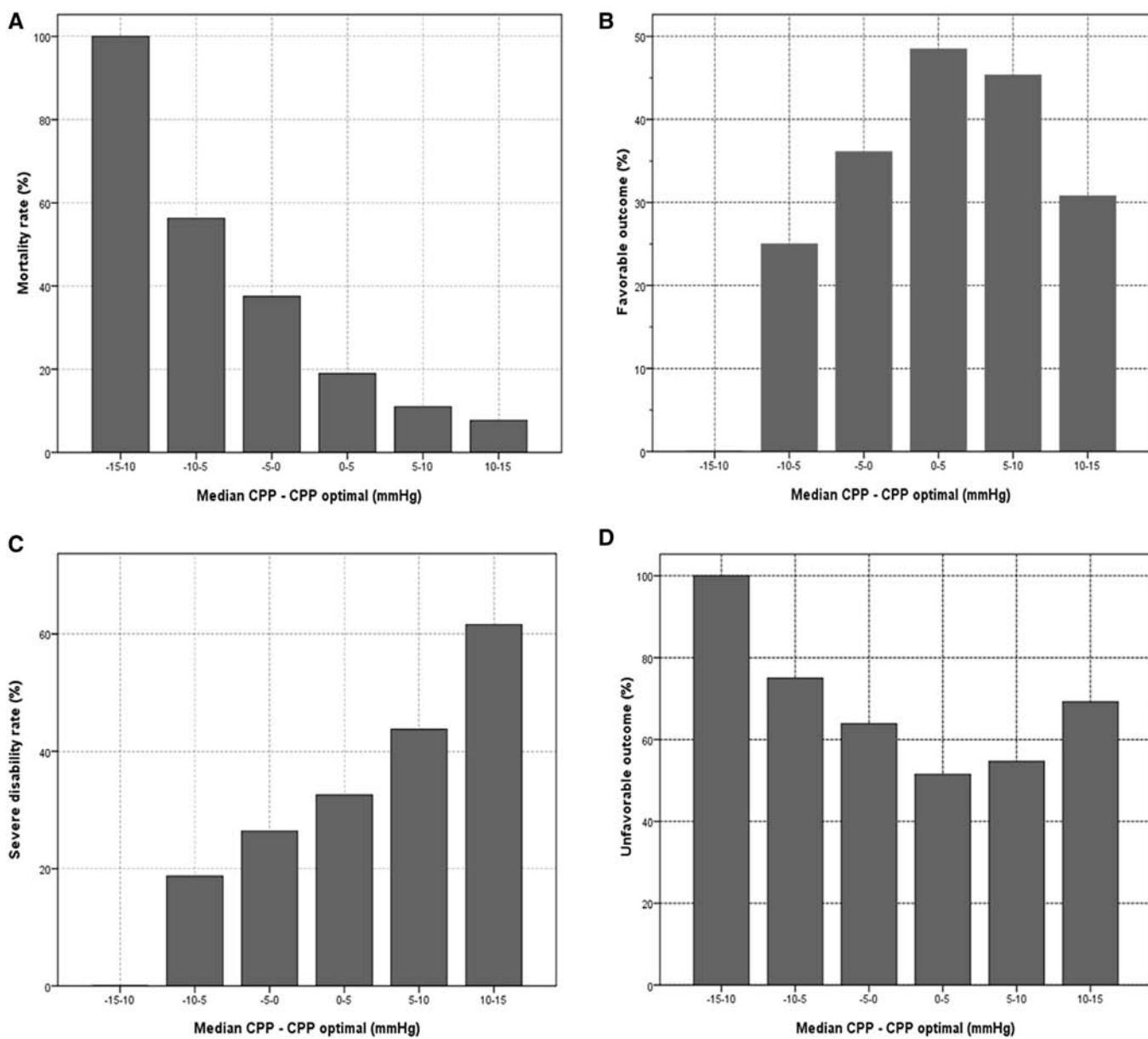


Figura. 3. Gráficos da relação entre taxa de mortalidade (pontuação 1 na Escala de Resultados de Glasgow), desfecho desfavorável (pontuação 1-3 na Escala de Resultados de Glasgow), taxa de incapacidade grave (pontuação 3 na Escala de Resultados de Glasgow) e diferença entre o cálculo contínuo da pressão mediana de perfusão cerebral (PPC) e CPP ideal utilizando uma janela móvel de 4 horas ($n = 299$); A, A mortalidade aumenta de forma constante quando a PPC mediana está cada vez mais abaixo do limiar da PPC ideal e diminui ligeiramente com o aumento dos valores acima da PPC ideal; B, Este gráfico mostra a curva assimétrica em forma de U invertido entre o desfecho favorável e a diferença entre o CPP mediano - CPP ótimo; C, Pode-se observar uma relação quase linear entre os valores medianos de PPC acima do limite ideal de PPC e a taxa de incapacidade grave; D, Uma curva em forma de U demonstrando que a menor incidência de desfecho desfavorável estava associada à PPC mediana em torno da PPC ideal.

a necessidade de elevar o CPP, sendo o inverso verdadeiro para curvas ascendentes. Portanto, a curva unilateral fornece orientação clínica apropriada da PPC até certo ponto. Curiosamente, a distribuição geral dos tipos de curvas não foi diferente usando a janela de cálculo de 4, 12 horas ou o período total de monitoramento, o que pode indicar que o atual regime de tratamento de TCE CPP em nosso centro não permite o estudo de toda a gama de valores de CPP. Somente quando os dados de todos os pacientes foram

reunidos, foi revelada toda a faixa autorregulatória do CPP (Fig. 2).

CPP ideal como limite para terapia orientada para autorregulação

A necessidade de definir PPC ideal para pacientes individuais com TCE tem sido enfatizada por vários autores (1-4, 13, 14). As diretrizes da Brain Trauma Foundation (2007) para o tratamento de TCE grave recomendaram que a PPC fosse tratada dentro do

faixa de 50-70 mm Hg (evidência de nível III). A Fundação concluiu que um limiar crítico para a isquemia situa-se geralmente na faixa de 50-60 mm Hg, e a violação desse limiar deve ser evitada (4). Além disso, a manutenção da PPC em níveis muito elevados (>70 mm Hg) também pode influenciar negativamente o resultado. Um estudo anterior do nosso grupo, incluindo pacientes do período de 1992 a 2001, sugeriu que níveis mais elevados de PPC estavam associados

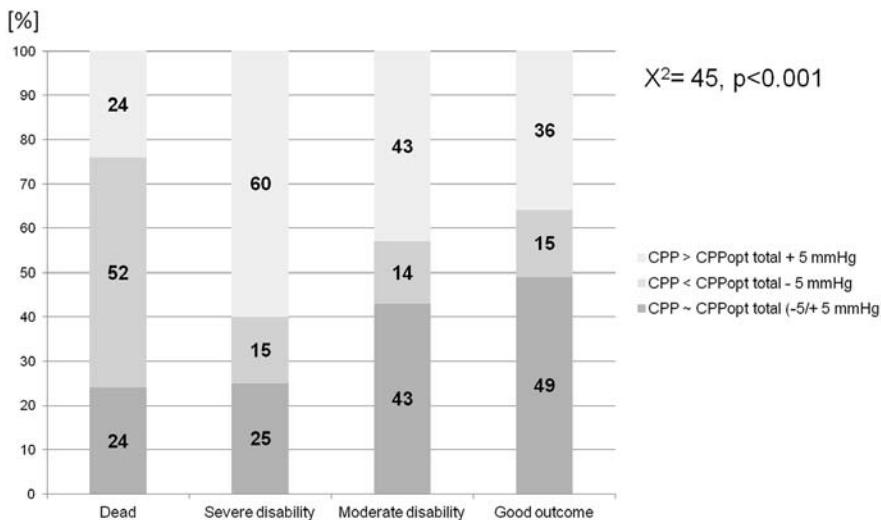


Figura. 4.Distribuição dos pacientes (%) nas categorias do Glasgow Outcome Score com pressão mediana de perfusão cerebral acima, abaixo ou próxima de uma pressão de perfusão cerebral ideal durante todo o período de registro.

com aumento das taxas de incapacidade grave (15). No entanto, isto não foi encontrado de forma consistente e provavelmente não se aplica a todos os pacientes (16-19). Outra evidência de um sério efeito sistêmico prejudicial da terapia agressiva com PPC é a síndrome do desconforto respiratório agudo (16).

Como tanto a PPC inadequada quanto a excessiva podem ser deletérias, é necessário estudar não apenas a diferença absoluta entre PPC e $\overline{\text{PPC}}$, mas também diferenciar os períodos de hipoperfusão ($\text{PPC} < \overline{\text{PPC}}$) e de hiperperfusão ($\text{PPC} > \overline{\text{PPC}}$). Nossos resultados mostram que usar um valor em torno da PPC ($\text{PPC} - 2 \text{ mm Hg}$) como um limite inferior individual para o manejo da PPC tem um valor discriminativo melhor do que um limite fixo de 60 ou 70 mm Hg. Além disso, demonstramos que a taxa de mortalidade aumentou com hipoperfusão relativa ($\text{PPC} < \overline{\text{PPC}}$), incapacidade grave com hiperperfusão ($\text{PPC} > \overline{\text{PPC}}$) e, portanto, o resultado favorável foi máximo com PPC mediana em torno da $\overline{\text{PPC}}$ individualizada (fig. 3). Com base nestas descobertas, propomos que, para fins clínicos, a PPC deve ser utilizada como um valor-alvo individual continuamente ajustado para o manejo da PPC (2, 6, 16, 17, 19-28). Em 2010, Jaeger et al (29) demonstraram que a PPC representa o ponto de ruptura inferior da autorregulação na clássica curva de autorregulação em forma de S, com a pressão parcial do oxigênio do tecido cerebral como um substituto do FSC.

No entanto, o tratamento muito acima deste limite fornecerá oxigênio e FSC em

excesso de demanda de oxigênio (hiperemia) e pode promover vazamento secundário de água transcapilar, agravando o edema cerebral, a PIC elevada e, eventualmente, a morte neuronal (16, 31-33). Especialmente em pacientes com autorregulação prejudicada, a resposta da PIC às elevações da PA é menos previsível, portanto, devem ser evitadas tentativas de manter a PPC em níveis mais elevados (17-19).

Limitações

Embora este estudo tenha uma amostra grande, trata-se de uma observação retrospectiva. As limitações da estimativa ideal de CPP com base no monitoramento PRx incluem uma série de artefatos que podem degradar a relação sinal-ruído dos dados coletados e limitações intrínsecas e sistemáticas da metodologia PRx linear. Os artefatos estão relacionados ao mau funcionamento de sondas ou transdutores ou são causados por manobras ativas, como drenagem ventricular, tosse e alterações nas variáveis do ventilador que afetam os níveis de dióxido de carbono. Embora tal artefato pudesse teoricamente ser evitado em um estudo prospectivo (o cálculo da PRx poderia ser interrompido durante a drenagem ventricular externa ou manobras de enfermagem), na prática eles são tratados por meio de algoritmos semiautomáticos de reconhecimento de artefatos com sucesso aceitável. No entanto, as limitações intrínsecas da tecnologia derivam de uma série de suposições feitas para calcular o PRx. Primeiro, PRx é um índice global e, portanto, representa a média geral de todos os territórios vasculares intracranianos. Não é absurdo supor que diferentes territórios possam exigir diferentes

pressões de perfusão (ou seja, o cérebro não lesionado requer PPC normal, enquanto as áreas pericontusionais requerem pressões de perfusão diferentes deste nível "normal"). Em segundo lugar, presume-se que as ondas lentas de pressão da PIC são predominantemente de natureza vasogênica. Isso pode nem sempre ser verdade. Terceiro, a PPC pode estar demasiado estável dentro do período de cálculo, não sondando suficientemente a curva autorregulatória. Por último, o cálculo da PRx requer a presença de flutuação espontânea da PA. Embora tais flutuações estejam presentes na maioria dos pacientes após TCE, a magnitude dessas flutuações pode ser insuficiente para produzir alterações significativas na PIC. Nesses casos, o valor de PRx não será confiável. Contudo, esta perda de precisão pode ser compensada pela natureza contínua da gravação. Mais estudos prospectivos são necessários para apoiar nossa hipótese de que o manejo próximo da PPC será benéfico em pacientes com TCE grave. Isto só pode ser feito com um estudo prospectivo multicêntrico randomizado e só pode ser feito com intervenções padronizadas para resultados de monitoramento de PRx. O cálculo contínuo do CPP com atualização regular (ou seja, de hora em hora) é uma etapa necessária para realizar tal padronização. Além disso, o desempenho da proposta de otimização da PPC guiada pela reatividade da pressão cerebrovascular deve ser testado em tratamentos específicos de TCE, como aqueles para craniectomia descompressiva, coma barbitúrico e hiperventilação ou hipotermia terapêutica (34, 35). Com nosso método à beira do leito conseguimos calcular a PPC em cerca de 55% do tempo de monitoramento. Devem ser feitas tentativas futuras para aumentar estes números, testando janelas temporais individuais flexíveis para alargar os intervalos de CPP. Além disso, nosso conceito deve ser validado analisando sua relação com outras técnicas de monitoramento cerebral e vários padrões de lesões em diagnósticos por imagem (1, 3).

CONCLUSÃO

Nossos dados sugerem que o cálculo online da PPC com base em uma janela de tempo móvel de 4 horas é viável em pacientes com TCE grave. Também conseguimos mostrar que existe uma associação entre o resultado e a diferença entre o PPC no qual o paciente foi tratado e o PPC calculado continuamente. Com base em nossos resultados, sugerimos que o conceito de PPC como um valor-alvo individual deve ser testado em um estudo prospectivo de terapia randomizado orientado para PPC.

REFERÊNCIAS

1. Vespa P: Qual é o limite ideal para a pressão de perfusão cerebral após lesão cerebral traumática? *Foco em Neurocirurgia* 2003; 15:E4
2. Nordström CH: O "conceito Lund": o que é e o que não é. *Medicina Intensiva* 2007; 33:558; resposta do autor 559
3. White H, Venkatesh B: Pressão de perfusão cerebral em neurotrauma: uma revisão. *Anesth Analg* 2008; 107:979-988
4. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al: Fundação para Trauma Cerebral; Associação Americana de Cirurgiões Neurológicos; Congresso de Cirurgiões Neurológicos; Seção Conjunta sobre Neurotrauma e Cuidados Intensivos, AANS/CNS: Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. IX. Limiares de perfusão cerebral. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suplemento 1:S59-S64
5. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al: Avaliação contínua da reatividade vasomotora cerebral em traumatismo crânioencefálico. *Neurocirurgia* 1997; 41:11-17; discussão 17
6. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al: O monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular permite a determinação da pressão de perfusão cerebral ideal em pacientes com lesão cerebral traumática. *Cuidados Críticos Médicos* 2002; 30:733-738
7. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al: Cuidados neurocríticos especializados e resultados de traumatismo crânioencefálico. *Medicina Intensiva* 2002; 28:547-553
8. Jennett B, Bond M: Avaliação do resultado após danos cerebrais graves. *Lanceta* 1975; 1:480-484
9. Czosnyka M, Piechnik S, Richards HK, et al: Contribuição da modelagem matemática para a interpretação de testes à beira do leito de autorregulação cerebrovascular. *J Neurol Neurocirurgia Psiquiatria* 1997; 63:721-731
10. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: Autorregulação cerebral. *Cerebrovasc Cérebro Metab Rev* 1990; 2:161-192
11. Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, et al: Fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo em crianças com ferimentos graves na cabeça. Parte 2: Autorregulação. *J Neurocirurgia* 1989; 71:72-76
12. Lang EW, Chesnut RM: Pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral em traumatismo crânioencefálico grave. *Nova Horiz* 1995; 3:400-409
13. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Pressão de perfusão cerebral: Protocolo de manejo e resultados clínicos. *J Neurocirurgia* 1995; 83:949-962
14. Lang EW, Chesnut RM: Um método à beira do leito para investigar a integridade e os limiares críticos da autorregulação da pressão cerebral em pacientes com lesão cerebral traumática grave. *Br J Neurocirurgia* 2000; 14:117-126
15. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al: Impacto da pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral na incapacidade grave e mortalidade após traumatismo crânioencefálico. *Cuidado Neurócrítico* 2006; 4:8-13
16. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al: Prevenção de insultos isquêmicos secundários após traumatismo crânioencefálico grave. *Cuidados Críticos Médicos* 1999; 27:2086-2095
17. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, et al: Pressão arterial e dinâmica de pressão intracraniana e volume em traumatismo crânioencefálico grave: Relação com o fluxo sanguíneo cerebral. *J Neurocirurgia* 1992; 77:15-19
18. Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, et al: Fluxo sanguíneo cerebral regional, pressão intracraniana e metabolismo cerebral em pacientes comatosos. *J Neurocirurgia* 1973; 38:131-144
19. Howells T, Elf K, Jones PA, et al: Reatividade à pressão como guia no tratamento da pressão de perfusão cerebral em pacientes com trauma cerebral. *J Neurocirurgia* 2005; 102:311-317
20. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al: Circulação cerebral e metabolismo após lesão cerebral traumática grave: O papel indescritível da isquemia. *J Neurocirurgia* 1991; 75:685-693
21. Chan KH, Miller JD, Piper IR: Fluxo sanguíneo cerebral com pressão de perfusão cerebral constante, mas alterando a pressão arterial e intracraniana: Relação com a autorregulação. *J Neurocirurgia Anestesiol* 1992; 4:188-193
22. Kiening KL, Härtl R, Unterberg AW, et al: Monitoramento de pO2 do tecido cerebral em pacientes comatosos: implicações para a terapia. *Neuro Res.* 1997; 19:233-240
23. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Limiares de fluidos e resultado de lesão cerebral grave. *Cuidados Críticos Médicos* 2002; 30:739-745
24. Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al: Hipertensão intracraniana e pressão de perfusão cerebral: influência na deterioração neurológica e resultado em traumatismo crânioencefálico grave. O Comitê Executivo do Julgamento Internacional do Selfotel. *J Neurocirurgia* 2000; 92:1-6
25. Andrews PJ, Sleeman DH, Statham PF, et al: Prevendo a recuperação em pacientes que sofrem de lesão cerebral traumática usando variáveis de admissão e dados fisiológicos: uma comparação entre análise de árvore de decisão e regressão logística. *J Neurocirurgia* 2002; 97:326-336
26. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD, et al: Correlação da pressão de perfusão cerebral e Escala de Coma de Glasgow com o resultado. *J Trauma* 1987; 27:1007-1013
27. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engström E, et al: A pressão de perfusão cerebral entre 50 e 60 mm Hg pode ser benéfica em pacientes com traumatismo crânioencefálico: um estudo computadorizado de monitoramento de insulto secundário. *Neurocirurgia* 2005; 56:962-971; discussão 962
28. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, et al: Relação dos níveis de pressão de perfusão cerebral com o resultado em lesão cerebral traumática. *Suplemento Acta Neurochir* 2005; 95:13-16
29. Jaeger M, Dengel M, Meixensberger J, et al: Efeitos da reatividade guiada pela pressão cerebrovascular, otimização da pressão de perfusão cerebral na oxigenação do tecido cerebral após lesão cerebral traumática. *Cuidados Críticos Médicos* 2010; 38:1343-1347
30. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al: Medição contínua de autorregulação
- por flutuações espontâneas na pressão de perfusão cerebral: Comparação de 3 métodos. *AVC2008*; 39:2531-2537
31. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, et al: Efeitos da hipertensão agudamente induzida em gatos no calibre arteriolar pial, no fluxo sanguíneo cerebral local e na barreira hematoencefálica. *Circ Res* 1976; 39:33-41
32. Durward QJ, Del Maestro RF, Amacher AL, et al: A influência da pressão arterial sistêmica e da pressão intracraniana no desenvolvimento de edema vasogênico cerebral. *J Neurocirurgia* 1983; 59:803-809
33. Lin JW, Tsai JT, Lin CM, et al: Avaliação da pressão de perfusão cerebral ideal em lesão cerebral traumática grave. *Suplemento Acta Neurochir* 2008; 101:131-136
34. Timmons SD: Tendências atuais no tratamento de neurotraumas. *Cuidados Críticos Médicos* 2010; 38(Suplemento 9):S431-S444
35. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al: Monitoramento da autorregulação cerebrovascular: fatos, mitos e elos perdidos. *Cuidado Neurócrítico* 2009; 10:373-386
37. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, et al: "Pressão ideal de perfusão cerebral" em pacientes de baixo grau após hemorragia subaracnóidea. *Cuidado Neurócrítico* 2010; 13:17-23

APÊNDICE

Os dados PRx foram processados primeiro usando a Transformada de Fisher para obter distribuição normal, eliminando o efeito teto do valor máximo de PRx de 1,0 (36). Os dados foram então agrupados de acordo com os valores de PPC subdivididos em seções de 5 mm Hg. Valores de PPC <40 mm Hg e >120 mm Hg formaram os dois compartimentos extremos. Para cada bin foram montados os valores correspondentes de PRx. O valor médio esde cada compartimento foram então plotados em relação aos valores médios de CPP dos compartimentos, a fim de criar o gráfico de barras de erro que representa a relação entre PRx e CPP. Teoricamente, essa relação deveria formar uma curva suave em forma de U, ou seja, com piora da reatividade da pressão cerebrovascular (aumento da PRx) para valores de PPC mais distantes do centro da curva. Um algoritmo foi, portanto, desenvolvido para ajustar tal curva ao gráfico de barras de erro PRx-CPP para estimar o valor do CPP ideal, ou seja, o valor de CPP para o qual o PRx atinge o menor valor. Um resumo das etapas de processamento está listado abaixo.

1. Descarte o primeiro e o último compartimento CPP, pois contêm valores discrepantes.
2. Descarte os compartimentos CPP que contenham <2% de pontos de dados.
3. Identifique o compartimento CPP com o valor PRx mínimo (rotulado como "CPP")

4. Ajuste um polinômio de segunda ordem representando uma parábola convexa ao gráfico. A curva ajustada deve atender aos seguintes critérios:
- a. Na primeira tentativa espera-se que a parte da curva ajustada inclua o ponto convexo (isto é, ponto de mudança de sinal da primeira derivada de negativo para positivo). Se tal curva não puder ser encontrada ou não preencher todos os critérios restantes, então a parte monotonicamente ascendente ou descendente da curva poderá ser usada. A curva deve, no entanto, seguir até certo ponto a forma convexa.
- b. A sequência dos valores médios PRx dos dois últimos compartimentos em cada borda da curva deve seguir a ordem correta e esperada, dependendo da parte da curva parabólica ajustada (ou seja, descendente na borda esquerda e ascendente na direita).
- ao ajustar uma curva parabólica incluindo um mínimo claro). As caixas de borda que não atendem a este critério são excluídas e o processo de encaixe é repetido.
- c. Os dados correspondentes aos compartimentos usados no ajuste de curva bem-sucedido (isto é, após várias exclusões mencionadas acima) devem pelo menos: i. representam 50% de todos os pontos de dados no período da janela analisada, ii. cobrir pelo menos 50% da gama de dados PRx disponíveis nesse período, e iii. representam 20 mm Hg de flutuação da PPC, portanto o número de compartimentos usados para ajuste de dados deve ser de pelo menos 4.
- d. A parte ajustada da curva deve abranger o intervalo de valores PRx de pelo menos 0,2; em outras palavras, curvas muito "planas" são rejeitadas.
- e. A parte ajustada da curva deve incluir o valor CPP conforme definido acima.
5. Se todos os critérios/restricções forem cumpridos, o procedimento de adaptação é interrompido e o CPP ideal é retornado automaticamente. Este será o valor correspondente ao ponto mínimo da curva ajustada que se encontra dentro do intervalo coberto de valores de CPP (intervalo de compartimentos de CPP utilizados para o ajuste). Observe que quando a curva ajustada não inclui o ponto convexo (isto é, ponto de mudança de sinal da primeira derivada de negativa para positiva), o valor ideal estimado será subestimado (curva ascendente) ou superestimado (curva descendente) dependendo do formato da peça montada.
6. Se todas as tentativas foram esgotadas e nenhuma curva satisfatória foi ajustada, o procedimento retorna um valor inválido (ou seja, valor Not-A-Number) para o período selecionado.