



Universidade de Groningen

Monitoramento multimodal contínuo em crianças após lesão cerebral traumática - experiência preliminar

Jovem, Adam MH; Donnelly, Joseph; Czosnyka, Marek; Jalloh, Ibrahim; Liu, Xiuyun; Áries, Marcel J.; Fernandes, Helen M.; Garnett, Matthew R.; Smielewski, Peter; Hutchinson, Peter J.

Publicado em:
PLOS UM

DOI:
[10.1371/journal.pone.0148817](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148817)

NOTA IMPORTANTE: Aconselha-se a consulta da versão da editora (PDF da editora) caso pretenda citá-la. Verifique a versão do documento abaixo.

Versão do documento
PDF do editor, também conhecido como versão do registro

Data de publicação:
2016

[Link para publicação no banco de dados de pesquisa da Universidade de Groningen/UMCG](#)

Citação para versão publicada (APA):

Young, AMH, Donnelly, J., Czosnyka, M., Jalloh, I., Liu, X., Aries, MJ, Fernandes, HM, Garnett, MR, Smielewski, P., Hutchinson, PJ, & Agrawal, S. (2016). Monitoramento multimodal contínuo em crianças após experiência preliminar de lesão cerebral traumática. *PLOS UM*, 11(3), [e0148817]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148817>

direito autoral

Exceto para uso estritamente pessoal, não é permitido baixar ou encaminhar/distribuir o texto ou parte dele sem o consentimento do(s) autor(es) e/ou titular(es) dos direitos autorais, a menos que a obra esteja sob conteúdo aberto. licença (como Creative Commons).

A publicação também pode ser distribuída aqui nos termos do Artigo 25fa da Lei Holandesa de Direitos Autorais, indicada pela licença "Taverne". Mais informações podem ser encontradas no site da Universidade de Groningen: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverneamendment>.

Política de remoção

Se você acredita que este documento viola direitos autorais, entre em contato conosco fornecendo detalhes e removeremos o acesso ao trabalho imediatamente e investigaremos sua reclamação.

Baixado do banco de dados de pesquisa da Universidade de Groningen/UMCG (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. Por razões técnicas, o número de autores mostrado nesta capa está limitado a 10 no máximo.

ARTIGO DE PESQUISA

Monitoramento multimodal contínuo em crianças após lesão cerebral traumática – experiência preliminar

Adam MH Jovem^{1*}, Joseph Donnelly¹, Marek Czosnyka^{1,3}, Ibrahim Jalloh¹, Xiuyun Liu¹, Marcel J. Áries^{1,4}, Helen M. Fernandes¹, Matthew R. Garnett¹, Peter Smielewski¹, Peter J. Hutchinson¹, Shruti Agrawal²

1Divisão de Neurocirurgia Acadêmica, Departamento de Neurociências Clínicas, Hospital Addenbrooke, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido, 2Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Addenbrooke, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido, 3Instituto de Sistemas Eletrônicos, Universidade de Tecnologia de Varsóvia, Polônia, 4Departamento de Terapia Intensiva, Universidade de Groningen, University Medical Center Groningen, Holanda

* ay276@cam.ac.uk



ACESSO LIVRE

Citação: Jovem AMH, Donnelly J, Czosnyka M, Jalloh I, Liu X, Áries MJ, et al. (2016) Monitoramento Multimodal Contínuo em Crianças após Lesão Cerebral Traumática – Experiência Preliminar. PLoS ONE 11 (3): e0148817. doi:10.1371/journal.pone.0148817

Editor: Han-Chiao Isaac Chen, Universidade da Pensilvânia, ESTADOS UNIDOS

Recebido: 21 de julho de 2015

Aceitaram: 22 de janeiro de 2016

Publicados: 15 de março de 2016

Direito autor: © 2016 Young et al. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da [Licença de Atribuição Creative Commons](#), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.

Declaração de disponibilidade de dados: Todos os dados relevantes estão no artigo e em seu arquivo de informações de apoio.

Financiamento: Os autores agradecem o apoio financeiro da seguinte forma: Apoio à pesquisa: o Medical Research Council (MRC, Grant Nos. G0600986 ID79068 e G1002277 ID98489) e o National Institute for Health Research Biomedical Research Center (NIHR BRC) Cambridge (Tema Neurociência; Tema Lesão Cerebral e Reparo). Apoio dos autores: Peter J. Hutchinson – Professor de Pesquisa do NIHR, Academia de Ciências Médicas/Health Foundation Senior Surgical Scientist Fellowship e NIHR Cambridge BRC. Joseph

Abstrato

Introdução

O monitoramento multimodal é regularmente empregado em pacientes adultos com lesão cerebral traumática (TCE), onde fornece informações fisiológicas e terapêuticas sobre essa condição heterogênea. Os estudos pediátricos são menos frequentes.

Métodos

Foi realizada uma análise de dados coletados prospectivamente de 12 pacientes pediátricos com TCE internados no Hospital Addenbrooke, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) entre agosto de 2012 e dezembro de 2014. A pressão intracraniana (PIC), a pressão arterial média (PAM) e a pressão de perfusão cerebral (PPC) dos pacientes foram monitoradas continuamente usando o software de monitoramento cerebral ICM+¹. Foram calculados o índice de reatividade à pressão (PRx) e o 'CPP ideal' (CPPopt). O resultado do paciente foi dicotomizado em sobreviventes e não sobreviventes.

Resultados

Aos 6 meses, 8/12 (66%) da coorte sobreviveram ao TCE. A mediana (\pm AIQ) A PIC foi significativamente menor nos sobreviventes $13,1 \pm 3,2$ mm Hg em comparação com não sobreviventes $21,6 \pm 42,9$ mm Hg ($p = 0,003$). A mediana do tempo gasto com PIC acima de 20 mm Hg foi menor nos sobreviventes ($9,7 \pm 9,8\%$ vs $60,5 \pm 67,4\%$ nos não sobreviventes; $p = 0,003$). Embora não tenha havido evidência de que a PPC fosse diferente entre os grupos de sobrevivência, o tempo gasto com uma PPC próxima (dentro de 10 mm Hg) da PPC ideal foi significativamente maior nos sobreviventes ($90,7 \pm 12,6\%$) em comparação com não sobreviventes ($70,6 \pm 21,8\%$; $p = 0,02$). PRx forneceu separação significativa de resultados com PRx mediano em sobreviventes sendo $0,02 \pm 0,19$ em comparação com $0,39 \pm 0,62$ em não sobreviventes ($p = 0,02$).

Donnelly é apoiado por uma bolsa Woolf Fisher. MC-NIHR BRC. PS e MC têm interesse financeiro em uma parte da taxa de licenciamento do ICM+, um software licenciado pela Cambridge Enterprise Ltd. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, na coleta e análise de dados, na decisão de publicação ou na preparação do manuscrito.

Interesses competitivos:ICM+ é um software licenciado pela Cambridge Enterprise Ltd. PS e MC têm interesse financeiro em parte da taxa de licenciamento. Não há patentes adicionais, produtos em desenvolvimento ou produtos comercializados a declarar. Isto não altera a adesão dos autores a todas as políticas da PLOS ONE sobre compartilhamento de dados e materiais.

Abreviações:PAM, pressão arterial média; PPC, pressão de perfusão cerebral; PIC, pressão intracraniana; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; PRx, índice de reatividade à pressão; CPPopt, CPP Ótimo; TCE, Traumatismo Cranioencefálico.

Conclusão

Nossas observações fornecem evidências de que o monitoramento multimodal pode ser útil no TCE pediátrico com PIC, desvio do PPC do CPPopt e PRx correlacionado com o desfecho do paciente.

Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) continua sendo um importante problema de saúde pública, principalmente em crianças. Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência de hospitalização e TCE fatal é desproporcionalmente alta em crianças. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças relata mais de 1,4 milhão de incidentes de TCE em crianças e mais de 50.000 mortes somente nos EUA [1]. Apesar disso, pouco se sabe sobre a fisiopatologia da lesão cerebral aguda em crianças [2].

O monitoramento cerebral multimodal tem sido recomendado para orientar o manejo do TCE grave em adultos [3] no entanto, há experiência limitada com monitoramento cerebral avançado em pediatria, embora alguns estudos pioneiros tenham sido publicados [4,5]. O monitoramento multimodal proporciona aos médicos uma indicação precoce de insultos secundários ao cérebro em recuperação, identificando características como pressão intracraniana elevada (PIC) e diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC; definida como pressão arterial média menos PIC). Embora haja algum consenso sobre qual valor do ICP é inaceitavelmente alto, o nível ideal de CPP é mais controverso [6]. Isto é particularmente pertinente na população pediátrica, onde a pressão arterial média (PAM) "normal" depende da idade e os níveis críticos de PIC não estão bem caracterizados.

A reatividade da pressão cerebrovascular indica como a PIC muda em relação às alterações na PAM e pode ser avaliada usando o índice de reatividade à pressão (PRx). PRx é calculado como uma correlação linear móvel entre ondas lentas de PAM e PIC, e pode ser considerado um estimador de autorregulação cerebral [7]. Um PRx negativo indica reatividade à pressão intacta, enquanto um PRx positivo indica reatividade à pressão prejudicada. Usando PRx, foi proposto um método para encontrar a PPC na qual a vasculatura é mais reativa [8,9]. Ao traçar o PRx médio em diferentes faixas de CPP, o CPP com o PRx mais negativo (ou melhor) pode ser representado automaticamente como uma variável contínua dependente do tempo - o CPP 'ótimo' (CPPopt) [10].

No TCE pediátrico, os pacientes com menor PRx têm maior chance de sobrevivência [5]. Nessa coorte, o PRx dependia do nível de CPP; uma constatação que levanta a possibilidade de definir metas de CPPopt para crianças. Aqui, descrevemos o monitoramento multimodal de crianças que sofreram lesão cerebral traumática grave.

Metodologia

Pacientes

Os dados deste estudo foram coletados prospectivamente de 12 pacientes pediátricos com TCE internados no Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) entre agosto de 2012 e dezembro de 2014. Pacientes consecutivos com TCE com necessidade clínica de monitoramento da PIC foram incluídos para análise. A inserção de um dispositivo de monitorização intracraniana faz parte da prática clínica de rotina e, como tal, não necessita de aprovação ética. Os dados são coletados rotineiramente para fins clínicos e orientam o manejo dos pacientes. A análise dos dados deste estudo para fins de avaliação de serviços foi aprovada pelo Cambridge University Hospital NHS Trust, Departamento de Auditoria e Avaliação de Serviços (Ref:2143) e não exigiu aprovação ética ou consentimento do paciente. O tratamento dos pacientes foi orientado puramente com base nas medidas de PIC e PPC,

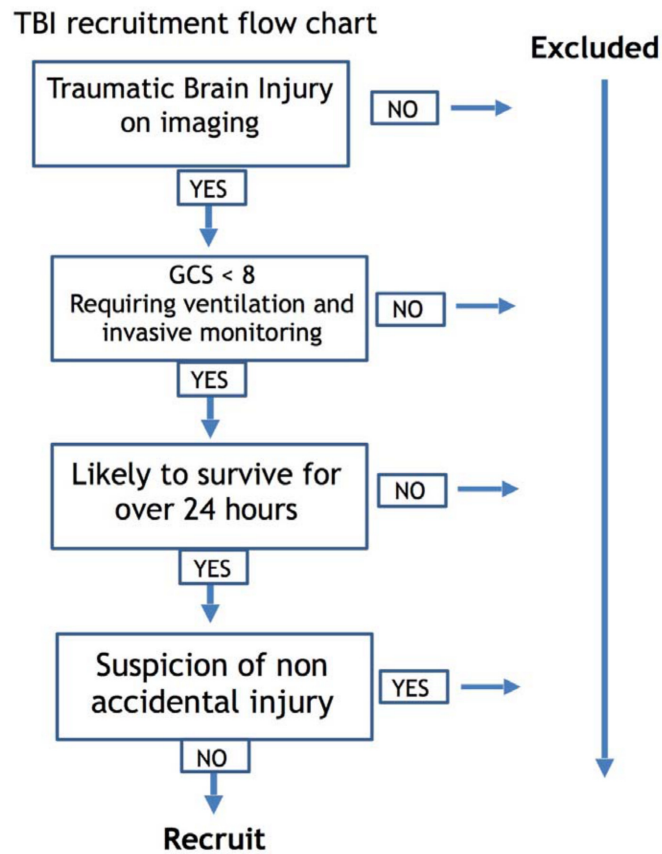


Fig 1. Fluxograma demonstrando o recrutamento de pacientes pediátricos com traumatismo cranioencefálico.

doi:10.1371/journal.pone.0148817.g001

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) patologia relacionada ao TCE, confirmada em tomografia computadorizada ou ressonância magnética, 2) lesão grave (GCS <8) que não conseguiu demonstrar melhora clínica precoce significativa (ou seja, neurologia deficiente durante a suspensão da sedação) e 3) requerendo monitoramento invasivo de PIC e MAP. Os pacientes foram excluídos se fosse improvável que sobrevivessem por mais de 24 horas ou se houvesse qualquer suspeita de lesão não accidental (NAI; [Figura 1](#)). Os pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes atuais de TCE pediátrico [11] e seguiram o protocolo local estabelecido na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP; [Apêndice S1](#)). Os pacientes foram inicialmente sedados, intubados, ventilados e paralisados. As intervenções tiveram como objetivo manter a PIC < 20 mm Hg usando uma abordagem gradual de posicionamento da cabeça erguida, sedação/analgesia, paralisia muscular, hiperventilação moderada, ventriculostomia e agentes osmóticos. Todos os pacientes foram sedados e paralisados na coorte, porém nenhum paciente recebeu hipotermia induzida ou coma barbitúrico. Apenas dois pacientes receberam suporte vasopressor para manter a PPC (nenhum dos quais sobreviveu). Nenhum paciente foi submetido à hemicraniectomia descompressiva.

Aquisição e análise de dados

A PIC foi monitorada com um microsensor intraparenquimatoso inserido no córtex frontal direito (Codman ICP Micro-Sensor, Codman & Shurtleff, Raynham, MA) e a pressão arterial média (PAM) foi monitorada na artéria radial ou femoral com calibração zero no nível do átrio direito (Baxter Healthcare CA, EUA; Sidcup, Reino Unido). Todos os sinais foram digitalizados utilizando um conversor A/D (DT9801, Data Translation, Marlboro, MA), amostrado na frequência de 100 Hz,

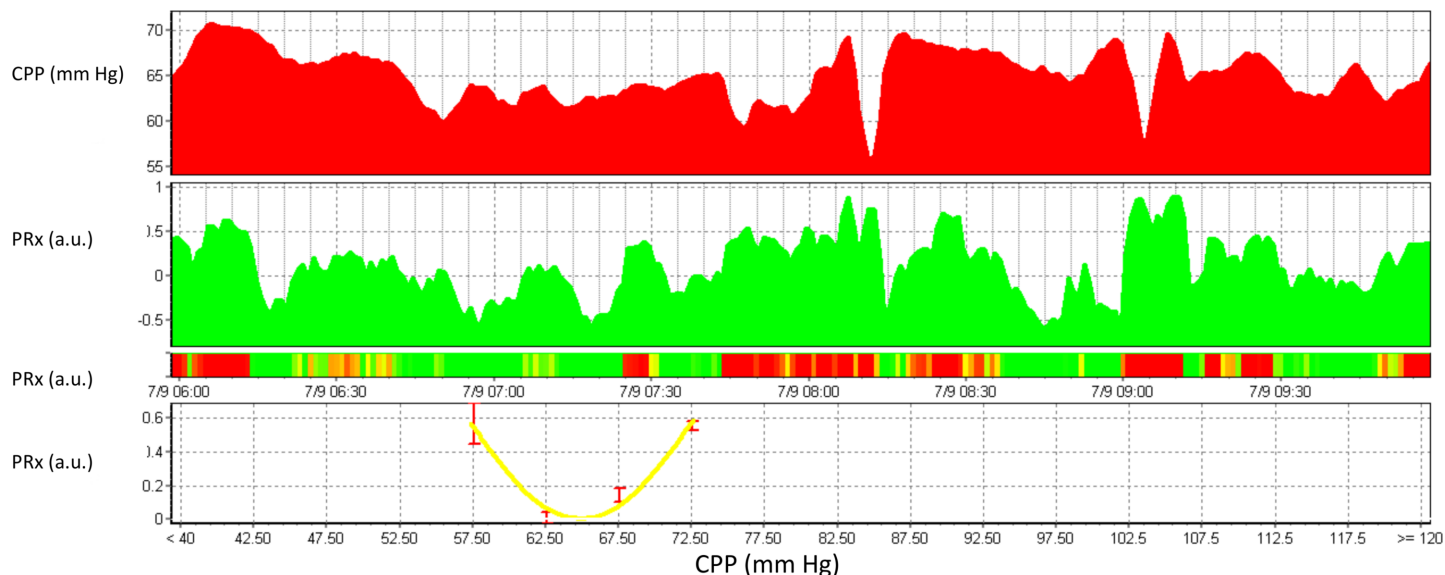


Fig 2. Exemplo de um período de 4 horas de sinais de monitoramento multimodal em TCE pediátrico. Nesta captura de tela, o CPP é mostrado no painel superior e o índice de reatividade à pressão no segundo painel durante um período de 4 horas, das 06h00 às 10h00. No terceiro painel há um gráfico de risco em que um PRx negativo (boa autorregulação) é indicado em cinza e um PRx perturbado ($>0,3$) é indicado em preto. Em dois casos, a PPC cai abaixo de 60 mm Hg. Durante essas quedas no CPP, o PRx fica perturbado (preto no gráfico de risco). No painel inferior, o CPP é plotado em relação ao PRx e uma curva polinomial é ajustada. O mínimo desta curva é em torno de 65 mm Hg, o que indicaria, portanto, a PPC ideal no momento 10h.

doi:10.1371/journal.pone.0148817.g002

e gravado usando um laptop com software ICM+ (Universidade de Cambridge, Cambridge Enterprise, Cambridge, Reino Unido, <http://www.neurosurg.cam.ac.uk/icmpls>). O mesmo software foi posteriormente utilizado para a análise retrospectiva de todos os sinais armazenados (Figs. 2 e 3). Os valores médios de tempo de ICP, MAP e CPP ($CPP = MAP - ICP$) foram calculados usando integração de tempo de forma de onda em intervalos de 60 segundos. A PRx cerebrovascular foi calculada como um coeficiente de correlação de Pearson móvel entre 30 valores médios consecutivos de 10 segundos de PAM e sinais de PIC correspondentes (com 80% de sobreposição de dados) [7]. Médias superiores a 10 segundos foram utilizadas para suprimir a influência dos componentes das ondas de frequência respiratória e de pulso. Uma correlação positiva entre PAM e PIC nesta faixa de frequência é indicativa de vasculatura cerebral passiva e autorregulação prejudicada. A correlação negativa entre PAM e PIC na mesma frequência é indicativa de vasculatura reativa e autorregulação intacta [12,13,14]. Valores de PRx superiores a 0,2 indicam autorregulação gravemente perturbada e estão associados a um pior resultado em adultos [7]. Os artefatos foram identificados manualmente após a coleta de dados e excluídos de análises posteriores.

O monitoramento multimodal foi iniciado na oportunidade mais próxima possível após o paciente ter sido transferido para o ambiente terciário e foi encerrado quando a sedação foi suspensa e a criança começou a acordar ou morreu. O tempo médio de coleta de dados da coorte foi de 3,5 dias.

O CPP ideal foi calculado continuamente conforme descrito anteriormente [10]. Usando os dados das 4 horas anteriores, foi calculada a média dos valores de PRx em diferentes faixas de CPP observadas, abrangendo 5 mm Hg. Um método de ajuste automático de curva (ver Aries et al., [10] para detalhes) foi então aplicado aos dados de CPP-PRx para determinar o valor de CPP com o menor valor de PRx associado - CPPopt. Este valor CPPopt foi atualizado a cada minuto usando uma janela de tempo móvel de 4 horas. O algoritmo foi configurado para que um CPPopt pudesse ser gerado se pelo menos 50% dos pontos de dados na janela de 4 horas estivessem disponíveis (ou seja, com um mínimo de 2 horas de monitoramento). Um exemplo ilustrativo de um paciente individual é mostrado em Figura 3.

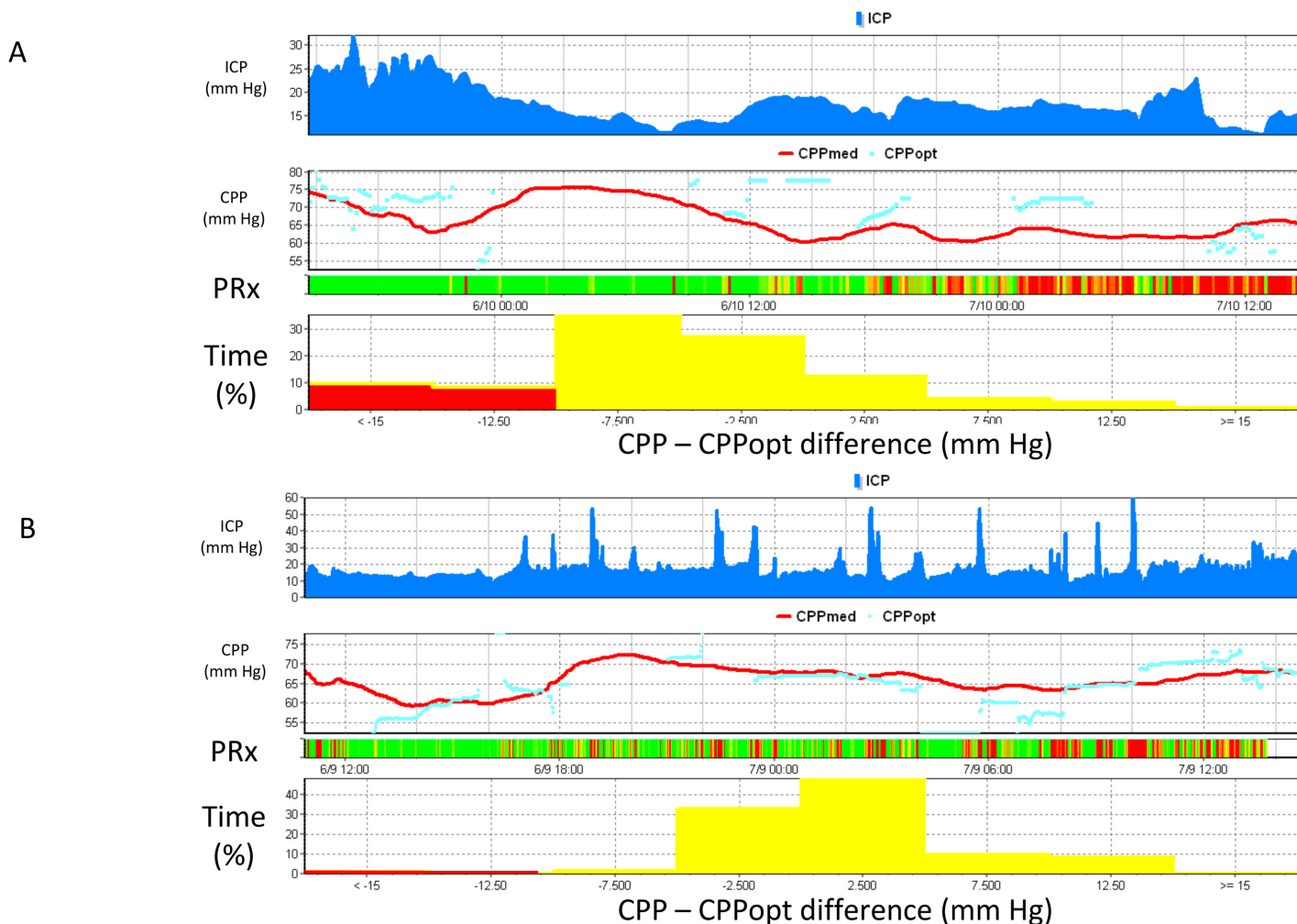


Fig 3. Cálculo em tempo real do CPPoptimal in vivo. A Fig 3A é um exemplo de um paciente pediátrico com TCE. O ICP é exibido no painel superior, seguido pelo CPP (tanto o CPP absoluto (linha) quanto o CPPopt calculado (círculos)), um gráfico de risco de PRx e, finalmente, um histograma indicando o tempo gasto em várias distâncias do CPP ideal calculado. Embora a PPC deste paciente estivesse acima de 60 mm Hg durante todo este registro, a PPC estava consistentemente abaixo da PPC ideal calculada. Isto é representado no histograma que indica que durante este período de 2 dias, o paciente passou quase 20% do tempo (expresso como uma porcentagem do tempo total de CPPopt disponível) > 10 mm Hg abaixo do CPPopt instantâneo. No segundo dia desta gravação, vemos PRx persistentemente perturbado. Este paciente faleceu três dias após a internação. A Fig 3B mostra um exemplo análogo em outro paciente pediátrico com TCE. Este paciente demonstrou múltiplas ondas de platô de PIC e PPC entre 60 e 70 mm Hg. A autorregulação indicada pelo gráfico de risco PRx foi principalmente boa. O CPP estava principalmente próximo do CPP ideal calculado, como visto tanto na visualização da série temporal (painel 2) quanto no histograma de tempo CPP-CPPopt (painel inferior). Este paciente sobreviveu.

doi:10.1371/journal.pone.0148817.g003

Os valores das variáveis medidas de cada paciente foram calculados em média (média) durante todo o período de monitoramento, de modo que cada paciente foi representado por um conjunto de dados contendo PAM, PIC, PPC e PRx. Em pacientes individuais, as diferenças entre o CPPopt e o CPP mediano para os períodos da janela móvel foram calculadas continuamente ($\Delta\text{CPP} = \text{CPP mediano} - \text{CPPopt}$). A porcentagem de tempo que cada paciente passou dentro de diferentes faixas de 5 mm Hg de ΔCPP foi calculada. A porcentagem de tempo gasto com um PPC mais de 10 mm Hg abaixo ($\Delta\text{CPP} < -10$ mm Hg), mais de 10 mm Hg acima ($\Delta\text{CPP} > 10$ mm Hg) ou dentro de 10 mm Hg ($\Delta\text{CPP} = -10$ a 10 mm Hg) do CPPopt foi calculado para cada paciente.

O resultado clínico foi avaliado por um médico na alta da UTI e em um ambatório 6 meses após o momento da lesão. O desfecho primário foi a sobrevivência.

Análise Estatística

Todos os dados fisiológicos são resumidos como medianas com seu intervalo interquartil associado (IQR). As diferenças nos valores fisiológicos entre sobreviventes e não sobreviventes foram interrogadas com o teste U de Mann-Whitney. O nível de significância foi estabelecido em 0,05 e todos os testes foram bicaudais e não ajustados para comparações múltiplas. Todas as análises de dados foram realizadas no software SPSS versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

A idade média de apresentação foi de 6,25 anos (variação de 3 meses a 13 anos); a coorte foi dividida igualmente entre os sexos ([tabela 1](#)). 92% dos pacientes estiveram envolvidos em uma colisão rodoviária; 75% dos quais eram carro versus paciente e 25% carro versus carro. Um paciente sofreu uma queda de uma altura significativa. As pontuações Marshall modificadas variaram de 1 a 5 com moda 2. A sobrevivência foi idêntica na alta da UTI e aos 6 meses, 8/12 (66%) da coorte sobreviveram à lesão cerebral aguda. Seis sobreviventes tiveram um GOS de 5, com as duas crianças restantes tendo uma pontuação de 4 e 3, respectivamente.

A mediana da PIC foi significativamente menor naqueles que sobreviveram 13,1±3,2 mmHg (mediana ± IIQ) em comparação com aqueles que não sobreviveram 21,6±42,9 mmHg ($p = 0,003$; [mesa 2](#)).

Tabela 1. Tabela demográfica dos pacientes com traumatismo cranioencefálico incluídos no estudo. Os testes estatísticos são todos univariados e não corrigidos para comparações múltiplas.

	Sobreviveu (n = 7)	Não sobreviventes (n = 5)	valor p
Idade, média±SD	5.9±3.9	8.2±6,5	0,45
Macho (%)	3 (43)	3 (60)	0,62
GCS de admissão, mediana (intervalo)	9 (3–13)	3 (3–9)	0,26
Pontuação Motora	4 (1–6)	1 (1–4)	0,21
Mecanismo de lesão			
Carro vs Paciente	3 (43)	5 (100)	0,07
Carro vs Carro	3 (43)	0 (0)	0,03
Cair da altura	1 (14)	0 (0)	0,24
Alunos			
Reativo (%)	5 (72)	2 (40)	0,1
Fixado unilateralmente (%)	1 (14)	2 (40)	0,45
Fixado bilateralmente (%)	1 (14)	1 (20)	1
Hipóxia	1 (14)	2 (40)	0,45
Hipotensão	2 (28)	0 (0)	0,15
Pontuação Marshall modificada, (mediana)	2	3	N / D
HAS na TC (%)	5 (72)	4 (80)	0,8
Massa Peridural (%)	4 (58)	1 (20)	0,09
Hemorragias petequiais (%)	3 (42)	1 (20)	0,6
Obliteração de Cisternas Basais (%)	2 (28)	3 (60)	0,3
Deslocamento da linha média (%)	4 (58)	1 (20)	0,09
Intervenção cirúrgica			
Dreno Ventricular Externo	2 (28)	1 (20)	0,3
Evacuação de hematoma	2 (28)	0 (0)	0,15
Descompressão	1 (14)	1 (20)	1
Hemoglobina, média±SD	7,9±1,9	11.6±3.1	0,01
Glicose, média±SD	11.4±1.6	11.1±3.9	0,9
Pontuação do resultado de Glasgow, mediana (intervalo)	5 (3–5)	1 (1)	0,001

doi:10.1371/journal.pone.0148817.t001

Tabela 2. Parâmetros de monitoramento multimodal em pacientes com lesão cerebral estratificados por desfecho ao término do monitoramento cerebral. PIC – pressão intracraniana, PAM – pressão arterial média, CPP – pressão de perfusão cerebral, CPPopt – pressão de perfusão cerebral ideal, PRx – índice de reatividade à pressão, RAP – reserva compensatória cerebrospinal.

	Sobreviventes (n = 7)		Não sobreviventes (n = 5)		Valor P
	Mediana	AIQ	Mediana	AIQ	Mann-Whitney
PIC (mm Hg)	13.07	3.23	21.64	42,90	0,003
%tempo PIC > 20 mm Hg	9,73	9,84	60,47	67,40	0,003
PAM (mm Hg)	77.07	17,69	93,00	24.23	0,11
PPC (mm Hg)	63,42	8.10	61.11	38,62	0,91
CPPopt (mm Hg)	63,68	8,94	66,45	18h70	0,48
PRx (au)	0,02	0,19	0,39	0,62	0,02
RAP (au)	0,64	0,27	0,46	0,43	0,11
% tempo CPPopt disponível	55,96	13,84	43,48	28.32	0,02
Duração (horas)	75,3	22.3	82,3	61,8	0,87
% tempo CPPopt disponível	55,96	13,84	43,48	28.32	0,02
% de tempo CPP-CPPopt < -10 mm Hg	4,70	5,68	15.17	30,74	0,04
% tempo CPP-CPPopt -10 a 10 mm Hg	90,68	12,64	70,61	21,78	0,02
%tempo CPP-CPPopt > 10 mm Hg	5.09	10.03	11.62	16,9	0,76

Os testes estatísticos são todos univariados e não corrigidos para comparações múltiplas.

doi:10.1371/journal.pone.0148817.t002

Além disso, no grupo de sobreviventes, os pacientes apresentaram PIC elevada (> 20 mmHg) por apenas 9,7±9,8%, do tempo, em comparação com 60,5±67,4% nos não sobreviventes ($p = 0,003$). Houve tendência de redução da pressão arterial (PAM) nos que sobreviveram 77,1±17,7 mmHg em comparação aos que não sobreviveram 93,0±24,2 mmHg ($p = 0,11$). O índice de reatividade à pressão (PRx) também proporcionou separação significativa dos resultados, com os sobreviventes tendo uma mediana de 0,02±0,19 em comparação com 0,39±0,62 nos pacientes falecidos ($p = 0,02$; [Figura 4](#)).

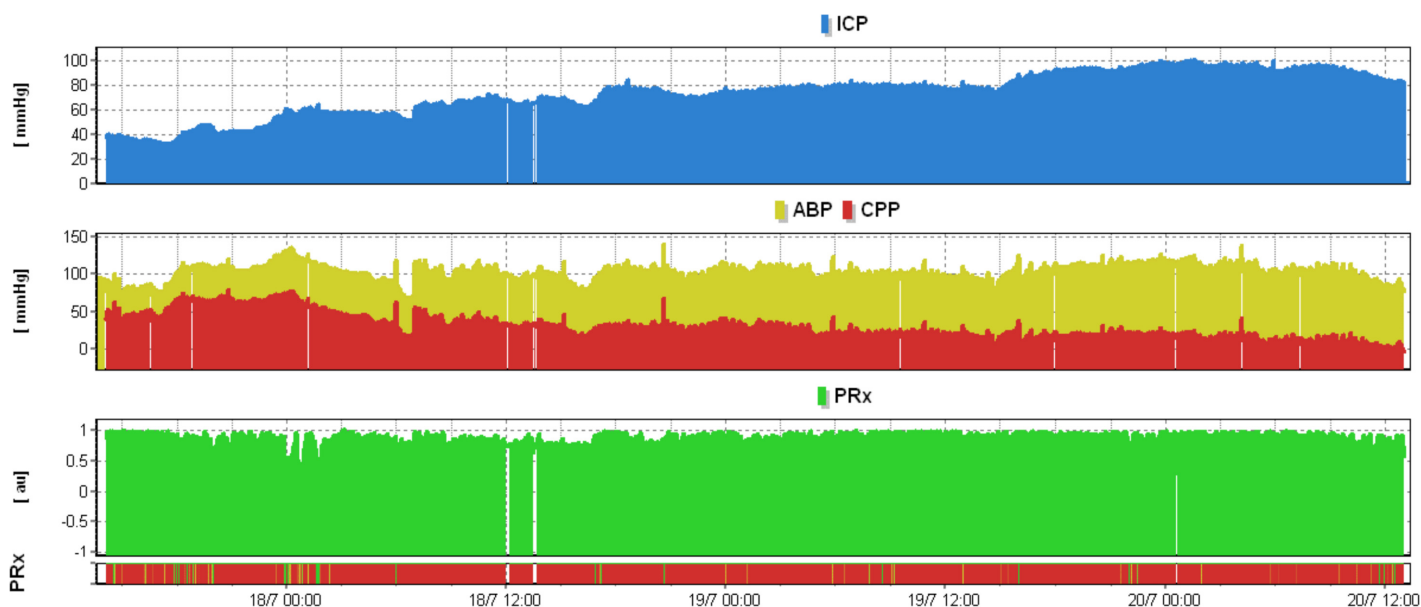


Fig 4. Índice de reatividade à pressão gravemente prejudicado durante hipertensão intracraniana refratária. A pressão intracraniana elevada foi associada ao índice de reatividade à pressão persistentemente prejudicado, conforme indicado pela linha vermelha sólida (codificada como preta nesta figura) no gráfico de risco PRx. Nesta situação, as flutuações na PAM são transmitidas ao ICP.

doi:10.1371/journal.pone.0148817.g004

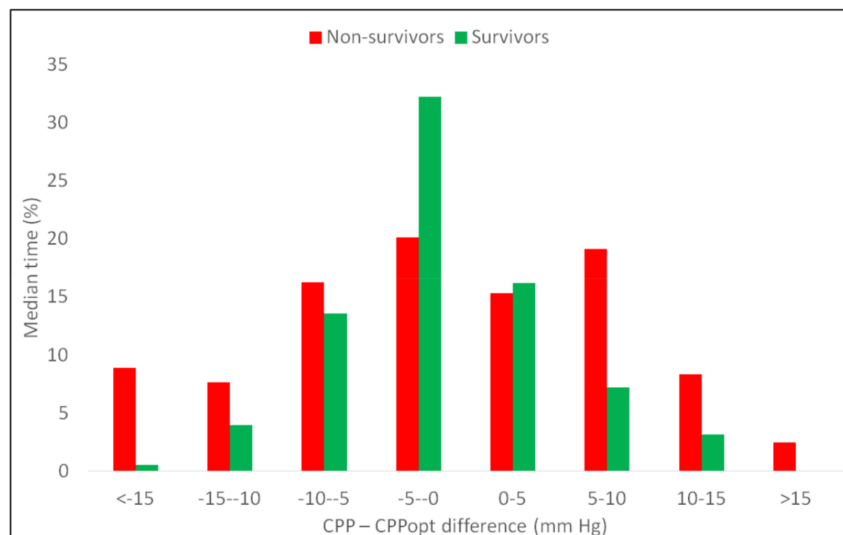


Fig 5. Tempo gasto em diferentes distâncias do CPPopt em não sobreviventes (cinza claro) e sobreviventes (cinza escuro). Naqueles que sobreviveram, a distribuição do tempo gasto nos vários intervalos de CPP-CPPopt (Δ CPP) aproximou-se de uma distribuição normal. A maior parte do tempo foi gasto na faixa entre -10 e 10 mm Hg positivos, enquanto apenas uma pequena proporção do tempo foi gasto abaixo de -10 mm Hg ou superior a 10 mm Hg no CPPopt. Nos não sobreviventes (cinza claro), mais tempo é gasto nas faixas extremas de CPP - CPPopt (Δ CPP). Isto se reflete em [mesa 2](#), aqueles que não sobreviveram passaram significativamente mais tempo com PPC mais de 10 mm Hg abaixo do CPPopt (Mann-Whitney $p = 0,04$) e menos tempo com PPC dentro de 10 mm Hg do CPPopt (teste U de Mann-Whitney $p = 0,02$).

doi:10.1371/journal.pone.0148817.g005

Embora não tenha havido evidência de que a pressão média de perfusão cerebral (PPC) durante todo o período de monitoramento tenha sido diferente entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que morreram ($p = 0,91$), houve diferenças significativas em relação ao desvio do CPPopt (Δ PCP). Especificamente, a duração durante a qual o CPP se desviou do CPPopt foi significativamente diferente nos sobreviventes (dados de exemplo [Figura 3](#) e Resultados [Figura 5](#)). Além disso, nos sobreviventes, o tempo gasto com PPC inferior ao CPPopt em mais de 10 mm Hg foi tão baixo quanto $4,7 \pm 5,7\%$ do tempo total em comparação com $15,12 \pm 30,74\%$ nos não sobreviventes ($p = 0,04$). Notavelmente, o tempo gasto com PPC maior que CPPopt em mais de 10 mm Hg também foi menor para os sobreviventes, $5,1 \pm 10,0\%$, do que para os não sobreviventes, $11,6 \pm 16,9\%$, embora a diferença não tenha sido significativa ($p = 0,76$). No geral, o tempo total gasto na zona de ± 10 mmHg ao redor do CPPopt foi de $90,7 \pm 12,6\%$ nos sobreviventes, em comparação com $70,6 \pm 21,8\%$ nos não sobreviventes ($p = 0,02$).

Discussão

Nossos resultados apoiam o argumento proposto por Brady et al., [\[5\]](#) que o PRx pode ser usado para delinear faixas ideais de CPP individualmente. É importante ressaltar que mostramos que o CPPopt pode ser calculado na população pediátrica e pode ter valor prognóstico. Além disso, identificamos que PIC elevada, RP elevada e maior tempo gasto com uma PPC abaixo do ideal estão todos associados a maior mortalidade quando analisados com um modelo univariado que reflete resultados semelhantes em adultos [\[10\]](#).

O monitoramento multimodal tem sido usado extensivamente no TCE em adultos para observar a estabilidade hemodinâmica, limitar insultos secundários, obter avaliação neurológica precisa e selecionar adequadamente os pacientes para investigação adicional após lesão cerebral aguda [\[3,15\]](#). Mas embora estudos populacionais de pacientes tenham demonstrado que a incidência de hospitalização e de morte cerebral

lesão é desproporcionalmente alta em crianças, pouco foi publicado sobre a aplicação do monitoramento multimodal em crianças [4,5].

Os dados aqui apresentados fornecem uma visão importante sobre a neurofisiologia após lesão cerebral aguda na pré-adolescência. A coorte tem dados demográficos semelhantes aos relatados por Brady et al., [5] e há uma série de semelhanças importantes a serem observadas nos dois estudos. O escore Marshall modificado foi incluído nos dados demográficos para demonstrar a gravidade da lesão e a probabilidade de os pacientes sobreviverem com base em escores preditivos em adultos [16,17].

A afirmação de que a PIC e a PPC afetam o resultado em adultos está bem estabelecida há mais de 60 anos [18]. A rigidez do crânio determina uma capacidade limitada de perfundir o tecido neural quando a PIC está elevada [19]. Em adultos, a prática comum é aumentar a pressão arterial em casos de PIC elevada. No entanto, não apenas elevações acentuadas da PPC aceleram o edema, levando à hipertensão intracraniana secundária [20,21] mas podem frequentemente contribuir para insultos sistêmicos [22]. Isto é mais frequentemente observado em pacientes que apresentam GCS reduzida, como foi o caso em nossa coorte [10]. Embora não haja evidências suficientes de nível I e II para apoiar a noção de que os efeitos não controlados da PIC e da PPC resultam em crianças após trauma cerebral, o manejo conjunto da PIC e da PPC é considerado uma prática padrão para o manejo de pacientes pediátricos com TCE grave [11].

De forma tranquilizadora, confirmamos em nossa coorte que a PIC elevada está fortemente associada à morbidade. Mas enquanto Brady et al. [5] encontraram uma correlação significativa entre PPC e desfecho, o que não foi observado aqui. Em vez disso, houve uma relação significativa entre o resultado e o desvio do CPP ideal. Esta parece ser uma descoberta importante neste estudo. O conceito de PPC individualizado na população adulta existe há mais de uma década [8], e foi recentemente citada como uma estratégia opcional nas atuais diretrizes do TBI [3], porém sua aplicabilidade em crianças ainda é debatida. Embora não tenha havido grandes estudos para determinar o CPPopt em crianças, Chambers et al., [23] propuseram um PPC crítico para populações infantis estratificadas por idade. Especificamente, nas faixas etárias de 2 a 6, 7 a 10 e 11 a 16 anos de idade, bons resultados foram associados a valores de PPC de 43, 54 e 58 mm Hg, respectivamente [21]. Utilizando os valores de Δ CPP observou-se que quando os valores de PPC se desviam do ideal há uma relação em relação ao resultado e à diferença de pressão. Em particular, aqueles que passaram mais tempo com PPC inferior ao CPPopt tiveram um resultado pior.

Os resultados aqui enfatizam a importância de orientar o tratamento do TCE utilizando índices de autorregulação na prática clínica. Pode-se interpretar que qualquer diferença entre a PPC real e a meta maior que 10 mmHg deve ser evitada. Estas observações preliminares apoiam a necessidade de mais investigações sobre a viabilidade da terapia orientada para CPPopt.

Além disso, é interessante que a hemoglobina tenha sido significativamente menor nos pacientes que sobreviveram. Embora o mecanismo ou a interpretação disto não seja claro, particularmente com os baixos números envolvidos, isto poderia estar potencialmente ligado à reanimação pré-hospitalar com fluidos intravenosos, que se realizada corretamente pode melhorar o resultado [24].

De forma semelhante aos relatos anteriores, observamos que a reatividade da pressão cerebrovascular fornece uma forte associação com o desfecho. Esses achados são particularmente interessantes porque, ao contrário dos adultos, é improvável que as crianças tenham qualquer patologia vascular sistêmica pré-existente que possa resultar em reatividade prejudicada da pressão cerebrovascular [16]. Portanto, é provável que nessas crianças o PRx prejudicado tenha sido consequência do trauma.

Limitações

Uma limitação importante deste relatório preliminar é o pequeno tamanho da amostra, o que impede a análise multivariada e, em particular, a relação entre idade, PIC e PPC ideal.

No entanto, o principal achado de que a pressão intracraniana, o estado de reatividade à pressão e o desvio do CPPopt são importantes preditores de resultados é consistente com as evidências existentes em adultos.

Além disso, o CPPopt só pôde ser calculado em menos de 60% do período de monitoramento. Este baixo rendimento é uma consequência dos critérios rígidos inerentes ao algoritmo de ajuste de curva (ver apêndice de Aries et al., [10]), e também pode ser influenciado por eventos clínicos ou fisiológicos, como baixa variabilidade da PA [24]. Técnicas para melhorar a disponibilidade de alvos CPPopt são essenciais para que o conceito CPPopt forneça suporte clínico em tempo real e tais técnicas devem ser investigadas em estudos adicionais. Finalmente, o estudo foi um estudo preliminar de viabilidade e não foi desenhado para medir os efeitos de intervenções de cuidados intensivos, como intervenções cirúrgicas, exposição a medicamentos (por exemplo, barbitúricos, solução salina hipertônica ou agentes vasoativos).

Conclusão

Nossas observações fornecem evidências adicionais de que o monitoramento multimodal é útil em crianças com lesão cerebral aguda. ICP, PRx e Δ CPP parecem fornecer correlações significativas com o resultado. Como tal, é necessário um grande estudo multicêntrico e prospectivo

Informações de Apoio

Apêndice S1. Protocolo local ICP para gerenciamento de traumatismos cranianos nos Hospitais da Universidade de Cambridge.

(PDF)

Contribuições do autor

Concebeu e projetou os experimentos: MC PS HMF IJ MRG PJH SA. Realizou os experimentos: AMHY JD IJ XL. Dados analisados: AMHY JD MJA XL. Reagentes/materiais/ferramentas de análise contribuídos: MC PS HMF MRG. Escreveu o artigo: AMHY JD PJH SA.

Referências

1. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Lesão cerebral traumática nos Estados Unidos: visitas ao pronto-socorro, hospitalizações e mortes. Atlanta (GA): Centros para Controle e Prevenção de Doenças, Centro Nacional para Prevenção e Controle de Lesões; 2010.
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Lesão cerebral traumática nos Estados Unidos: visitas ao departamento de emergência, hospitalizações e mortes. Atlanta, GA: Centros de Controle e Prevenção de Doenças; 2004
3. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. A Conferência Internacional de Consenso Multidisciplinar sobre Monitoramento Multimodalidade em Cuidados Neurocríticos: Tabelas Evidenciárias: Uma Declaração para Profissionais de Saúde da Sociedade de Cuidados Neurocríticos e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva. Cuidados Neurócritos. 22 de janeiro de 2015. [Epub antes da impressão]
4. Lewis PM, Czosnyka M, Carter BG, Rosenfeld JV, Paul E, Singhal N, et al. Reatividade à pressão cerebrovascular em crianças com traumatismo cranioencefálico. CCM pediátrico, outubro de 2015; 16(8):739–49.
5. Brady KM, Shaffner DH, Lee JK, Easley RB, Smielewski P, Czosnyka M, et al. Monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular após traumatismo cranioencefálico em crianças. *Pediatrics*. Dezembro de 2009; 124(6):e1205–12. [faça:10.1542/peds.2009-0550](https://doi.org/10.1542/peds.2009-0550) PMID:[19948619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948619/)
6. Nordström C.-H, Nielsen TH. Determinação Contínua da Pressão de Perfusão Cerebral Ideal – Em Busca do Santo Graal? *Medicina intensiva*. 2013; 41(1), pp.e3–4.
7. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Avaliação contínua da reatividade vasomotora cerebral em traumatismo cranioencefálico. *Neurocirurgia*. 1997; 41(1):11–17 PMID:[9218290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218290/)
8. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, 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. *Cuidado Crítico Med*. 2002; 30(4):733–738 PMID:[11940737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940737/)

9. Donnelly J, Aries MJH, Czosnyka M. Maior compreensão da autorregulação cerebral à beira do leito: possíveis implicações para terapia futura. *Revisão especializada de Neurother*. 2015; (2:), pp.169–185.
10. Áries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, et al. Determinação contínua da pressão ideal de perfusão cerebral em traumatismo cranioencefálico. *Cuidado Crítico Med*. Agosto de 2012; 40 (8):2456–63. [faça: 10.1097/CCM.0b013e3182514eb6](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182514eb6) PMID: [22622398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622398/)
11. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, et al. Diretrizes para o manejo médico agudo de lesão cerebral traumática grave em bebês, crianças e adolescentes – segunda edição. *Pediatr Crit Care Med*. Janeiro de 2012; 13 Suplemento 1:S1–82. [faça: 10.1097/PCC.0b013e31823f435c](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823f435c) Nenhum resumo disponível. Errata em: *Pediatr Crit Care Med*. Março de 2012;13(2):252. PMID: [22217782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217782/)
12. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Autorregulação cerebral. *Cerebrovasc Cérebro Metab Rev* 1990; 2:161–192 PMID: [2201348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2201348/)
13. Lang EW, Chestnut RM. Pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral em traumatismo cranioencefálico grave. *Novo Horiz* 1995; 3:400–409 PMID: [7496748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496748/)
14. Haubrich C, Diehl RR, Kasprowicz M, Diedler J, Sorrentino E, Smielewski P, et al. Lesão cerebral traumática: O aumento da PIC atenua as modulações respiratórias da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral. *Med Eng. Física*. Fevereiro de 2015; 37(2):175–9. [faça: 10.1016/j.medengphy.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.11.009) PMID: [25553961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25553961/)
15. Colaboradores do ensaio MRC CRASH. Predição do resultado após lesão cerebral traumática: modelos práticos de prognóstico baseados em grande coorte de pacientes internacionais. *BMJ* 2008; 336
16. Maas AI, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, et al. Avanço no tratamento de lesões cerebrais traumáticas: resultados dos estudos IMPACT e perspectivas de pesquisas futuras. *Lanceta Neurol*. dezembro de 2013; 12(12): 1200–1210. [faça: 10.1016/S1474-4422\(13\)70234-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70234-5) PMID: [24139680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139680/)
17. Guillaume J, Janny P. Manometria intracraniana contínua; importância do método e primeiros resultados. *Rev. Neurol (Paris)*. 1951; 84(2):131–142
18. Lassen NA. Fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio no homem. *Physiol Rev*. 39(2):183–238 PMID: [13645234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13645234/)
19. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO, Schalen W, Nordstrom CH. Melhor resultado após traumatismo cranioencefálico grave com uma nova terapia baseada em princípios de regulação do volume cerebral e microcirculação preservada. *Cuidado Crítico Med*. 1998; 26(11):1881–1886 PMID: [9824083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824083/)
20. Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U. Avaliação do limite inferior da pressão de perfusão cerebral em lesões graves na cabeça por monitoramento à beira do leito do metabolismo energético regional. *Anestesiologia*. 2003; 98(4):809–814 PMID: [12657839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657839/)
21. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, et al. Prevenção de insultos isquêmicos secundários após traumatismo cranioencefálico grave. *Cuidado Crítico Med*. 1999; 27(10):2086–2095 PMID: [10548187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548187/)
22. Chambers IR, Stobart L, Jones PA, Kirkham FJ, Marsh M, Mendelow AD, et al. Diferenças relacionadas à idade na pressão intracraniana e na pressão de perfusão cerebral nas primeiras 6 horas de monitoramento após traumatismo cranioencefálico em crianças: associação com desfecho. *Sistema Nervoso Infantil*. 2005; 21(3):195–199 PMID: [15580513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15580513/)
23. Carlson JN, Gannon E, Mann NC, Jacobson KE, Dai M, Collieran C, et al. Procedimentos críticos fora do hospital pediátrico nos Estados Unidos. *Pediatr Crit Care Med*. 2015, 22 de julho.
24. Weersink CS, Aries MJ, Dias C, Liu MX, Kolias AG, Donnelly J, et al. Eventos clínicos e fisiológicos que contribuem para a taxa de sucesso em encontrar a pressão de perfusão cerebral "ideal" em pacientes com trauma cerebral grave. *Cuidado Crítico Med*. Setembro de 2015; 43(9):1952–63. [faça: 10.1097/CCM.0000000000001165](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001165) PMID: [26154931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154931/)