

Journal of Neurotrauma

Jornal de Neurotrauma: <http://mc.manuscriptcentral.com/neurotrauma>

Alvos de pressão de perfusão cerebral individualizados de acordo com o índice de reatividade à pressão em pacientes traumáticos moderados a graves lesão cerebral: uma revisão sistemática

Dírio:	<i>Jornal de Neurotrauma</i>
ID do manuscrito:	MEU-2016-4450.R1
Tipo de manuscrito:	Avaliações
Data de envio pelo autor:	19 de Abril de 2016
Lista completa de autores:	Needham, Edward; Universidade de Cambridge, Departamento de Neurologia McFadyer, Charles; Universidade de Cambridge, Divisão de Anestesia Newcombe, Virgínia; Universidade de Cambridge, Divisão de Anestesia Synnot, Anneliese; Monash University, Centro de Pesquisa em Terapia Intensiva da Austrália e Nova Zelândia (ANZIC-RC) Departamento de Epidemiologia e Medicina Preventiva Czosnyka, Marek; Universidade de Cambridge, Laboratório de Física do Cérebro, Divisão de Neurocirurgia Menon, David; Universidade de Cambridge, Chefe da Divisão de Anestesia
Palavras-chave:	LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA, AUTOREGULAÇÃO DO FSC, REATIVIDADE VASCULAR, ABORDAGENS TERAPÉUTICAS PARA O TRATAMENTO DE LESÃO DO SNC

SCHOLARONE™
Manuscripts

Alvos de pressão de perfusão cerebral individualizados de acordo com o índice de reatividade à pressão em traumatismo crânioencefálico moderado a grave: A revisão sistemática

Autores:

Edward Needham, MBBS

Registrador de Neurologia

Departamento de Neurologia

Hospital Addenbrookes, Universidade de Cambridge, Reino Unido

Telefone: +44 1223 217889

Fax: +44 1223 217887

E-mail: edneedham@doctors.org.uk

Charles McFadyen, MBBS

Estagiário de Tronco Comum em Cuidados Agudos

Divisão de Anestesia

Hospital Addenbrookes, Universidade de Cambridge, Reino Unido

Telefone: +44 1223 217889

Fax: +44 1223 217887

E-mail: Charles.McFadyen@doctors.org.uk

Virgínia Newcombe, PhD

Bolsista Cientista Clínico

Divisão de Anestesia

Hospital Addenbrookes, Universidade de Cambridge, Reino Unido

Telefone: +44 1223 217889

Fax: +44 1223 217887

Este artigo foi revisado por pares e aceito para publicação, mas ainda não passou por edição e prova correção. A versão final publicada pode ser diferente desta "prova".

E-mail: vfjn2@cam.ac.uk

Anneliese J Synnot, MPH

Braço de Pesquisa

Centro de Pesquisa em Terapia Intensiva da Austrália e Nova Zelândia (ANZIC-RC)

Departamento de Epidemiologia e Medicina Preventiva

The Alfred Centre, Nível 6, 99 Commercial Road, Melbourne VIC 3004

Universidade Monash

Telefone: +61 3 9903 0741

E-mail: Anneliese.synnot@monash.edu

Marek Czosnyka, PhD

Professor de Física do Cérebro

Laboratório de Física Cerebral, Divisão de Neurocirurgia

Hospital Addenbrookes, Universidade de Cambridge, Reino Unido

Telefone: +44 1223 336946

E-mail: mc141@medsch.cam.ac.uk

David Menon, PhD

Chefe da Divisão de Anestesia

Hospital Addenbrookes, Universidade de Cambridge, Reino Unido

Telefone: +44 1223 217889

E-mail: dkm13@wbic.cam.ac.uk

Correspondência para: Edward Needham, Departamento de Neurologia, Hospital Addenbrookes,

Cambridge, Reino Unido edneedham@doctors.org.uk

Abstrato

Lesão cerebral traumática (TCE) resultados frequentemente desencadeiam em falha uma interrupção de cerebral autorregulação. A pressão de perfusão cerebral (PPC) na qual a autorregulação é ideal ("CPPopt") varia entre os indivíduos e pode ser calculado com base nas flutuações entre o sangue arterial pressão e a pressão intracraniana. Esta revisão avalia o efeito da individualização cerebral a pressão de perfusão tem como meta o índice de reatividade à pressão (uma medida de autorregulação) em pacientes com TCE.

Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE e Índice Cumulativo de Enfermagem e Allied Health Literature foram pesquisados em março de 2015 em busca de estudos que avaliassem o efeito de visando CPPopt no TBI. Incluímos todos os estudos que avaliaram o impacto da segmentação do CPPopt em resultados incluindo mortalidade, resultados neurológicos e alterações fisiológicas. O risco de viés foi avaliada usando o Banco de Itens RTI e a qualidade da evidência considerada usando os critérios GRADE.

Oito estudos de coorte (baseados em seis conjuntos de dados distintos) avaliando a associação entre CPPopt e mortalidade, escala de resultados de Glasgow e medidas fisiológicas no TCE foram incluídas. A qualidade de a evidência foi considerada muito baixa com base nos critérios GRADE. Embora os dados sugeriram uma associação entre a variação do CPPopt e o mau resultado clínico aos 6 meses, a qualidade da evidência impede conclusões firmes, particularmente no que diz respeito à causalidade, sendo desenhado.

Os dados disponíveis sugerem que a segmentação do CPPopt pode representar uma técnica para melhorar os resultados após o TBI, mas atualmente não há dados de alta qualidade suficientes para apoiar uma recomendação para uso na prática clínica. Outros estudos prospectivos, randomizados e controlados devem ser realizados para esclarecer seu papel no manejo agudo do TCE.

Palavras-chave: Lesão cerebral traumática, autorregulação do FSC, reatividade vascular, abordagens terapêuticas para o tratamento de lesões do SNC

Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade em adultos jovens, com significativo impacto pessoal, social e económico. Só na Europa, cerca de 2,5 milhões de pessoas sustentam um TCE por ano, dos quais 1 milhão serão internados no hospital. Apesar das melhorias no atendimento, 75.000 destes morrem e uma proporção substancial dos sobreviventes sofrerá incapacidades contínuas.¹

Após o TCE, a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral adequado é imperativa para mitigar os efeitos adversos relativos da isquemia e hiperemia. Em estados saudáveis, a vasculatura cerebral compensa variações na pressão arterial sistêmica e nas necessidades metabólicas cerebrais com alterações criteriosas do diâmetro dos vasos sanguíneos, conhecidas como autorregulação.² Em cérebros lesionados, isso a autorregulação pode ser prejudicada, e estudos observacionais demonstraram uma relação entre perda de autorregulação e mau resultado.^{3,4}

Em pacientes com baixa complacência intracraniana, alterações no volume sanguíneo cerebral, conforme ditado por diâmetro do vaso, são expressos como variações na pressão intracraniana (PIC). Ao analisar a dinâmica relação entre pressão arterial média (PAM) e PIC durante um determinado período de tempo (a duração pode ser escolhido arbitrariamente, mas deve ser substancialmente mais longo que o período respiratório e de pulso), uma avaliação da reatividade da pressão cerebrovascular pode ser obtida, fornecendo informações sobre o integridade da autorregulação.⁵ Talvez o índice calculado de autorregulação cerebral mais conhecido em o Índice de Reatividade à Pressão (PRx), que é o coeficiente de correlação entre PIC e arterial pressão usando amostras com média de dez segundos como pontos de dados e calculando coeficientes de regressão usando uma janela de dados de 5 minutos.

A medição da PRx permite avaliar o efeito de diversas manobras terapêuticas sobre a autorregulação. Alterações na pressão de perfusão cerebral (PPC), temperatura e respiração modular a autorregulação, assim como o uso de certos agentes anestésicos.^{6,12}

A investigação sobre o efeito do CPP na autorregulação levou à descoberta de que o CPP no qual a autorregulação é melhor preservada ("CPP ideal" ou CPPopt) varia entre indivíduos e ao longo do tempo em um paciente individual.¹³ Certas unidades de cuidados neurocríticos utilizam técnicas CPPopt como complemento ao tratamento padrão, a fim de adaptar as metas de PPC a cada paciente. Até o momento, porém, há não há revisões sistemáticas avaliando sua utilidade clínica.

O objetivo de esta revisão sistemática é determinar o efeito da individualização das metas do CPP para PRx ideal em comparação com alvos de CPP padrão em pacientes com TCE moderado a grave em mortalidade e recuperação funcional.

Materiais e métodos

Esta revisão foi conduzida e relatada de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Análise Sistemática.

Declaração de Revisões e Meta-Análises (PRISMA).¹⁴ Detalhes do protocolo para esta revisão sistemática foram cadastrados no PROSPERO (número de registro CRD42014013048) e podem ser acessados em http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.cfm?ID=CRD42014013048#.VWQ7K0Z0eSo.

A revisão está sendo preparada como parte do projeto CENTER-TBI, um grande projeto de pesquisa europeu que visa melhorar o atendimento aos pacientes com Traumatismo Cranioencefálico.^{15,16}

Fontes de informação

Utilizando o motor de busca NHS Library Healthcare Database, foram pesquisadas as seguintes bases de dados a março de 2015: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE e Cumulative Index de Literatura de Enfermagem e Saúde Aliada. Não houve restrições de idioma ou data, e não incluíram estudos independentemente do status de publicação. A estratégia de busca foi desenvolvida em consulta com um especialista em pesquisa usando a seguinte combinação de títulos de assunto e palavras-chave: (Lesões Cerebrais/ ou Trauma Craniocerebral/ ou ((cabeça* ou cérebro*) adj2 (lesão* ou

trauma*).ti,ab)17E (pressão de perfusão cerebral OU reatividade à pressão OU cerebrovascular reatividade.ti,ab).

Literatura cinzenta, ensaios em andamento e resumos de conferências foram pesquisados via The ClinicalTrials.gov registro, Google Scholar e resumos de cuidados neurocríticos e neurotrauma internacional conferências. As listas de referências dos estudos incluídos e outros artigos pertinentes foram selecionadas e foi realizado rastreamento de citações dos estudos incluídos (via SCOPUS). Especialistas que lideram pesquisas sobre reatividade cerebrovascular foram consultados para identificar quaisquer dados não publicados.

Seleção de estudos

Incluímos ECRs, quase-ECRs, ECCs e estudos observacionais com um grupo de controle (isto é, coorte estudos e estudos de caso-controle) que mitigaram o efeito do direcionamento do CPPopt em pacientes com TCE moderado a grave em um ou mais de nossos resultados relevantes. Esses resultados incluíram: mortalidade, resultados funcionais (por exemplo, Glasgow Outcome Scale (GOS)) e medidas fisiológicas (como oximetria do tecido cerebral). Embora reconheçamos as limitações de incluir dados observacionais estudos em uma revisão sistemática da eficácia da intervenção, a falta prevista de ensaios controlados exigiu esta decisão para avaliar de forma abrangente os dados disponíveis. Incluímos todos faixas etárias e quaisquer métodos de cálculo do CPPopt. Estudos que não medem nenhum dos nossos pré-especificados resultados foram excluídos.

O primeiro autor (EN) examinou todos os resultados da pesquisa por citação e removeu artigos claramente irrelevantes. Dois autores (EN, VN) examinaram de forma independente as citações e resumos restantes identificados para determinar sua elegibilidade para inclusão. As citações acordadas foram recuperadas no texto completo e revisadas pelos dois autores de forma independente; qualquer desacordo foi resolvido por discussão até que o consenso fosse alcançado.

Coleta de dados e avaliação do risco de viés

Dois autores (EN, CM) avaliaram independentemente o risco de viés dos estudos incluídos; desacordo foi resolvido por discussão até que o consenso fosse alcançado. A extração de dados foi realizada por EN e corroborado por CM. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: características do estudo (início, local e ano), participantes do estudo (por exemplo, número, idade, gravidez), método de cálculo CPPopt e resultados clínicos.

Onde dados demográficos estavam disponíveis, nós os apresentamos como razões de risco (RR) com valores de p. Contínuo os dados foram apresentados na forma em que apareceram na publicação original.

O risco de viés foi avaliado por meio do banco de itens RTI.¹⁸ O banco de itens RTI avalia o risco de viés com base em 12 domínios. Cada domínio é classificado como risco de viés baixo, alto ou pouco claro, de acordo com critérios específicos.

Síntese de dados

Para sintetizar os dados, agrupamos os estudos por efeito e consideramos os resultados de cada estudo contribuindo para esse resultado. Devido à heterogeneidade das medidas de design e resultados, relatamos os resultados de forma narrativa, em vez de realizar meta-análise. Once os estudos usados foram compartilhados, ou conjuntos de dados sobrepostos, isso é destacado. O risco de viés dos estudos incluídos foi utilizado para informar uma avaliação da qualidade das evidências que contribuem para cada resultado, de acordo com a Classificação de Abordagem de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE).¹⁹ De acordo com abordagem GRADE, a pesquisa observacional é considerada evidência de baixa qualidade que pode ser ainda mais rebaixados (ou, em casos raros, melhorados) de acordo com critérios específicos.

Dois autores (EN, AS) aplicaram independentemente os critérios GRADE para cada resultado e alcançaram acordo por meio de discussão (Tabela Suplementar 1).

Resultados

Seleção de estudos

Foram identificadas 2.022 citações desduplicadas, com 74 títulos incluídos na citação e resumo e 22 recuperados em texto completo. Destes, 12 estudos não abordaram a relação entre CPPopt e um resultado clinicamente relevante, e dois resumos^{20,21} relatou os mesmos dados do texto completo relatório^{22,23} assim também foram excluídos (Tabela Suplementar 2). Dos oito estudos incluídos, seis foram textos completos e dois eram resumos de anais de congressos (Figura 1). Não havia divergências entre os autores.

Características do estudo

Incluímos oito relatórios de estudos que avaliaram o efeito do CPPopt em 972 pacientes com doença moderada a TCE grave (Tabela 1). Um grupo de estudo (Cambridge, Reino Unido) publicou três artigos utilizando sobreposições, mas não conjuntos de dados idênticos.^{22,24,25} Devido à sobreposição de pacientes nesses três estudos, nós os comparamos como a "Coorte de Cambridge". Portanto, havia seis conjuntos de dados totalmente distintos. Todos os estudos ocorreram em centros acadêmicos de neurociências em países e com a renda. Nenhum estudo avaliou o uso do CPPopt em crianças. Todos os estudos utilizaram um desenho de coorte, com seis estudos analisando retrospectivamente coletou dados observacionais.^{22-26,28} Os dois restantes foram estudos prospectivos; um avaliou o viabilidade de adesão a um protocolo guiado por CPPopt,²⁹ e o outro avaliou os efeitos da segmentação CPPopt na pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral (PbrO₂).²⁷ Nenhum estudo comparou diretamente um Protocolo guiado por CPPopt com alvos CPP padrão.

Sete dos estudos produziram dados CPPopt usando o software ICM+, que analisa dados de ICP/CPP para calcular uma meta ideal de CPP individualizada, com base nos valores de PRx observados ao longo de uma gama de níveis de CPP. (<http://www.neurosurg.cam.ac.uk/pages/ICM/>).^{22-25, 27-29} Dois deles também usaram métodos alternativos: alvo adaptativo dinâmico de autorregulação cerebral ativa (DATCAR), uma técnica usando as médias ponderadas de uma série de índices de autorregulação de baixa resolução (LAR) – um método semelhante ao ICM+, mas usando dados de baixa frequência) curvas geradas em múltiplos intervalos de tempo e em várias janelas de tempo,²³ e Long-PRx (L-PRx), uma variante PRx baseada em frequência mais baixa

alterações na PIC/MAP.²⁵O estudo restante utilizou uma técnica personalizada que não está totalmente descrita.²⁶

Esses métodos alternativos são detalhados no Apêndice 1.

Seis estudos relataram dados de resultados para mortalidade em seis meses,^{22-26,28}cinco GOS em seis meses,^{22,24,25,28,29}

um resultado funcional (ferramenta de avaliação não detalhada) em seis meses²⁶e um PbrO₂.²⁷

Todos os estudos foram financiados por fontes não governamentais. Cinco estudos foram de coautoria dos criadores

de software TBI^{24,25}, que têm interesse financeiro em parte da taxa de licenciamento.^{22,24,25,28,29}

Risco de preconceito

Dada a escassez inherente de dados apresentados em publicações apenas com resumos, estes foram considerados

correr um risco incerto de preconceito.^{24,26}Entretanto, os estudos restantes foram considerados de alto risco de viés

(Mesa 2). A principal fonte de preconceito surgiu devido à falha em levar em conta fatores de confusão em

análise, como sepse intercorrente e gravidade da lesão.^{22,25,28,29}Um estudo realizado

análise multivariada, abordando assim isso até certo ponto,²³e um descreveu dados fisiológicos

apenas, portanto, estes foram considerados de baixo risco.²⁷Todos os dados relatados foram observacionais e, portanto, foram

apenas capaz de descrever associações em vez de distribuir causalidade.

Mortalidade

Todos os seis estudos que avaliaram a mortalidade relataram um risco aumentado com variância do CPP, particularmente

quando gerenciado abaixo do CPPopt.^{22-26,28}Isso foi exibido de diferentes maneiras nos estudos: Áries

(coorte de Cambridge)²²e Colton²⁶descreveram taxas de mortalidade reduzidas naqueles tratados com 5mmHg

de CPPopt (RR 0,28, p = 0,015²²e RR 0,42, p = não registrado (NR)²⁶); Lang e Smielawski

(Cambridge Cohort) e Steiner relataram uma diminuição na mortalidade naqueles tratados acima do CPPopt

(sem tamanho de efeito declarado, p <0,01;^{24,25}RR 0,17, p = NR²⁸); e Depreiterre mostraram que os sobreviventes passaram

mais tempo dentro de 5mmHg do CPPopt do que os não sobreviventes (25,6% vs 19,6% p = 0,01).²³A diferença

entre o CPP real e o CPPopt foi um preditor independente de sobrevivência ao usar o CRASH

Apenas para revisão, não para distribuição

variáveis do modelo de previsão de resultados de idade, escala de coma de Glasgow, reatividade da pupila e presença de lesão extracraniana como covariáveis para uma regressão logística multivariada ($p = 0,017$).²³ Lang também relatou que 72% dos não sobrevidentes foram manejados com PPC menor que CPPopt ($p = NR$).²⁵ Contudo, de acordo com os critérios GRADE, a qualidade desta evidência foi considerada muito baixa (rebaixada por não abordar possíveis fatores de confusão na maioria dos estudos e pela falta de comparação com a gestão padrão), portanto, nossa confiança na estimativa do efeito é limitada, e firmes conclusões sobre o efeito do CPPopt na mortalidade não podem ser tiradas.

Resultado neurológico

Todos os seis estudos que avaliaram o desfecho neurológico identificaram piora no desfecho neurológico com variação do CPPopt, especialmente aquela gerenciado acima do CPPopt.^{22,24-26, 28,29} Deve-se notar que a definição comumente usada de “resultado ruim” (GOS 1 a 3) incorpora a morte e, portanto, alguns dos seguintes resultados compõem incapacidade permanente.

Em Aries (coorte de Cambridge), um bom resultado (GOS 1 a 5) aos 6 meses foi mais frequente naqueles com PPC mediana dentro de 5mmHg do CPPopt; (RR 1,65, $p \leq 0,001$). A incapacidade grave (GOS 3) foi particularmente provável em pacientes com PPC mediana superior a 5mmHg acima do CPPopt (RR 1,88, $p \leq 0,001$).²² Este padrão refletiu-se em Colton, onde o risco de mau resultado neurológico foi maior em aqueles com PPC mediana maior que 10mmHg longe do CPPopt (RR 2,14, $r = NR$).²⁶ Enquanto a escala de resultados neurológicos utilizada não for especificada, os resultados não podem ser comparados diretamente com Áries.²² Lang e Smielewski (coorte de Cambridge) descobriram que o CPP acima do CPPopt estava associado a aumentaram a incapacidade em seu conjunto de dados, mas não publicaram o tamanho do efeito ($p = 0,005$, $p \leq 0,02$).²⁸

Por outro lado, Dias descobriu que pacientes com desfecho ruim (GOS 3 ou menos) foram tratados com PFC inferior ao CPPopt (-6,6mmHg vs. -1,0mmHg, $p = 0,004$).²⁹ Observe aqui a inclusão de GOS 1 (Dead). Os autores não especificaram a proporção de pessoas que morreram no grupo de resultados ruins.

Por fim, Steiner relata que a correlação entre a diferença do CPP médio e do CPPopt (médiaCPP-CPPopt) com GOS foi altamente significativo ($r = -0,51$, $p < 0,001$), mostrando que quanto mais

do CPPopt um paciente foi tratado, pior o resultado. Essa correlação existia para aqueles pacientes tratados abaixo do CPPopt ($r = 0,53, p < 0,001$) e para aqueles acima do CPPopt ($r = -0,40, p \leq 0,05$).²⁸ Novamente, deve-se notar que o GOS de um deles foi incluído aqui, e que o quadro geral foi desequilíbrio da mortalidade abaixo do CPPopt e aumento da incapacidade acima dele.

O padrão descrito nesses estudos sugere que o CPPopt é o ponto em que o PPC está elevado suficiente para maximizar a probabilidade de sobrevivência, ao mesmo tempo que minimiza os efeitos prejudiciais da hiperemia.

Julgamos que a qualidade desta evidência era muito baixa (rebaixada novamente por não ter abordado potenciais fatores de confusão na maioria dos estudos e falta de comparação com padrões de gestão) e, portanto, não é possível tirar conclusões firmes.

Resultados fisiológicos:

Um estudo avaliou a relação entre CPPopt e um resultado fisiológico. Jaeger encontrou uma correlação significativa entre CPPopt e PbrO₂pont, a mudança (CPP_{PbrO₂}), o nível em que PbrO₂não aumenta mais de maneira passiva à pressão juntamente com a PPC ($r = 0,79, p < 0,001$). Até e incluindo CPPopt, o CPP e PbrO₂correlacionado ($r = 0,51, p < 0,001$), enquanto nenhuma tal correlação existia acima do CPPopt ($r = 0,03, p = 0,67$), mostrando que a oxigenação cerebral melhorou até o ponto do CPPopt, mas não mais.²⁷

Mais uma vez, a qualidade desta evidência foi classificada como muito baixa (rebaixada como a evidência fisiológica). Representam apenas um substituto para o resultado clínico e o tamanho da amostra foi muito pequeno) e, portanto, conclusões não podem ser tiradas.

Discussão

Encontramos oito estudos, baseados em seis conjuntos de dados distintos, avaliando o efeito da otimização das metas de CPP para PRx. Seis deles abordaram o risco de mortalidade,^{22-26,28} seis deficiência^{22,24-26, 28,29} e um PbrO₂.²⁷ Seis

estudos foram ensaios observacionais retrospectivos,^{22-26,28} enquanto os dois restantes foram realizados prospectivamente.^{27,29}

Todos os estudos que avaliaram o desfecho neurológico sugeriram uma associação entre proximidade de

CPP_{real} para CPP_{opt} e melhor resultado.^{22-6, 28-29} Um centro relatou um padrão de aumento

mortalidade quando a PPC real era inferior à CPP_{opt} e aumento da incapacidade quando acima dela.^{22,24,25,28}

Um estudo demonstrou uma associação entre o CPP_{opt} e o ponto em que os aumentos na PPC cessam melhorar a oxigenação do tecido cerebral.²⁷

No entanto, devido à qualidade muito baixa da evidência (predominantemente através de uma falha na abordagem

o impacto de fatores de confusão que podem associar a variação do CPP_{opt} e o medido

resultados por exemplo, choque e falta de comparação com a prática padrão), os resultados devem ser interpretados

com cuidado. A natureza da evidência de qualidade muito baixa é tal que estudos experimentais futuros e robustos

os estudos podem reforçar, mas, igualmente, podem contradizer estas conclusões. Como tal, não podemos desenhar

quaisquer conclusões firmes sobre o efeito da otimização das medições de CPP para PRx em quaisquer resultados.

Além disso, visando PbrO₂ não foi demonstrado inequivocavelmente que os limiares melhorem a clínica

resultados e, portanto, extrapolando a associação entre CPP_{opt} e CPP_{PbrO₂} para inferir um

efeito clinicamente significativo ainda não se justifica. As outras medidas de resultados investigadas, no entanto,

são bem validados e clinicamente relevantes.

No geral, há uma ausência de ensaios prospectivos e controlados que abordem a utilidade de direcionar

CPP_{opt}. Nesta revisão, todos os estudos foram observacionais e descreveram associações baseadas na variância

do CPP_{opt}, em vez de comparar uma estratégia baseada no CPP_{opt} com a prática habitual. Elas poderiam, portanto,

apenas esperar demonstrar associação em vez de causalidade; fatores de confusão, choque,

poderiam muito bem criar tal associação entre resultados ruins e variância do CPP_{opt}, e ram

não são suficientemente contabilizados. No entanto, o risco de que esta confusão fosse uma das principais causas da

a associação observada com o resultado é mitigada pela descoberta de resultados piores quando o CPP foi

maior que CPP_{opt}.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática publicada sobre este tema. Maioria das evidências até o momento abordaram o efeito de atingir limites universais de CPP para todos pacientes. As diretrizes práticas mais frequentemente utilizadas que reúnem essas evidências são aquelas propostas pela Brain Trauma Foundation,³⁰ que reconhece as evidências limitadas disponíveis, e sugere uma faixa de PPC entre 50-70mmHg, para equilibrar os riscos de isquemia cerebral e as complicações cardiorrespiratórias da hipertensão induzida. A ideia de que os limites do CPP podem variar entre indivíduos é mencionada, mas não há sugestão de como isso pode ser aplicado a prática clínica.

Os pontos fortes desta revisão são que seguimos as melhores práticas em métodos de revisão sistemática,¹⁴ incluindo uma busca rigorosa de material publicado e não publicado, e dois autores extraíram e avaliou os dados. Um fonte notável é o potencial viés no processo de revisão é que a maioria dos estudos foram publicados pelo grupo de Cambridge que idealizou e tem interesse financeiro em o software ICM+. Esses estudos foram realizados de forma parcialmente independente de quaisquer membros da Coorte de Cambridge,^{23,26,27} e aqueles que usam técnicas alternativas^{23,26} relataram resultados semelhantes aos grupo de Cambridge, que incentiva contra preconceitos, mas este potencial conflito de interesses deve ser levado em conta pelos leitores. Adicionalmente, a inclusão dos autores da coorte de Cambridge estudos em nossa equipe de revisão pode introduzir preconceito, porém não estão envolvidos no risco de viés, síntese de dados ou classificações GRADE desta revisão.

Os dados publicados sugerem uma associação positiva entre a proximidade do CrP e o CPPopt e a clínica

resultado, embora a má qualidade das evidências impeça que conclusões firmes sejam tiradas.

Os métodos em evolução estão permitindo que as recomendações do CPPopt sejam feitas através da aplicação de métodos relativamente simples para dados que são coletados rotineiramente, proporcionando o potencial de um custo muito baixo e eficaz a ser utilizada mesmo por pequenos centros (pode-se prever o acesso online para usuários ocasionais). Um número crescente de unidades de cuidados neurocríticos está adotando a tecnologia, e os dados atuais dão algum apoio à sua utilização.

Atualmente não existem evidências de alta qualidade suficientes para fazer recomendações para a implementação de um Estratégia baseada em CPPopt sobre as metas usuais de CPP sugeridas pela Brain Trauma Foundation. Para identificar verdadeiramente o impacto de uma estratégia baseada em CPPopt, prospectiva randomizada bem projetada e controlados comparando as recomendações padrão do CPP com a segmentação do CPPopt devem ser empreendido. Estes devem abordar resultados clinicamente significativos, como mortalidade, Glasgow Escala de Resultados e medidas neuropsicológicas, e deve incluir relatórios rigorosos de fatores de confusão, como gravidade basal, lesões adicionais e complicações durante admissão. Recomendações para melhorar a qualidade dos ensaios de TCE foram publicadas como parte do o Projeto IMPACTO.³¹

Declaração de divulgação dos autores:

O software para monitoramento cerebral ICM® (www.neurosurg.cam.ac.uk/imcplus) é licenciado pela Universidade de Cambridge (Cambridge Enterprise). Marek Czosnyka tem interesse financeiro numa parte da a taxa de licenciamento. Todos os outros autores declaram não ter interesses financeiros concorrentes.

Referências:

1. Maas AI, Menon DK, Steyerberg EW, Citerio G, Lecky F, Manley GT, Hill S, Legrand V, Sorgner A; Participantes do CENTER-TBI e Investigadores. (2015). Pesquisa Colaborativa Europeia sobre Eficácia do NeuroTrauma em Lesão Cerebral Traumática (CENTER-TBI): um estudo observacional longitudinal prospectivo. Neurocirurgia. 76(1):67-80.
2. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. (1989). Dinâmica de autorregulação cerebral em humanos. AVC. 20(1):45-52.

3. Bowles AP, Pasierb L, Simunich T, Updyke M. (2012). Implicações dos parâmetros neurofisiológicos em pessoas com doença grave lesão cerebral em relação à melhoria dos resultados dos pacientes: uma revisão retrospectiva. *Lesão cerebral.* 26(12):1415-24.
4. Reinert M, Andres RH, Fuhrer M, Müller A, Schaller B, Widmer H. (2007). Correlação on-line de arterial espontânea e flutuações da pressão intracraniana em pacientes com traumatismo crânioencefálico grave difuso. *Neurol Res.* 29(5):455-62.
5. J. ... M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. (2006). Avaliação contínua da autorregulação cerebrovascular após lesão cerebral traumática usando reatividade à pressão de oxigênio do tecido cerebral. *Cuidado Crítico Med.* 34(6):1783-8.
6. Radolovich DK, ... M, Castellani G, Corona A, Lavinio A, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M. (2011). Intracraniano pulsátil pressão e autorregulação cerebral após traumatismo crânioencefálico. *Cuidados Neurócriticos.* 15(3):379-86.
7. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. (1997). Avaliação contínua do cérebro reatividade vasomotora em traumatismo crânioencefálico. *Neurocirurgia.* 41(1):11-7.
8. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon D, Pickard JD. (1996). Monitoramento da autorregulação cerebral em feridos na cabeça pacientes. *AVC.* 27:829-34.
9. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta AK, Hutchinson PJ, Matta BF, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M. (2007). Reatividade cerebrovascular durante hipotermia e reaquecimento. *Br J Anaesth.* 99(2):237-44.
10. Rangel-Castilla L, Lara LR, Gopinath S, Swank PR, Valadka A, Robertson C. (2010). Efeitos hemodinâmicos cerebrais da doença aguda hiperóxia e hiperventilação após lesão cerebral traumática grave. *J Neurotrauma.* 17(10):1853-63.
11. Thorat JD, Wang EC, Lee KK, Seow WT, Ng I. (2008). Terapia com barbitúricos para pacientes com hérnia, pressão intracraniana refratária após lesão cerebral traumática grave: seus efeitos na oxigenação dos tecidos, temperatura cerebral e autorregulação. *J Clin Neurosci.* 15(2):143-8.
12. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, Czosnyka M, Coleman MR, Coles JP, Gupta AK, Pickard JD, Menon DK. (2007). Os efeitos de grandes doses de propofol na autorregulação da pressão cerebrovascular em pacientes com traumatismo crânioencefálico. *Anesth Analg.* 97(1):57-6.
13. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. (2001). Autorregulação cerebral após traumatismo crânioencefálico. *J Neurocirurgia.* 95(5):756-63.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo PRISMA. (2009). Itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e Meta-análises: A Declaração PRISMA. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

Apenas para revisão por pares/não para distribuição

Este artigo foi revisado por pares e aceito para publicação, mas ainda não passou por edição e prova de correção. A versão final publicada pode ser diferente desta "prova".

15. Synnot A, Gruen RL, Menon D, Steyerberg EW, Buki A, Peul W, Elliott JH, Maas A. (2015) Uma nova abordagem para síntese de evidências em lesão cerebral traumática: revisões sistemáticas vivas. *J Neurotrauma*. [Epub antes da impressão]
16. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JPT, Mavergames C, Gruen RL. (2013). Revisões Sistemáticas Vivas: Uma Emergência Oportunidade para reduzir a lacuna entre evidências e práticas. *PLoS Med* 11(2): e1001603.
17. Parkkill A, Clavisi O, Pattuwage L, Chau M, Turner T, Bragge P, Gruen RL. (2011). Pesquisas por mapeamento de evidências: eficaz, mas curto prazo e barato. *J Med Libra Assoc*. 99:157-160.
18. Viswanathan M, Berkman LF, et al. Desenvolvimento do Banco de Itens RTI sobre Risco de Viés e Precisão de Estudos Observacionais. Relatório de Pesquisa de M. Viswanathan. Preparado pelo Centro de Prática Baseada em Evidências da RTI International – Universidade da Carolina do Norte sob Contrato nº 290-2007-105. I.) Publicação AHRQ nº 11-EHC028-EF. Rockville, MD: Agência de Pesquisa em Saúde e Qualidade. Setembro de 2011. Disponível em:www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. (2011) Diretrizes GRADE: 1. Introdução-Perfis de evidências GRADE e resumo das tabelas de resultados. *J Clin Epidemiol*. 64(4):383-94.
20. Áries MJ, Koliás AG, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJ, Smielewski P. (2014). Pressão de perfusão cerebral ideal para tratamento individualizado em lesão cerebral traumática grave. *Jornal de Neurotrauma* 31(5):A-62.
21. Guiza F, Meyfroidt G, Schuhmann M, Berghe Van G, Piper I, Depreitere B. (2013). Índice de autorregulação de baixa frequência para cálculo da pressão de perfusão cerebral ideal em lesão cerebral traumática grave. *Cuidados Críticos* 17(suplemento 2):327.
22. Áries MJH, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Koliás AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P. (2012). Determinação contínua da pressão de perfusão cerebral ideal em lesão cerebral traumática grave. *Cuidados Intensivos Medicina* 40(8):2456-63.
23. Depreitere B, Guiza F, Berghe Van G, Schuhmann MU, Maier G, Piper I, Meyfroidt G. (2014). Autorregulação de Pressão Recomendação de meta de monitoramento e pressão de perfusão cerebral em pacientes com lesão cerebral traumática grave com base em dados de monitoramento minuto a minuto: artigo clínico. *Journal of Neurosurgery* 120(6): 1451-57.

24. Smielewski P, Czosnyka M, Lavinio A, Budohoski K, Brady K, Menon D, Pickard JD. (2012). Uso do Software Icm+ para Visualização de alterações na reserva compensatória cerebral, reatividade cerebrovascular e PPC ideal após lesão cerebral traumática. *Cuidado Neurocrítico* 17 (2012).
25. Lang EW, Kasprowicz M, Smielewski P, Santos E, Pickard J, Czosnyka M. (2015) Índice de reatividade de pressão curta versus longa índice de reatividade à pressão no manejo do traumatismo crânioencefálico. *J Neurocirurgia*. 122(3):588-94.
26. Colton C, Yang S, Hu P, Scalea T, Stein D. (2014). Simplificando o cálculo da pressão de perfusão cerebral ideal sem Formas de vida contínuas. *Medicina Intensiva* 42, não. 12 SUP. 1.
27. Jaeger M, Dengl M, Moix M, Insberger J, Schuhmann MU. (2010). Efeitos da reatividade guiada pela pressão cerebrovascular Otimização da pressão de perfusão cerebral na oxigenação do tecido cerebral após lesão cerebral traumática. *Medicina Intensiva* 38(5): 1343-47.
28. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smie. ... Chatfield D, Menon DK, Pickard JD. (2002). Monitoramento Contínuo de A reatividade da pressão cerebrovascular permite a determinação da pressão de perfusão cerebral ideal em pacientes com trauma Lesão cerebral. *Medicina Intensiva* 30(4): 715-20.
29. Dias C, Silva MJ, Pereira E, Monteiro E, Maia I, Barbosa S, Silveira R, Gonçalves T, Cerejo A, Aries MJ, Smielewski P, Paiva JA, Czosnyka M. (2015) Gerenciamento ideal da pressão de perfusão cerebral à beira do leito: um estudo piloto em um único centro. *Cuidados Neurócriticos* 8 de janeiro. [Epub antes da impressão]
30. Fundação para Trauma Cerebral, Associação Americana de Cirurgiões Neurológicos. (2007) Diretrizes para o manejo de doenças graves do traumatismo crâniano. *J Neurotrauma*. 24:S1-S106
31. Maas AI, Steyerberg EW, Marmarou A, McHugh GS, Lingsma HF, Butcher I, Lu J, Weir J, Roozenbeek B, Murray GD. (2010) Recomendações IMPACT para melhorar o desenho e a análise de ensaios clínicos em traumatismo crânioencefálico moderado a grave lesão. *Neuroterapêutica*. 7(1):127-34.
32. Nordstrom CH. (2005). Reatividade à pressão como guia para pressão de perfusão cerebral. *J Neurocirurgia*. 103(1): 19 -7.
33. Ang BT, Wong J, Lee KK, Wang E, Ng I. (2007) Mudanças temporais na oxigenação do tecido cerebral com pressão cerebrovascular reatividade em lesão cerebral traumática grave. *J Neurol Neurosurg Psiquiatria* 78(3):298-302.

34. Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, Hiler M, Balestreri M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Hutchinson P, Czosnyka M. (2008) Monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular em pacientes com traumatismo cranioencefálico. Foco Neurocirúrgico. 25(4): E2.
35. Brady KM, Shaffner DH, Lee JK, Easley RB, Smielewski P, Czosnyka M, Jallo GI, Guerguerian AM. (2009) Monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular após traumatismo cranioencefálico em crianças. Pediatría. 124(6):e1205-12.
36. Consonni L, Abate MG, Galli D, Citerio G. (2009). Viabilidade de monitoramento computadorizado contínuo da autorregulação cerebral em cuidados intensivos. Cuidados Neurócriticos. 10(2):232-40.
37. Radolovich DK, Áries MJ, Castellani G, Corona A, Lavinio A, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M. (2011). Intracraniano pulsátil pressão e autorregulação cerebral após traumatismo cranioencefálico. Cuidados Neurócriticos. 15(3):379-86.
38. Áries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Vilias AG, Radolovich DK, Lavinio A, Pickard JD, Smielewski P. (2012). Contínuo monitoramento da reatividade cerebrovascular --- a forma de onda de pulso de pressão intracraniana. Cuidados Neurócriticos. 17(1):67-76.
39. Budohoski KP, Czosnyka M, De Riva N, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Lavinio A. (2012). O relacionamento entre a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e a reatividade à pressão cerebrovascular após lesão cerebral traumática. Neurocirurgia. 71(3):652-660.
40. Smielewski P, Aries M, Lavinio A, Budohoski K, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M. (2012) A34 Uso de software ICM + para rastreamento Valores de CPP 'ótimos' em tempo real European Journal of Anaesthesiology. 29(1):A34.
41. Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, Outtrim JG, Manktelow A, Hutchinson PJ, Pickard JD, Menon DK, Czosnyka. (2012). Limiares críticos para reatividade cerebrovascular após lesão cerebral traumática. Cuidados Neurocríticos. 16(2): 258-66
42. Johnson U, Lewen A, Ronne-Engstrom E, Howells T, Enblad P. (2014). O gerenciamento de cuidados neurointensivos que pacientes com lesão cerebral traumática podem ser individualizados de acordo com o status de autorregulação e o subtipo de lesão? Cuidados Neurócriticos. 21(2):259-265.
43. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson PJ, Pickard JD, Czosnyka M. (2014). Limites Específicos do Paciente da pressão intracraniana em lesão cerebral traumática grave. Jornal de Neurocirurgia. 120(4): 893-900.

Apenas para revisão por pares/não para distribuição
Este artigo foi revisado por pares e aceito para publicação, mas ainda não passou por edição e prova correção. A versão final publicada pode ser diferente desta "prova".
doi:10.1089/neu.2016.4450

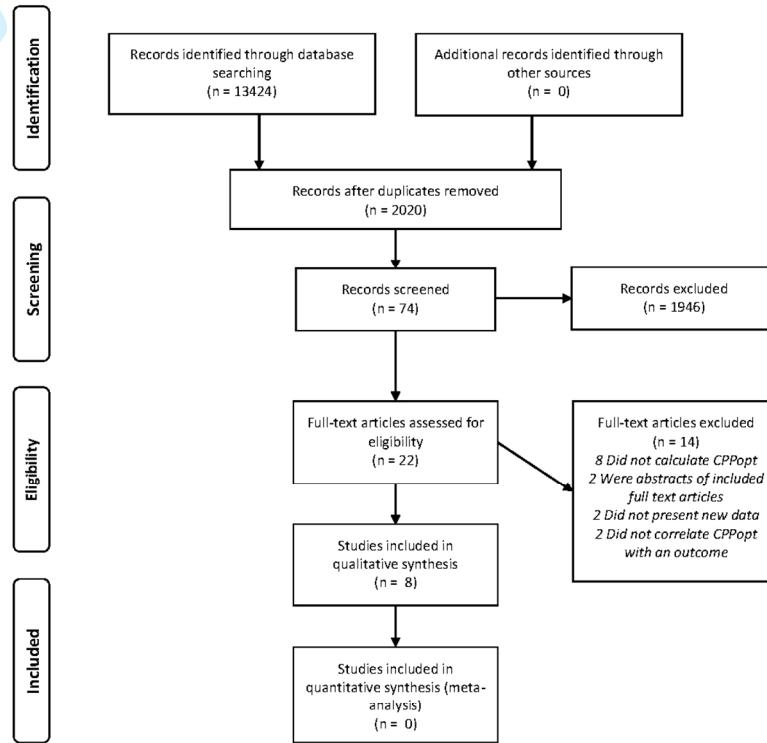


Figura 1: Fluxograma do Processo de Seleção dos Estudos. CPPopt = Pressão ideal de perfusão cerebral.
215x279mm (150x150 DPI)

Figura 1: Fluxograma do Processo de Seleção dos Estudos. PCP_{optar}= Pressão de perfusão cerebral ideal

Apenas para revisão por pares/não para distribuição
doi:10.1089/neu.2016.4450 | Este artigo foi revisado por pares e aceito para publicação, mas ainda não passou por edição e prova corretiva. A versão final publicada pode ser diferente desta "prova".

Tabela 1: Resumo das características do estudo

Estudar	Anos estudados (Contexto)	Projeto	N =	Idade (Anos)	Gravidade do TCE	Método CPPopt	Resultados (Tempo, meses)
Coorte de Cambridge	2003-2011 (Reino Unido)	Retrô. Machado de Prosp, dados			Forte		GOS (6)
Áries (2012) ²² Lang (2014) ²⁵ Smielewski (2012) ²⁴	2003-2009 2003-2009 2003-2011		327 307 400	38 36 NR		ICM+PRx MIC+PRx; L-PRx ICM+PRx	
Colton (2014) ²⁶	2008-2010 (NOS)	Retrô. Machado de Prosp, dados	138	40	NR	Baixa frequência PRx	Funcional Resultado NOS (6)
Depreitere (2014) ²⁷	2003-2005 (Física)	Retrô. Machado de Prosp, dados	264	33	NR	ICM+PRx DATCAR (LAX)	Sobrevivência (6)
Dias (2015) ²⁹ (Portugal)	2011-2013	Estudo de coorte prospectivo	18	42	Forte	ICM+PRx	GOS (6)
Jaeger (2010) ²⁷	2005-2010 (Alemanha)	Estudo de coorte prospectivo	38	40	Leve-grave	ICM+PRx	PbO ₂
Steiner (2002) ²⁸	1997-2001 (REINO UNIDO)	Retrô. Machado de Prosp, dados	114	34	Leve-grave	ICM+PRx	GOS (6)

PCP_{opt}= Pressão de perfusão cerebral ideal. DATCAR (LAX) = alvo adaptativo dinâmico de autorregulação cerebral ativa (índice de autorregulação de baixa resistência). GOS = Escala de Resultados de Glasgow, ICM+ PRx = índice de reatividade da pressão cerebrovascular calculado pelo software ICM+, NOS = Sem outra especificação, NR = Não registrado, Retrô. Eixo de prosp,data = Análise retrospectiva de dados colecionados prospectivamente

Tabela 2: Resumo do Risco de Viés

Estudar	Amostra Definição e Seleção	Inclusão e exclusão critério	Intervenções e Exposição	Resultado	Criação de Tratamento Grupos	Cegagem	Solido - Intencional - Juir	Análise comparabilidade	Análise Resultado	Interpretação	Apresentação e relatórios
Cambridge Coorte	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Áries (2012) Lang (2014) Smielewski (2012)	Baixo Baixo VOCÊ	Baixo Baixo VOCÊ	Baixo Baixo VOCÊ	Baixo Baixo VOCÊ	Alto Alto você	Baixo Baxo VOCÊ	Baixo Baxo VOCÊ	Alto Alto você	Baixo Baxo VOCÊ	Baixo Baxo VOCÊ	Baixo Baxo VOCÊ
Colton (2014)	VOCÊ	você	você	você	você	você	você	você	VOCÊ	VOCÊ	VOCÊ
Depreitere (2014)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Dias (2015)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Jaeger (2010)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Steiner (2002)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

você = pouco claro

Tabela 3: Resumo dos Principais Resultados

Estudo	Mortalidade	Resultado Neurológico	Resultado Fisiológico
Colte de Cambridge	RR 0,28 ($p = 0,015$) se $(\Delta CPP - CPP_{opt}) < 5 \text{ mmHg}$ Mais provável se $\text{CPP} < \text{CPP}_{opt}$ (nenhum tamanho de efeito relatado; $p < 0,001$)	GOS 4-5 é mais provável se $(\Delta CPP - CPP_{opt}) < 5 \text{ mmHg}$ (RR 1,65; $p < 0,001$) Incapacidade grave (GOS 3) mais provável se $\text{CPP} > 5 \text{ mmHg}$ acima da CPP_{opt} (RR 1,88 $p < 0,001$). Incapacidade grave (GOS 3) é mais provável se $\text{CPP} > \text{CPP}_{opt}$ ($p = 0,005$; nenhum tamanho de efeito relatado) $\text{PPC} > \text{CPP}_{opt}$ correlacionou-se com maior taxa de incapacidade grave ($p < 0,025$; nenhum tamanho de efeito relatado).	
Colton (2014)	RR 0,4 se $(\Delta CPP - CPP_{opt}) < 5 \text{ mmHg}$ vs $(\Delta CPP - CPP_{opt}) > 10 \text{ mmHg}$ (nenhum valor P relatado)	Resultado ruim (NOS) mais provável se $(\Delta CPP - CPP_{opt}) > 10 \text{ mmHg}$ vs $< 5 \text{ mmHg}$ (RR 2,14; nenhum valor P relatado)	
Depreitere (2014)	Proporção de tempo gasto dentro de 5mmHg do CPP_{opt} para sobreviventes do que para não sobreviventes (25,6% vs 36,6%; $p = 0,01$). $(\Delta CPP - CPP_{opt})$ = preditor negativo independente de sobrevida ($p = 0,01$); nenhum tamanho de efeito relatado)		
Dias (2015)		$\text{PPC} < \text{CPP}_{opt}$ menor naqueles com GOS <3 ($-0,6 \text{ mmHg}$ vs $-1,0 \text{ mmHg}$; $p = 0,04$)	
Jaeger (2010)			CPP e PbrO_2 correlacionam-se até, mas não acima, do CPP_{opt} ($r = 0,51$; $p < 0,001$)
Steiner (2002)	RR 0,17 se $\text{CPP} > \text{CPP}_{opt}$ (nenhum valor P relatado)	$(\Delta CPP - CPP_{opt})$ correlaciona-se com GOS ($r = -0,51$; $p < 0,001$), tanto quando $\text{PPC} < \text{CPP}_{opt}$ ($r = 0,53$; $p < 0,001$) quanto quando $\text{CPP} > \text{CPP}_{opt}$ ($r = -0,50$, $p < 0,05$)	

PPC = pressão de perfusão cerebral, CPP_{opt} = pressão de perfusão cerebral ideal, $\Delta CPP - CPP_{opt}$ = diferença entre a PPC real e a PPC_{opt}, GOS = Venda de Resultado de Glasgow, NOS = Sem outra especificação, PbrO_2 = pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral, RR = risco relativo

Apenas para revisão e distribuição

neu.2016.4450 | Este artigo foi revisado por pares e aceito para publicação, mas ainda não passou por edição e prova de correção. A versão final publicada pode ser diferente desta "prova".

Tabela Suplementar 1. Qualidade da Evidência (GRADE)

Critérios de GRAU	Avaliação	Notas de rodapé (motivos para rebaixamento)	Qualidade do evidência
Mortalidade			
Risco de preconceito	<i>Sério (-1)</i>	Confundidores mal controlados na maioria dos estudos	<i>Muito baixo</i>
Inconsistência	<i>Não</i>	Direção do efeito e tamanhos semelhantes	
Indiretividade	<i>Sério (-1)</i>	Sem comparação com a gestão habitual	
Imprecisão	<i>Não avaliável</i>	Número de eventos e intervalos de confiança não apresentados.	
Viés de publicação	<i>Não detectado</i>		
Outro	<i>Não</i>	RR <0,5 em pelo menos 2 estudos, mas estão presentes fatores de confusão plausíveis	
Critérios de GRAU	Avaliação	Notas de rodapé (motivos para rebaixamento)	Qualidade do evidência
Resultado Neurológico			
Risco de preconceito	<i>Sério (-1)</i>	Confundidores mal controlados na maioria dos estudos	<i>Muito baixo</i>
Inconsistência	<i>Não</i>	Direção do efeito e tamanhos semelhantes	
Indiretividade	<i>Sério (-1)</i>	Sem comparação com a gestão habitual	
Imprecisão	<i>Não avaliável</i>	Número de eventos e intervalos de confiança não apresentados.	
Viés de publicação	<i>Não detectado</i>		
Outro	<i>Sem fatores de atualização</i>		

Critérios de GRAU	Avaliação	Notas de rodapé (motivos para rebaixamento)	Qualidade do evidência
Pboz			
Risco de preconceito	<i>Não</i>	Estudo único com baixo risco de viés	<i>Muito baixo</i>
Inconsistência	<i>Não</i>	Apenas um estudo	
Indisponibilidade	<i>Sério (-1)</i>	Resultado substituto para relevância clínica	
Imprecisão	<i>Sério (-1)</i>	Resultado altamente significativo, mas número muito pequeno de participantes	
Viés de publicação	<i>Não detectado</i>		
Outro	<i>Sem fatores de atualização</i>		

Pboz: Pressão parcial de dióxido de carbono no tecido cerebral

Tabela Suplementar 2: Resumo dos Estudos Excluídos

Estudar	Motivo da exclusão
Áries 2014 ²⁰	Dados apresentados como texto completo em outro artigo incluído
Guizá 2013 ²¹	Dados apresentados como texto completo em outro artigo incluído
Nordström 2005 ³²	Nenhum dado apresentado
Ano de 2007 ³³	CPPopt não calculado
Zweifel 2008 ³⁴	Nenhum dado novo; cita dados de Steiner et al. 2002
Brady 2009 ³⁵	CPPopt não calculado
Consonni 2009 ³⁶	CPPopt não calculado
Radolovich 2011 ³⁷	CPPopt não calculado
Áries 2012 ³⁸	CPPopt não correlacionado com medida de resultado
Budhohoski 2012 ³⁹	CPPopt não calculado
Smielewski 2012 ⁴⁰	CPPopt não correlacionado com medida de resultado
Sorrentino 2012 ⁴¹	CPPopt não calculado
Johnson 2014 ⁴²	CPPopt não calculado
Lazaridis 2014 ⁴³	CPPopt não calculado

CPPopt = Pressão ideal de perfusão cerebral

Apêndice 1: Resumo das Técnicas CPPopt

O índice de reatividade da pressão cerebrovascular (PRx) é um marcador de autorregulação cerebrovascular derivado da resposta da pressão intracraniana (PIC) às flutuações lentas da pressão arterial (PA). Todos os cálculos CPPopt descritos abaixo são baseados neste índice.

ICM+ PRx

Os sinais digitalizados dos monitores ICP e ABP são amostrados a uma frequência de 100 Hz e gravados usando o software ICM+. Os valores médios de tempo de ICP, ABP e CPP são calculados usando integração de tempo de forma de onda em intervalos de 10 segundos. Um coeficiente de correlação de Pearson móvel é calculado entre 30 valores médios consecutivos de 10 segundos de PA e sinais de PIC correspondentes (com 80% de sobreposição de dados) para fornecer uma medida de PRx cerebrovascular. A influência dos componentes das ondas de frequência cardíaca e respiratória é suprimida pela média de 10 segundos. Uma curva em forma de U é ajustada aos valores PRx na faixa de PPC observada nas 4 horas anteriores (atualizado a cada minuto), com o mínimo do mais baixo valor PRx representando o valor atual de CPPopt. Se o ajuste da curva em forma de U for baixo, o valor CPPopt será automaticamente descartado. Esse cálculo é repetido a cada minuto e o CPPopt pode ser apresentado como uma variável monitorada, comparado à tendência real do CPP.

PRx longo:

O Long-PRx depende do mesmo método que ICM + PRx, mas é calculado como um coeficiente de correlação de Pearson móvel entre 20 pontos de dados de ICP e ABP calculados em média durante um período de 60 segundos, em oposição a 30 pontos de dados calculados em média durante um período de 10 segundos em PRx. Não há vantagens específicas sugeridas em relação ao método PRx padrão, apenas uma medida alternativa.

Alvo adaptativo dinâmico de autorregulação cerebral ativa (DATCAR; LAX)

O índice de autorregulação de baixa resolução (LAX) é calculado como o coeficiente de correlação entre medições minuto a minuto de PIC e PAD para 8 intervalos de tempo separados 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos.

O CPPopt é calculado como no ICM+ PRx, ajustando-se a uma curva em forma de U com os valores mais negativos do índice de autorregulação indicando CPP ideal. Contudo, em vez de limitar isto a 4 horas anteriores de dados, o método é aplicado em janelas de tempo de 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas, para cada intervalo de tempo LAX definido acima. Portanto, 45 gráficos são gerados para cada momento. Esses gráficos são então ponderados com base em 2 critérios: quanto melhor for o ajuste da curva em forma de U e menor for o valor LAX correspondente ao CPPopt específico do gráfico. O CPPopt final é assim calculado como a média ponderada dos CPPopts. Este método de cálculo do CPPopt visa otimizar a capacidade de detecção de períodos de autorregulação ativa no período anterior, sendo assim mais provável gerar um útil matematicamente confiável CPPopt.