



# Ajuste fino do manejo de lesões cerebrais traumáticas em terapia neurointensiva - observações indicativas e perspectivas futuras

Teodor M. Svedung Wettervik\*, Anders Lewén e Per Enblad

Departamento de Neurociências, Seção de Neurocirurgia, Universidade de Uppsala, Uppsala, Suécia

## OPEN ACCESS

Editado por:

Jian Hai,

Hospital Tongji afiliado a Tongji

Universidade, China

Revisados pela:

Marek Czosnyka,

Universidade de Cambridge,

Reino Unido

Danilo Cardim,

Universidade do Texas Sudoeste

Centro Médico, Estados Unidos

\* Correspondência:

Teodor M. Svedung Wettervik

teodor.svedung-wettervik@

neuro.uu.se

Seção especializada:

Este artigo foi submetido para

Neurotrauma,

uma seção da revista

Frontiers in Neurology

Recebido: 05 de dezembro de 2020

Aceitaram: 20 de janeiro de 2021

Publicados: 24 de fevereiro de 2021

Citação:

Svedung Wettervik TM, Lewén A e

Enblad P (2021) Ajuste fino do

tratamento de lesões cerebrais traumáticas em

Cuidados Neurointensivos – Indicativo

Observações e Futuro

Perspectivas.

Front. Neurol. 12:638132.

doi: 10.3389/fneur.2021.638132

Os cuidados neurointensivos (NIC) contribuíram para grandes melhorias nos resultados clínicos para pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) grave, prevenindo, detectando e tratando insultos secundários e, assim, reduzindo a lesão cerebral secundária. O manejo tradicional da NIC tem se concentrado principalmente em protocolos de tratamento escalonados de aplicação geral para evitar alta pressão intracraniana (PIC) e manter a pressão de perfusão cerebral (PPC) em níveis suficientemente elevados. No entanto, o TCE é uma doença muito heterogênea quanto ao tipo de lesão, idade, comorbidade, mecanismos secundários de lesão, etc. Nos últimos anos, a introdução da monitorização multimodal, incluindo, por exemplo, autorregulação da pressão, oxigenação do tecido cerebral e metabolismo energético cerebral, além do ICP e do CPP, aumentou a compreensão da complexa fisiopatologia e dos efeitos fisiológicos dos tratamentos nesta condição. Neste artigo, apresentaremos algumas possíveis abordagens futuras para um manejo mais individualizado do paciente e o ajuste fino da NIC, aproveitando o monitoramento multimodal para melhorar ainda mais o resultado após um TCE grave.

**Palavras-chave:** monitoramento multimodal, lesão cerebral secundária, insultos secundários, cuidados neurointensivos, traumatismo cranioencefálico

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas do século XX, a compreensão dos fatores críticos responsáveis pela deterioração neurológica após traumatismo cranioencefálico (TCE) aumentou (1). Tornou-se claro que, embora a lesão cerebral primária após o TCE não possa ser curada, os insultos secundários que levam a lesões cerebrais adicionais podem ser evitados através de uma monitorização vigilante com prevenção atenta e tratamento precoce de tais insultos. Isto levou ao desenvolvimento de protocolos padronizados de manejo para TCE grave em unidades especializadas de terapia neurointensiva (NIC), resultando em melhorias significativas no resultado clínico desses pacientes (2,3).

O conceito de NIC, para evitar lesões cerebrais secundárias através de monitorização intensiva e tratamento agressivo de insultos secundários emergentes, ainda é a base fundamental para a NIC moderna. O objetivo desta apresentação foi fornecer uma visão geral das possíveis direções em direção à NIC do futuro. A estrutura desta revisão é baseada nas etapas críticas para alcançar metabolismo energético cerebral suficiente para a sobrevivência neuronal em relação ao monitoramento multimodal (**figura 1**).

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO TRADICIONAL NO CUIDADO NEUROINTENSIVO

### Pressão Intracraniana – Passo 1

Na NIC inicial, o foco principal era evitar pressão intracraniana (PIC) elevada. A compreensão básica da dinâmica da PIC foi derivada da hipótese de Monro-Kellie, indicando que a PIC aumentará devido à progressão de hemorragias intracranianas pós-traumáticas ou edema cerebral quando não houver mais reserva compensatória para reduzir qualquer outro volume intracraniano.4). A hipertensão intracraniana grave leva a síndromes de hérnia cerebral, hipoperfusão cerebral e, em última análise, resultado fatal se não for tratada. Em pacientes acordados com TCE, a hipertensão intracraniana progressiva pode ser detectada pela avaliação clínica como deterioração neurológica, mas pode ser muito mais difícil detectá-la a tempo em pacientes já em coma que estão intubados e sedados.

O monitoramento invasivo da PIC foi introduzido na década de 1950 por Guillaume (5), desenvolvido na década de 1960 por Lundberg (6), e desde então tem sido usado em NIC (**Tabelas 1,2, figura 1**). Ao longo dos anos, a definição de qual limite de PIC dicotomiza a elevação aceitável e perigosa da PIC tem sido extensivamente debatida (7,13,14), e o valor do monitoramento do ICP também foi questionado (15). No entanto, as diretrizes atuais da Brain Trauma Foundation (BTF) recomendam ICP

monitoramento em pacientes inconscientes com TCE e sugerem um limiar superior de 22 mmHg (7). No caso de PIC mais elevada, terapias de redução, como evacuação de hematomas intracranianos significativos, hiperventilação leve, drenagem de líquido cefalorraquidiano (LCR), barbitúricos e craniectomia descompressiva podem ser usadas em protocolos escalonados (7,16,17).

### Pressão de Perfusão Cerebral – Etapa 2

A pressão de perfusão cerebral (PPC), definida como o gradiente de pressão entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC, é outro importante alvo de tratamento no TCE durante a NIC (**Tabelas 1,2, figura 1**). A PPC é considerada uma medida substituta do fluxo sanguíneo cerebral global (FSC). Os primeiros estudos enfatizaram a importância de manter a PPC em níveis elevados, acima de 70 mmHg (18) para evitar isquemia cerebral e neutralizar a cascata vasodilatadora. No entanto, o conceito de Lund sugeriu que valores de PPC tão baixos quanto 50 mmHg podem geralmente ser tolerados, enquanto valores acima de 70 mmHg podem induzir edema cerebral. 8). Hoje, as diretrizes atuais recomendam uma PPC entre 60 e 70 mmHg como um equilíbrio entre o risco de hipo e hiperperfusão cerebral (7).

### Variáveis de monitoramento sistêmico

Na NIC tradicional do TCE a PIC e a PPC têm sido os dois principais alvos do tratamento mas outras variáveis também têm sido consideradas

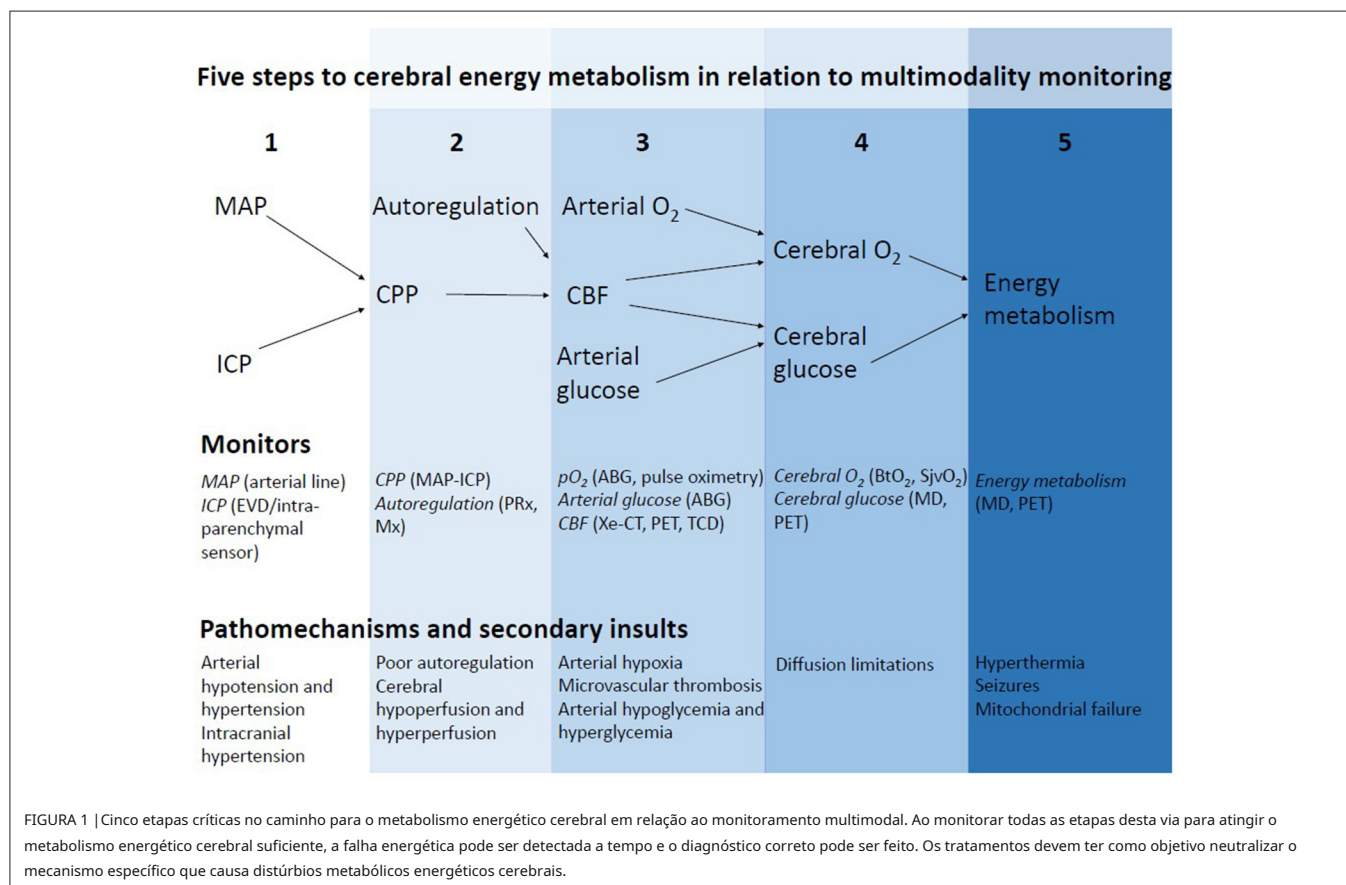


TABELA 1 | Monitoramento multimodal – uma seleção de métodos e seus benefícios e limitações.

Fisiológico variável	Método de monitoramento	Contínuo/Intermitente Global/Focal		Benefícios	Limitações
PIC	DVE	Contínuo	Global	Tanto o monitoramento quanto tratamento da PIC por drenagem do LCR.	Risco de infecção. Impossível quando os ventrículos estão comprimidos. Risco de monitorização inválida da PIC em caso de fenda ventricular.
	Sensor intraparenquimatoso	Contínuo	Global	Possível também quando ventrículos comprimidos. O monitoramento inválido da PIC devido à fenda ventricular não é um problema.	Não oferece tratamento de PIC com drenagem de LCR.
PCP	Dispositivo de PIC e linha arterial para PA sistêmica contínua.	Contínuo	Global	Viável, contínuo substituto global da CBF.	Substituto não confiável, não considera resistência cerebrovascular.
Autorregulação da CBF	PRx (ICP e ABP)	Contínuo com o tempo janela	Global	Medida viável da autorregulação global status.	Baixa relação sinal-ruído. Não leva em consideração assimetrias focais.
	CPPopt (PRx e CPP)	Contínuo com o tempo janela	Global	Viável, contínuo substituto global da CBF.	Ausência frequente de Curvas em forma de U. Não leva em consideração assimetrias focais. Requer software avançado.
	MX (TCD e CPP)	Intermitente	Global e focal	Pode detectar regional diferenças autorregulatórias.	Dependente do usuário. Pobre avaliação da circulação posterior.
Fluxo sanguíneo cerebral	Radiologia (Xe-CT, PET, ressonância magnética)	Intermitente	Global e focal	Global e focal.	Difícil transportar pacientes instáveis para o departamento de radiologia.
	CDT	Intermitente	Global e focal	Viável e pode ser usado à beira do leito.	Mede a velocidade. Dependente do usuário. Pobre avaliação da circulação posterior.
	Sonda de difusão térmica intraparenquimatosa	Contínuo	Focal	Medida CBF viável e contínua.	Não confiável. Focal, não leva em consideração a variabilidade do FSC entre regiões cerebrais.
Tecido cerebral oxigenação	Cateter de bulbo jugular (SjvO <sub>2</sub> )	Contínuo	Global	Medida global contínua e viável.	Baixa sensibilidade para isquemia focal.
	Dispositivo intraparenquimatoso (BtO <sub>2</sub> )	Contínuo	Focal	Medida focal contínua e viável.	Variabilidade na oxigenação entre regiões cerebrais.
	NIRS	Contínuo	Focal	Não invasivo.	Não confiável. Não avalia a circulação posterior.
Energia cerebral metabolismo	Médico	Contínuo	Focal	Viável para avaliação contínua.	Variabilidade na energia metabolismo entre regiões cerebrais.
	BICHO DE ESTIMAÇÃO	Intermitente	Global e focal	Possível investigar aspectos complexos de metabolismo energético.	Difícil transportar pacientes instáveis para o departamento de radiologia.

PA, pressão arterial; FSC, Fluxo sanguíneo cerebral; LCR, líquido cefalorraquidiano; DVE, drenagem ventricular externa; PIC, pressão intracraniana; MD, Microdiálise; Mx, índice de vazão média; NIRS, espectroscopia no infravermelho próximo; PET, tomografia por emissão de pósitrons; PRx, índice de reatividade à pressão; DTC, Doppler Transcraniano; Xe-CT, tomografia computadorizada com Xenon.

por exemplo, para manter oxigenação arterial suficiente ( $pO_2 \geq 12$  kPa), para evitar hipertermia sistêmica ( $T < 38^\circ\text{C}$ ) e manter a glicemia arterial dentro dos limites normais (5–10mM) (2,19). **Figura 2** demonstra o protocolo padronizado de gerenciamento de TBI de Uppsala como um exemplo de protocolo de gerenciamento orientado a ICP escalado local com foco em evitar insultos secundários (2,11,19).

## OBSERVAÇÕES INDICATIVAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

### Monitoramento multimodal da fisiopatologia complexa na lesão cerebral traumática

Os alvos tradicionais do tratamento NIC em TCE, PIC e PPC são duas importantes medidas substitutas do ambiente cerebral,

TABELA 2 | Monitoramento de variáveis, intervalos alvo e tratamentos.

Variável	Intervalo alvo	Tratamento
PIC	BTF: ICP≤22 mmHg (7) Uppsala: ICP≤20 mm Hg (2)	Elevação da cabeça Evacuação de hematoma Hiperventilação Drenagem do LCR Sedação Barbitúricos Craniectomia descompressiva
PCP	BTF: 60 a 70 mm Hg (7) Uppsala: CPP≥60 mmHg (2)  Conceito Lund: CPP 50 a 70 mm Hg (8) Gestão autorregulatória: CPP próximo ao CPPopt (9)	Controle ICP (acima) Fluidos intravenosos Vasopressores
Pressão CBF autorregulação	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: Sem alvo (2)	CPP ideal Hiperventilação Hiperóxia Controle da temperatura corporal Glicose arterial e gestão de lactato
CBF	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: Sem alvo (2)	CPP e gestão de autorregulação
Arterial oxigenação	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: pO <sub>2</sub> > 12 kPa e Hgb > 100 g/L (2)	Otimização respiratória Traunfusão de glóbulos vermelhos
Arterial glicose	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: 5–10mM (2) Controle glicêmico rigoroso: 4,4–6,1mM (10)	Glicose intravenosa Injeção/infusão de insulina
Cerebral oxigenação	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: Sem alvo (2)	FSC e arterial gerenciamento de oxigenação
Cerebral glicose	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: Sem meta, mas avaliação clínica se glicose cerebral < 0,5mM (MD) (11) Reunião de consenso MD 2014: Glicose cerebral > 0,2–0,8mM (12)	FSC e arterial gerenciamento de glicose
Cerebral energia metabolismo	BTF: Sem alvo (7) Uppsala: Sem alvo, mas avaliação clínica se LPR cerebral > 40 (MD) (11) Reunião de consenso do MD 2014: LPR cerebral <25–40 (12)	Otimize o variáveis acima.

BTF, Fundação para Trauma Cerebral; FSC, Fluxo sanguíneo cerebral; PPC, pressão de perfusão cerebral; CPPopt, CPP Ótimo; LCR, líquido cefalorraquidiano; PIC, pressão intracraniana; RLF, relação lactato/piruvato; MD, Microdiálise.

mas muitas outras variáveis também são etapas cruciais no caminho para alcançar um estado metabólico energético cerebral ideal (**figura 1**). O CBF fornece oxigênio e glicose ao cérebro lesionado. A autorregulação do FSC pelos vasos cerebrais é frequentemente perturbada após o TCE e distúrbios focais do FSC podem ocorrer apesar da PIC e PPC normais.20–24). Além disso, lesões traumáticas sistêmicas podem precipitar hipóxia arterial com hipóxia secundária do tecido cerebral, apesar do FSC normal nos grandes vasos cerebrais. Além disso, a trombose microvascular e as limitações de difusão do edema cerebral podem limitar o fornecimento de oxigênio em

a circulação microvascular apesar do FSC macrovascular normal e da oxigenação arterial (25,26). No entanto, mesmo que a oxigenação do tecido cerebral e o nível de metabólitos energéticos estejam em níveis adequados, a falha energética cerebral ainda pode ocorrer devido à disfunção mitocondrial.26–28). Além disso, mecanismos como convulsões e hipertermia aumentam o consumo de energia e podem ser prejudiciais se a reserva energética cerebral compensatória estiver comprometida.29–33).

O monitoramento multimodal permite monitorar continuamente as diferentes etapas do caminho para o metabolismo energético cerebral.**Tabelas 1,2,figura 1**). Os métodos utilizados são globais e focais, bem como contínuos e intermitentes. Alguns métodos fornecem informações diretas sobre os parâmetros cruciais para o metabolismo energético e outros fornecem medidas indiretas. O quadro completo é obtido através de uma análise integrada de todas as medidas. A direção futura do NIC é uma análise mais detalhada de cada uma das vias cruciais para o metabolismo energético cerebral, utilizando monitoramento multimodal, a fim de identificar a causa correta dos distúrbios metabólicos energéticos.**Tabela 3**) (34). Isso, por sua vez, pode levar a um tratamento mais oportuno e específico para a causa. As seções a seguir revisarão o histórico e as possíveis aplicações futuras de algumas técnicas de monitoramento para o ajuste fino da NIC de próxima geração.

## Autorregulação da pressão CBF e gerenciamento de CPP – Etapa 2

O FSC global e regional pode ser medido intermitentemente com diferentes técnicas de imagem, e o FSC regional também pode ser medido continuamente por meio de uma sonda intraparenquimatosa.**tabela 1**). Seria vantajoso monitorar continuamente a CBF global, mas atualmente não existe nenhuma maneira viável. A PPC é atualmente a melhor medida substituta para o FSC global, mas este conceito deixa a reatividade cerebrovascular fora da equação, e há interesse em encontrar melhores medidas substitutas do FSC que levem em consideração tanto a PPC quanto o estado cerebrovascular.

Lassen descreveu a autorregulação cerebral em 1959, ao demonstrar que o FSC é mantido em uma ampla gama de PAMs (35, 36). A capacidade autorreguladora pode ficar perturbada após o TCE, o que está fortemente associado a resultados desfavoráveis (14,21, 37). Vários métodos para monitorar a autorregulação cerebral no NIC foram introduzidos (**tabela 1**), como o índice de fluxo médio (Mx) e o índice de reatividade à pressão (PRx). PRx recebeu o maior interesse e é medido continuamente como o coeficiente de correlação entre PAM e PIC ao longo de 5 minutos (37). Valores de índice negativos indicam autorregulação da pressão intacta, como quando um aumento na PAM leva à vasoconstrição cerebral para manter o FSC normal com uma redução correspondente no VCB e na PIC. Valores de índice positivos indicam autorregulação da pressão perturbada, como quando um aumento na PAM leva à vasodilatação cerebral passiva com aumentos correspondentes no FSC, VCB e PIC.37–39). A utilidade clínica do PRx ainda está em desenvolvimento. No entanto, como valores baixos de PRx estão associados a melhores resultados clínicos, foi sugerido um manejo orientado pela autorregulação que visa melhorar o PRx, conforme descrito abaixo.

**Step 1 – If GCS M < 6**

Intubation and  
mechanical ventilation  
Propofol sedation  
Morphine analgesia  
Wake up test  
ICP monitoring  
Head elevation  
Mild hyperventilation initially  
Evacuation of intracranial mass lesion  
Anti-hypertensive treatment  
Ventricular drainage

**Treatment targets**

ICP  $\leq$  20 mm Hg  
CPP  $\geq$  60 mm Hg  
Systolic BP  $>$  100 mm Hg  
pO<sub>2</sub>  $>$  12 kPa

**Step 2**

Continuous propofol sedation  
No wake-up test  
Anti-stress treatment

**Step 4**

Decompressive craniectomy

**Step 3**

Thiopental coma

FIGURA 2 | O protocolo padronizado de manejo de lesão cerebral traumática (TCE) de Uppsala como um exemplo de protocolo de manejo orientado para pressão intracraniana escalonada local (PIC) com foco em evitar insultos secundários. A figura demonstra um exemplo de protocolo de gerenciamento local orientado a ICP (2). A intensidade terapêutica é aumentada gradualmente, começando com tratamentos de redução da PIC que apresentam menor risco de complicações e aumentando para tratamentos com maiores riscos se o alvo da PIC não puder ser controlado de outra forma. A craniectomia descompressiva pode ser realizada tanto em indicação primária (primeiro procedimento cirúrgico, ou seja, a quarta etapa é usada como primeira etapa) no caso de edema cerebral grave no curso inicial, mas principalmente em indicação secundária (quando todos os outros tratamentos estão exaustos).

O manejo autorregulatório visa proporcionar ao paciente tratamentos que melhorem a capacidade autorregulatória. Particularmente, a associação entre autorregulação de pressão e PPC tem recebido interesse. Numa primeira tentativa de considerar a autorregulação no manejo da PPC, os pacientes foram classificados como pressão ativa ou pressão passiva, e o status autorregulatório absoluto foi sugerido para determinar se o paciente se beneficiaria com a PPC alta ou baixa.<sup>40</sup>) Foi então demonstrado em um estudo observacional incluindo dois centros com filosofias de PPC diferentes (Uppsala e Edimburgo) que pacientes com vasos cerebrais passivos à pressão (PRx alta) tiveram melhores resultados se tratados com terapia orientada pela PIC com metas de PPC relativamente mais baixas, enquanto os vasos cerebrais com pressão ativa (baixo PRx) se beneficiaram do tratamento orientado para PPC com metas de PPC relativamente mais altas (<sup>41</sup>). Na tentativa seguinte, descobriu-se que o PRx varia com o CPP em forma de U e que o CPP com o PRx simultaneamente mais baixo poderia ser direcionado onde a autorregulação funciona melhor.<sup>22</sup>), conforme demonstrado em **Figura 3**. Vários estudos têm apoiado que o desvio do CPP absoluto acima e abaixo do ideal (CPPopt) está associado a maus resultados (<sup>24,42–45</sup>). Além disso, a oxigenação do tecido cerebral atinge um patamar quando a PPC se aproxima do CPPopt, indicando um FSC ideal.<sup>46</sup>). Esses

os resultados apoiam que o CPPopt pode ser um melhor substituto do FSC que leva em consideração tanto a PPC absoluta quanto o estado cerebrovascular de cada paciente.

No entanto, apesar destas descobertas promissoras, várias preocupações foram levantadas em relação ao CPPopt que precisam ser abordadas em ensaios futuros. A associação em forma de U entre CPP e PRx está ausente durante ~40% do tempo de monitoramento (<sup>47</sup>), o que limita a viabilidade do CPPopt como alvo (<sup>48</sup>). Em segundo lugar, a aparência da curva em forma de U pode variar de plana a íngreme e o PRx absoluto no CPPopt pode variar de valores negativos a positivos (**Figura 3**). A necessidade de manter o CPP próximo do CPPopt provavelmente depende do formato da curva e do PRx absoluto (<sup>42</sup>). Por exemplo, se o CPPopt for alto, o PRx absoluto for negativo e a curva em forma de U for relativamente plana, a fase de autorregulação do platô de Lassen deveria ser aceitavelmente ampla e um CPP absoluto muito mais baixo abaixo do CPPopt poderia então ser permitido, uma vez que metas mais altas são de outra forma associadas a complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo (<sup>49</sup>). Pelo contrário, poderia ser mais crítico manter o CPP próximo do CPPopt se a curva for íngreme e o PRx for elevado. Em terceiro lugar, embora os pacientes que apresentaram espontaneamente valores de PPC próximos ao CPPopt tiveram melhor resultado clínico em estudos retrospectivos (<sup>43</sup>), CPPopt como tratamento ativo

até agora, o alvo não foi suficientemente investigado prospectivamente (50). Particularmente, o CPPopt está frequentemente acima de 70 mmHg, ou seja, acima do limite superior fixo de acordo com as diretrizes do BTF (7), mas o uso de vasopressores para atingir metas tão elevadas pode acarretar efeitos adversos. A segurança e a viabilidade do CPPopt como alvo de tratamento são investigadas em um ensaio multicêntrico randomizado controlado (COGITATE) (9). Os resultados deste ensaio determinarão as direções futuras da pesquisa e gerenciamento de PPC no tratamento do TCE.

TABELA 3 | Condições de lesão cerebral secundária, padrões de monitoramento multimodalidade e possíveis tratamentos específicos para causas.

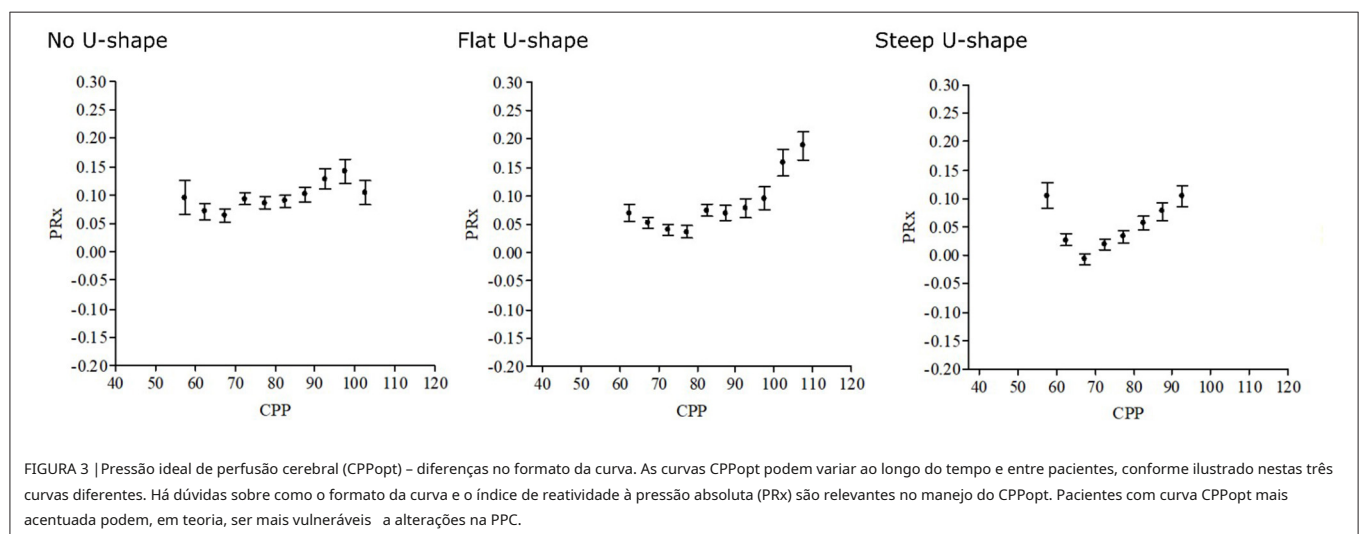
Doença	Padrão de monitoramento multimodal	Tratamentos potenciais
Intracraniano hipertensão	PIC elevada, PPC baixa, hipóxia do tecido cerebral e RLF elevado.	Tratamentos para redução da PIC
Arterial hipotensão	PIC normal, PA/PPC baixa, hipóxia do tecido cerebral e RLF elevado.	Abordar a causa da hipotensão arterial, fornecer fluidos intravenosos e vasopressores. Arterial tratamento de hiperóxia?
Autorregulação distúrbios	PIC normal a alta, PPC baixa a alta, PRx alta, hipóxia do tecido cerebral e RLF alto.	Alvo CPPopt, tratar PIC elevada, manter glicose arterial, pO <sub>2</sub> e pCO <sub>2</sub> dentro de intervalos ideais.
Difusão de oxigênio limitação	PIC normal, PPC normal, hipóxia do tecido cerebral e RLF elevado.	Hiperóxia arterial tratamento.
Cerebral hipermetabolismo hipóxia	PIC normal, PPC normal, possivelmente hipóxia do tecido cerebral, baixa atividade cerebral glicose e piruvato e alto LPR.	Temperatura corporal e controle de convulsões. Sedação. Hiperóxia arterial tratamento?
Mitocondrial disfunção	PIC normal, PPC normal, oxigenação normal do tecido cerebral, glicose e piruvato cerebrais normais e RLF elevado.	Hiperóxia arterial? Ciclosporina A?

A tabela ilustra diferentes padrões de monitoramento multimodal para diferentes condições clínicas, incluindo, por exemplo, isquemia cerebral com falha na entrega de metabólitos energéticos cerebrais, bem como quando o estado metabólico energético cerebral está comprometido devido ao hipermetabolismo ou função mitocondrial deficiente.

## Gestão Autorreguladora e Fisiologia Sistêmica – Etapa 2

Além da PPC, diversas outras variáveis que controlam a resistência cerebrovascular estão associadas à autorregulação da pressão e poderiam ser potencialmente alvo de um protocolo autorregulador integrado. A hiperglicemia arterial pode perturbar a função endotelial e miogênica dos vasos cerebrais (51,52). Em consonância com esses achados, nós e outros demonstramos que a hiperglicemia arterial está independentemente associada a uma RP mais elevada (53,54), indicando que um controle glicêmico mais rigoroso, pelo menos abaixo de 10mM, poderia ser benéfico do ponto de vista autorregulatório. Além disso, o lactato é um vasodilatador cerebral e níveis sistêmicos mais elevados podem aumentar o FSC (55). No entanto, descobrimos que um lactato arterial mais elevado está independentemente associado a uma RP mais elevada (33), e é possível que o aumento correspondente no FSC (55) representa hiperemia desregulada. Isto exige cautela em ensaios clínicos de TCE em fluidos à base de lactato como forma de aumentar o fornecimento de um combustível energético alternativo ao cérebro devido ao possível efeito negativo do lactato na autorregulação da pressão. A hipertermia pode induzir vasodilatação cerebral, e alguns resultados apoiam uma associação entre uma temperatura corporal mais elevada e uma PRx mais elevada (56), enquanto outros estudos não encontraram tal associação (33). A hipóxia arterial também leva à vasodilatação cerebral, a fim de aumentar o FSC para manter a oxigenação normal do tecido cerebral (57), enquanto níveis mais elevados de oxigênio podem aumentar o tônus cerebrovascular. Descobrimos que níveis mais elevados de oxigênio arterial acima de 12 kPa estão associados a menor PRx, ou seja, melhor autorregulação da pressão (58). Da mesma forma, o aumento do tônus cerebrovascular pela hiperventilação está associado a uma melhor autorregulação da pressão (56,59,60).

Assim, diversas variáveis sistêmicas, além da PPC, poderiam potencialmente ser visadas num protocolo autorregulador integrado, incluindo, por exemplo, gestão de temperatura, controle glicêmico e metas respiratórias para otimizar pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub>.



## Oxigenação Arterial e Cerebral – Etapas 3 e 4

Lesões cerebrais secundárias isquêmicas e hipóxicas são comuns após TCE (61), e o tratamento visa manter o FSC e o conteúdo de oxigênio arterial adequados para o metabolismo energético aeróbico. O conteúdo de oxigênio arterial é monitorado com repetidas análises de gases no sangue arterial de hemoglobina (Hgb) e  $pO_2$  continuamente com oximetria de pulso ( $SpO_2$ ). O conteúdo de oxigênio arterial é, em grande medida, dependente do nível de Hgb que se liga ao oxigênio, enquanto o oxigênio dissolvido constitui apenas uma fração do conteúdo total de oxigênio arterial em condições normais (62). Há grande controvérsia quanto à definição de anemia clinicamente relevante para o fornecimento de oxigênio cerebral, mas uma Hgb abaixo de 9 g/dl pode discriminar quando o risco de hipóxia cerebral está significativamente aumentado (63). Embora a transfusão de glóbulos vermelhos (RBCT) possa melhorar o fornecimento de oxigênio cerebral (64), efeitos adversos como piora na autorregulação da pressão (65) e foi descrito um risco aumentado de eventos tromboembólicos (66). Estudos clínicos sobre liberações. A RBCT restrita com base nos limiares de Hgb (por exemplo, 10 vs. 7 g/dl) indica um efeito neutro a negativo nos resultados clínicos com a abordagem liberal (64,66–69). As observações de que tanto a anemia quanto a RBCT estão independentemente associadas a maus resultados dificultam o manejo clínico, mas é possível que a indicação da RBCT possa ser orientada por meio de monitoramento multimodal. Apesar, ou por causa, da controvérsia neste assunto, atualmente não há diretrizes do BTF sobre RBCT em TCE grave (7).

Há também conhecimento limitado e falta de diretrizes sobre limiares específicos de oxigênio arterial (7), mas  $pO_2$  níveis acima de 12 kPa e  $SpO_2$  acima de 95% podem ser direcionados (2). Além disso, a oxigenação do tecido cerebral pode ser monitorada globalmente com um bulbo da veia jugular ( $SjvO_2$ ) e focalmente com sonda intraparenquimatosa ( $BtO_2$ ) (tabela 1). BTF atualmente recomenda  $SjvO_2$  monitorar e evitar  $SjvO_2$  isquêmico2 níveis abaixo de 50% (7). Não há recomendação BTF sobre  $BtO_2$  monitoramento (7), mas a hipóxia focal do tecido cerebral abaixo de 20 mmHg tem sido associada a resultados clínicos ruins (70).

Embora exista apenas uma pequena fração de  $pO_2$  livre e dissolvido2No Sangue (62), um aumento na  $pO_2$  a níveis hiperóxicos ainda podem ser benéficos no TCE. Aumentando a fração de oxigênio inspirado ( $FiO_2$ ), ou seja, hiperóxia normobárica (NBO), provou aumentar a oxigenação do tecido arterial e cerebral (71). A NBO pode então compensar a hipóxia isquêmica, superar as barreiras de difusão e melhorar a função mitocondrial (62). A hiperóxia reduz as enzimas glicolíticas cerebrais e, portanto, diminui o piruvato e o lactato (57,71,72), mas há dúvidas se o metabolismo energético oxidativo cerebral melhora. Um estudo PET descobriu que a hiperóxia melhora o metabolismo energético em regiões isquêmicas do cérebro (73) e estudos de microdiálise (MD) apoiam verdadeiras melhorias metabólicas energéticas no caso de fornecimento insuficiente de substrato (58) ou metabolismo energético anaeróbico (74). Por outro lado, alguns estudos sugerem que a hiperóxia induz espécies reativas de oxigênio prejudiciais que afetam negativamente a sobrevivência do tecido cerebral, embora isso possa ocorrer apenas em pequena extensão em um número limitado de pacientes (75). Foram introduzidos protocolos de tratamento guiados por oxigênio no tecido cerebral, nos quais

a oxigenação tecidual pode ser tratada com aumento da  $FiO_2$ . No entanto, ainda existe equilíbrio clínico desta abordagem devido aos pequenos efeitos positivos a neutros nos resultados clínicos em ensaios prospectivos (76–78).

## Entrega de Metabólitos de Energia Cerebral, Metabolismo de Energia Cerebral, Monitoramento Neuroquímico e Tratamentos – Etapas 3, 4 e 5

Nutrientes cerebrais, como glicose e lactato, são entregues pelo CBF. Os níveis arteriais podem ser monitorados com gasometria arterial repetida para garantir conteúdo arterial suficiente. Os metabólitos energéticos cerebrais, glicose, piruvato e lactato, bem como a taxa de metabolismo energético oxidativo (relação lactato/piruvato, LPR) podem ser avaliados com medidas de hora em hora por meio de MD cerebral, ou seja, um medidor semi-de duplo lúmen. cateter permeável que é perfundido com LCR artificial (79,80). O cateter pode ser colocado em tecido cerebral macroscopicamente de aparência normal para estimar o metabolismo energético cerebral global ou em áreas pericontusionais para estimar o metabolismo energético cerebral focal em “tecido em risco” (81). Recentemente, foi introduzido o novo sistema MD (Loke), que mede glicose, piruvato e lactato cerebrais minuto a minuto. Isto pode revelar as complexas variáveis explicativas do metabolismo energético cerebral em maior resolução. O metabolismo energético cerebral também pode ser avaliado com imagens radiológicas usando PET (tabela 1).

A glicose é o principal combustível energético cerebral. O nível de glicose arterial e o FSC determinam a distribuição cerebral de glicose, mas o nível de glicose cerebral também depende da taxa metabólica energética cerebral. A glicose arterial e cerebral estão normalmente correlacionadas, mas esta associação pode ser perturbada após o TCE (33,54,82–84), pois o FSC e a taxa metabólica de energia cerebral poderiam ter maior influência nos níveis de glicose cerebral. Os efeitos imediatos do TCE incluem uma resposta simpática ao estresse que, entre outras coisas, dá origem a um aumento na glicose arterial (85). Isto é benéfico, uma vez que é necessário evitar a hipoglicemia arterial e a neuroglicopenia para o cérebro vulnerável, mas a hiperglicemia arterial também está associada a piores resultados após o TCE (86–88). Embora esta última associação possa refletir lesões traumáticas subjacentes mais graves, a hiperglicemia pode, por si só, induzir lesão cerebral secundária, causando distúrbios na autorregulação cerebral e na função mitocondrial (54,89). Uma vez que tanto a glicose arterial muito baixa quanto a muito alta podem exercer um efeito negativo no cérebro, o controle glicêmico rigoroso com o manejo da terapia intensiva com insulina (TII) tem sido sugerido no tratamento do TCE. O IIT mostrou resultados promissores em pacientes de UTI geral em um estágio inicial (10,90,91), mas estudos recentes mostram que a TII causa um aumento da carga de hipoglicemia arterial que supera os benefícios de evitar a hiperglicemia, resultando em um efeito líquido neutro a negativo nos resultados em várias populações de UTI, bem como no TCE (92–97). Especificamente, os pacientes com TCE tratados com IIT desenvolveram distúrbios metabólicos energéticos mais graves, com reduções na glicose cerebral e no metabolismo energético oxidativo, do que aqueles tratados com controle glicêmico convencional (95,98). Portanto, um intervalo estreito de glicose arterial é atraente em teoria,

mas atualmente não é viável devido ao risco de tratamento excessivo. A BTF não tem nenhuma recomendação sobre níveis ideais de glicose ou manejo no TCE (7). Devido à falta de evidências claras de benefícios para o IIT no cenário NIC, um controle glicêmico mais frouxo é aplicado principalmente, por exemplo, entre 5 e 10mM (99). A glicose MD cerebral abaixo de 0,2-0,8mM é considerada perigosamente baixa, e tais limites podem ajudar a orientar o tratamento para quando o término do tratamento com insulina ou infusão de glicose for justificado (12).

A compreensão do lactato arterial como um substrato adicional de energia cerebral (100) aumentou nos últimos anos. No entanto, a contribuição arterial para o lactato cerebral é de apenas 10% quando a concentração de lactato arterial é de 1mM, mas aumenta para 60% a 5mM.(101). Um aumento no consumo de lactato como combustível energético pode, por sua vez, poupar glicose cerebral.(55, 102,103). O lactato mais elevado diminui o tônus cerebrovascular, induz vasodilatação e aumenta o FSC (55,104), mas possivelmente às custas de uma pior autorregulação da pressão (33). O lactato hipertônico exógeno pode exercer efeitos anti-edematosos e aliviar a hipertensão intracraniana.(102). Estudos de TCE em animais apoiam uma redução no volume da lesão após infusão de lactato exógeno (105). Os ensaios clínicos também indicam que o lactato exógeno melhora os resultados (106), embora um lactato arterial endógeno mais elevado esteja independentemente associado a piores resultados após TCE (33). Estudos futuros são necessários para determinar o papel do suplemento intravenoso de lactato no tratamento do TCE. No entanto, níveis endógenos elevados de lactato cerebral acima de 4mM indicam metabolismo energético anaeróbico e estão associados a resultados clínicos desfavoráveis.(12,107).

Além disso, LPRs cerebrais elevados acima de 25-40 indicam metabolismo energético cerebral perturbado (12,107). A etiologia das elevações do RLF pode ser diferente. Foi sugerido que um LPR elevado com glicose e piruvato cerebrais concomitantemente baixos reflete isquemia cerebral/falha na entrega de substrato, enquanto um LPR alto com glicose cerebral e piruvato concomitantemente normais/elevados tem sido sugerido como refletindo disfunção mitocondrial.(26). A entrega de substrato poderia, em teoria, ser melhorada por uma PPC mais elevada, uma melhor autorregulação da pressão e um maior conteúdo de substrato arterial.**Tabela 3**). A importância da disfunção mitocondrial ganhou maior interesse e compreensão nos últimos anos. Atualmente não existe tratamento para esta condição, mas a ciclosporina A, que é um imunossupressor, melhora a função mitocondrial em modelos animais de TCE e demonstrou alguma promessa em ensaios preliminares em humanos, mas são necessários estudos maiores para avaliar a sua eficácia (108,109).

MD também pode ajudar no monitoramento de processos fisiopatológicos dinâmicos mais complexos no cérebro após TCE. A neuroinflamação após o TCE pode exercer efeitos benéficos e negativos no cérebro, dependendo da janela de tempo após a lesão e dos mecanismos específicos.(110). A DM pode ser usada para avaliar biomarcadores neuroinflamatórios à beira do leito, a fim de compreender melhor os mecanismos neuroinflamatórios, sua relação com o curso clínico dinâmico, insultos secundários e resultados clínicos no TCE.(111,112). Isto pode ajudar no desenvolvimento de agentes neuroprotetores ideais, conforme descrito abaixo, e os biomarcadores cerebrais de DM poderiam ser potencialmente usados para melhorar a indicação de tais tratamentos.

## Agentes Neuroprotetores

Além dos insultos fisiológicos secundários, há uma cascata de mecanismos de lesão nos níveis celular e molecular após a lesão cerebral primária, por exemplo, liberação tóxica de neurotransmissores excitatórios, vias apoptóticas, neuroinflamação e disfunção mitocondrial.(113). Muitos agentes neuroprotetores foram desenvolvidos para neutralizar esses patomecanismos, mas até agora houve sucesso limitado na tradução de estudos em animais para estudos clínicos.(113). Por exemplo, N-metil-D- aspartato (NMDA) e os antagonistas dos canais de cálcio reduzem a excitotoxicidade em modelos animais de TCE, mas a sua eficácia em ensaios de TCE em humanos tem sido limitada (114, 115). Os ensaios de TCE humano sobre agentes imunomoduladores também foram decepcionantes. A progesterona teve um efeito neutro (116), enquanto os corticosteróides até pioraram os resultados clínicos (117). Conforme descrito acima, a ciclosporina A demonstrou alguma promessa em ensaios preliminares em humanos, mas são necessários estudos maiores para avaliar a sua eficácia (108,109).

Uma razão para os resultados decepcionantes até agora dos medicamentos neuroprotetores em humanos pode ser que a janela de tempo terapêutico é limitada e pode ser difícil administrar os tratamentos no momento certo no ambiente clínico. Além disso, o TCE em humanos é muito heterogêneo e o subtipo pode ser importante para o efeito terapêutico. Os ensaios em animais baseiam-se frequentemente em modelos de TCE relativamente homogêneos, enquanto os ensaios clínicos frequentemente incluíram todos os tipos de pacientes com TCE. Muitos ensaios farmacológicos também foram realizados no início da NIC, quando os insultos secundários ainda não eram pesquisados e geridos de forma tão eficiente como hoje, e a importância relativa destes agentes pode ter sido menos significativa nesse cenário. Em conclusão, apesar do efeito limitado dos agentes neuroprotetores demonstrados em ensaios de TCE em humanos, é possível que agentes neuroprotetores com um tempo de tratamento mais ideal, melhor compreensão dos processos de lesão e uma melhor seleção de pacientes em um ambiente NIC de alta qualidade possam produzir melhores resultados. Estudos futuros que levem em conta esses aspectos são necessários.

## Monitoramento Multimodalidade e Medicina de Precisão

O padrão de monitoramento multimodal pode revelar a etiologia subjacente da insuficiência energética cerebral após o TCE, para que tratamentos específicos para a causa possam ser iniciados (**Tabela 3**). Por exemplo, em casos de hipertensão intracraniana, baixa PPC, hipóxia do tecido cerebral e insuficiência energética cerebral, os tratamentos devem ter como objetivo diminuir a PIC para melhorar o ambiente cerebral. Em outros casos, com PIC normal, PPC dentro dos alvos ideais e oxigenação arterial normal, mas oxigenação deficiente do tecido cerebral e falência metabólica energética cerebral concomitante (**Figura 4**), a hiperóxia arterial poderia ser usada para possivelmente superar as barreiras de difusão cerebral. Nos casos em que todas as variáveis, como PIC, PPC e oxigenação do tecido cerebral, estão dentro dos intervalos alvo, exceto o estado metabólico energético (LPR), a disfunção mitocondrial é uma explicação plausível. Atualmente não existe tratamento para esta condição, mas existem ensaios em andamento para, por exemplo, agentes neuroprotetores que podem aliviar a disfunção mitocondrial.

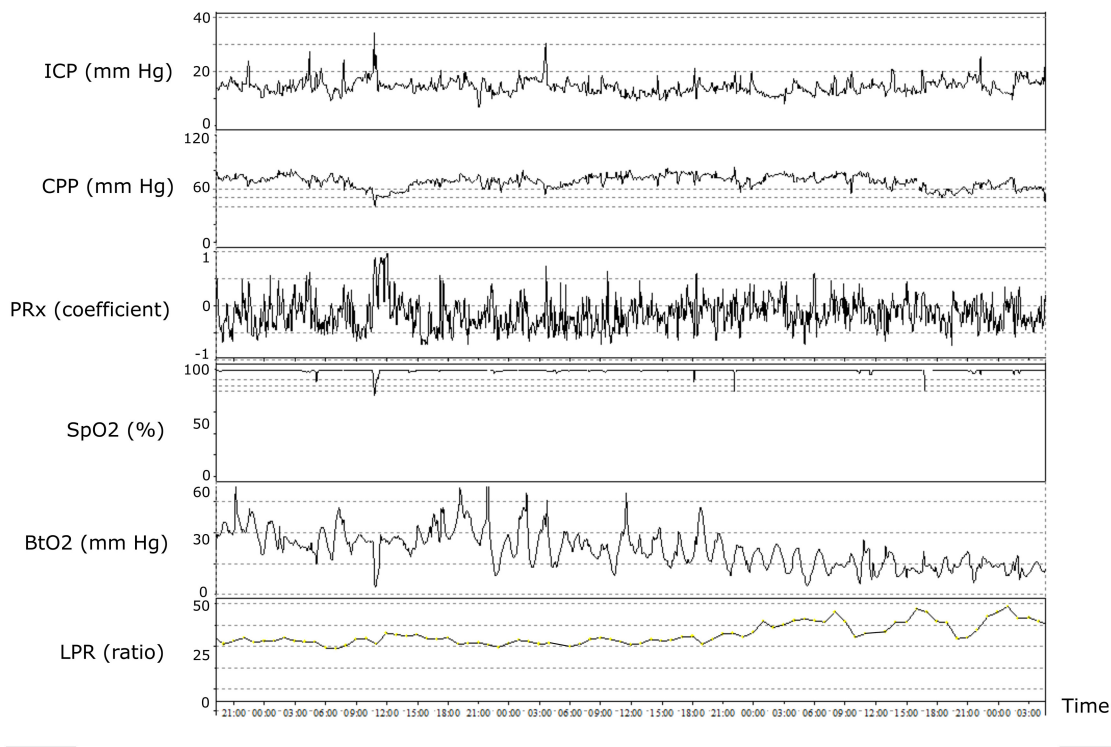


FIGURA 4 | Caso ilustrativo de paciente com monitoramento multimodal. A figura demonstra a evolução temporal da fisiologia cerebral ao longo ~2 dias. Embora a pressão intracraniana (PIC), a pressão de perfusão cerebral (PPC), o índice de reatividade à pressão (PRx) e a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) estavam dentro dos intervalos adequados, o paciente desenvolveu hipóxia tecidual cerebral e insuficiência energética cerebral (relação lactato/piruvato elevada). A fisiopatologia pode incluir trombose microvascular e/ou aumento das limitações de difusão devido ao edema cerebral.

## Monitoramento cerebral em um ambiente com recursos limitados

O monitoramento multimodal de alta resolução oferece o melhor método para avaliar completamente o ambiente cerebral após o TCE, mas tais ferramentas podem ser limitadas a alguns centros acadêmicos voltados para a pesquisa. Há, portanto, também interesse em ferramentas de monitorização mais viáveis. PRx e CPPopt requerem dados de alta resolução e software avançado. No entanto, o índice de autorregulação de baixa frequência (LAX) e o correspondente CPPopt derivado do LAX são baseados em dados minuto a minuto, requerem software menos avançado e podem ser um substituto justo para centros sem acesso a PRx e CPPopt.118). O Doppler transcraniano também é um método viável, não invasivo e acessível para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, particularmente na ausência de PPC e imagens radiológicas avançadas, e pode ser usado para orientar o manejo da pressão arterial.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NIC tradicional tem se concentrado na redução da lesão cerebral secundária, tratando a PIC elevada e mantendo a PPC suficientemente alta para evitar isquemia cerebral. No entanto, descobertas recentes apoiam que a fisiopatologia do TCE é muito mais complexa e a insuficiência energética cerebral ocorre frequentemente na ausência de hipertensão intracraniana e baixa PPC.

Particularmente, os papéis dos patomecanismos, como distúrbios na autorregulação da pressão, trombose microvascular, limitações na difusão de oxigênio e disfunção mitocondrial, ganharam maior compreensão. Através da monitorização multimodal, a insuficiência metabólica energética cerebral pode ser detectada mais precocemente e a sua etiologia pode ser melhor diagnosticada. Isto pode, por sua vez, levar a uma medicina de precisão com tratamentos mais específicos para as causas, a fim de evitar lesões cerebrais secundárias nestes pacientes. Estudos futuros são necessários para elaborar os pontos fortes e as limitações de certas ferramentas de monitoramento e seu papel na orientação de tratamentos específicos para causas na NIC de TCE grave.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

TS: conceituação, escrita – original rascunho. AL: conceituação, redação-revisão e edição. EDUCAÇÃO FÍSICA: conceituação, supervisão, redação-revisão e edição. Todos os autores contribuíram para o artigo e aprovaram a versão submetida.

## FINANCIAMENTO

A pesquisa foi apoiada pelo Departamento de Neurociência/ Neurocirurgia da Universidade de Uppsala, Suécia.

## REFERÊNCIAS

- Rose J, Valtonen S, Jennett B. Fatores evitáveis que contribuem para a morte após traumatismo crânioencefálico. *Ir Med J*. (1977) 2:615–8. doi: 10.1136/bmj.2.6087.615
- Elf K, Nilsson P, Enblad P. Resultado após lesão cerebral traumática melhorado por um programa de insulto secundário organizado e cuidados neurointensivos padronizados. *Cuidado Crítico Med*. (2002) 30:2129–34. doi: 10.1097/00003246-200209000-00029
- Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Cuidados neurocríticos especializados e resultados de traumatismo crânioencefálico. *Int Care Med*. (2002) 28:547–53. doi: 10.1007/s00134-002-1235-4
- Mokri B. As aplicações da hipótese Monro-Kellie na depleção do volume do LCR. *Neurologia*. (2001) 56:1746–8. doi: 10.1212/WNL.56.12.1746
- Guillaume J, Janny P. Manometria intracraniana contínua; significado fisiopatológico e clínico do método. *La Presse Médica*. (1951) 59:953–5.
- Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Registro contínuo da pressão do fluido ventricular em pacientes com lesão cerebral traumática aguda grave. Um relatório preliminar. *J Neurocirurgia*. (1965) 22:581–90. doi: 10.3171/jns.1965.22.6.0581
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave, quarta edição. *Neurocirurgia*. (2017) 80:6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
- Grande PO. Avaliação crítica do conceito Lund para tratamento de traumatismo crânioencefálico grave, 25 anos após sua introdução. *Neurol frontal*. (2017) 8:315. doi: 10.3389/fneur.2017.00315
- Beqiri E, Smielewski P, Robba C, Czosnyka M, Cabeleira MT, Tas J, e outros. Viabilidade do manejo individualizado de lesão cerebral traumática grave usando uma avaliação automatizada da pressão de perfusão cerebral ideal: o protocolo de estudo COGITATE fase II. *BMJ aberto*. (2019) 9:e030727. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030727
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, e outros. Insulinoterapia intensiva em pacientes criticamente enfermos. *N Engl J Med*. (2001) 345:1359–67. doi: 10.1056/NEJMoa011300
- Svedung Wettervik T. Aspectos sobre mecanismos, tratamento e resultado em traumatismo crânioencefálico grave. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis (2020).
- Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KL, Rostami E, Bellander BM, et al. Declaração de consenso do Fórum Internacional de Microdialise de 2014. *Int Care Med*. (2015) 41:1517–28. doi: 10.1007/s00134-015-3930-y
- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. IX. Limiares de perfusão cerebral. *J Neurotrauma*. (2007) 24 Suplemento 1:S59–64. doi: 10.1089/neu.2007.9987
- Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, et al. Limiares críticos para reatividade cerebrovascular após lesão cerebral traumática. *Cuidados Neurocríticos*. (2012) 16:258–66. doi: 10.1007/s12028-011-9630-8
- Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Kirkman S, Rondina C, Videtta W, et al. Um ensaio de monitoramento da pressão intracraniana em lesão cerebral traumática. *N Engl J Med*. (2012) 367:2471–81. doi: 10.1056/NEJMoa1207363
- Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. Um algoritmo de gerenciamento para pacientes com monitoramento de pressão intracraniana: a Conferência Internacional de Consenso sobre Lesões Cerebrais Traumáticas Graves de Seattle (SIBICC). *Int Care Med*. (2019) 45:1783–94. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9
- Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Bratton SL, et al. Diretrizes para o tratamento de lesão cerebral traumática grave: atualização de 2020 das recomendações de craniectomia descompressiva. *Neurocirurgia*. (2020) 87:427–34. doi: 10.1093/neuros/nyaa278
- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Pressão de perfusão cerebral: protocolo de manejo e resultados clínicos. *J Neurocirurgia*. (1995) 83:949–62. doi: 10.3171/jns.1995.83.6.0949
- Wettervik TS, Lenell S, Nyholm L, Howells T, Lewen A, Enblad P. Craniectomia descompressiva em traumatismo crânioencefálico: utilização e resultado clínico em um único centro. *Acta Neurocirurgia*. (2018) 160:229–37. doi: 10.1007/s00701-017-3418-3
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Autorregulação cerebral. *Cerebrovasc Cerebro Metab Rev*. (1990) 2:161–92.
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoramento da autorregulação cerebral em pacientes com traumatismo crânioencefálico. *AVC*. (1996) 27:1829–34. doi: 10.1161/01.STR.27.10.1829
- Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Autorregulação cerebral após traumatismo crânioencefálico. *J Neurocirurgia*. (2001) 95:756–63. doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0756
- Zeiler FA, Ercole A, Czosnyka M, Smielewski P, Hawryluk G, Hutchinson PJA, et al. Monitoramento contínuo da reatividade cerebrovascular em traumatismo crânioencefálico moderado/grave: uma revisão narrativa dos avanços no cuidado neurocrítico. *Ir J Anaesth*. (2020) 124:440–53. doi: 10.1016/j.bja.2019.11.031
- Svedung Wettervik TM, Howells T, Enblad P, Lewén A. Dinâmica neurofisiológica temporal em lesão cerebral traumática - o papel da reatividade à pressão e da pressão de perfusão cerebral ideal para prever o resultado. *J Neurotr*. (2019) 36:1818–27. doi: 10.1089/neu.2018.6157
- Veenith TV, Carter EL, Geeraerts T, Grossac J, Newcombe VF, Outtrim J, et al. Mecanismos fisiopatológicos de isquemia cerebral e hipóxia de difusão em traumatismo crânioencefálico. *JAMA Neurol*. (2016) 73:542–50. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0091
- Lazaridis C. Falha do metabolismo oxidativo cerebral em lesão cerebral traumática: “Choque cerebral”. *J Crítico Cuidado*. (2017) 37:230–3. doi: 10.1016/j.jcrrc.2016.09.027
- Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, et al. Crise metabólica sem isquemia cerebral é comum após lesão cerebral traumática: um estudo combinado de microdialise e tomografia por emissão de pósitrons. *J Cereb Fluxo Sanguíneo Metab*. (2005) 25:763–74. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600073
- Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Função mitocondrial cerebral prejudicada após lesão cerebral traumática em humanos. *J Neurocirurgia*. (2000) 93:815–20. doi: 10.3171/jns.2000.93.5.0815
- Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Temperatura cerebral: fisiologia e fisiopatologia após lesão cerebral. *Anesthesiol Res Prac*. (2012) 2012:989487. doi: 10.1155/2012/989487
- Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pirexia em pacientes com traumatismo crânioencefálico internados em terapia intensiva. *Int Care Med*. (2002) 28:1555–62. doi: 10.1007/s00134-002-1513-1
- Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Colombo A, Stocchetti N. Temperatura cerebral, temperatura central do corpo e pressão intracraniana em dano cerebral agudo. *J Neurol Neurocirurgia Psiquiatria*. (2001) 71:448–54. doi: 10.1136/jnnp.71.4.448
- Wang CX, Stroink A, Casto JM, Kattner K. A hipertermia exacerba a lesão cerebral isquêmica. *Curso Int J*. (2009) 4:274–84. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00317.x
- Svedung Wettervik TM, Engquist H, Lenell S, Howells T, Hillered L, Rostami E, et al. Hipertermia sistêmica em lesão cerebral traumática - relação com a dinâmica da pressão intracraniana, metabolismo energético cerebral e resultado clínico. *J Neurosurg Anesthesiol*. (2020). doi: 10.1097/ANA.0000000000000695. [Epub antes da impressão].
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Declaração resumida de consenso da conferência internacional de consenso multidisciplinar sobre monitoramento multimodal em cuidados neurocríticos. *Cuidados neurocríticos*. (2014) 21:1–26. doi: 10.1007/s12028-014-0041-5
- Lassen N. Autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. *Circ Res*. (1964) 15 Suplemento:201.
- Lassen NA. Fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio no homem. *Fisiol Rev*. (1959) 39:183–238. doi: 10.1152/physrev.1959.39.2.183
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Avaliação contínua da reatividade vasomotora cerebral em traumatismo crânioencefálico. *Neurocirurgia*. (1997) 41:11–9. doi: 10.1097/00006123-199707000-00005
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH. Medição contínua da autorregulação por flutuações espontâneas na pressão de perfusão cerebral: comparação de 3 métodos. *AVC*. (2008) 39:2531–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.514877
- Zeiler FA, Donnelly J, Calviello L, Lee JK, Smielewski P, Brady K, et al. Validação dos índices de reatividade à pressão e amplitude de pulso em relação ao limite inferior de autorregulação, parte I: hipertensão intracraniana experimental. *J Neurotrauma*. (2018) 35:2803–11. doi: 10.1089/neu.2017.5603
- Lang EW, castanha 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) 14:117–26. doi: 10.1080/02688690050004534

41. Howells T, Elf K, Jones PA, Ronne-Engstrom E, Piper I, Nilsson P, et al. Reatividade pressórica como guia no tratamento da pressão de perfusão cerebral em pacientes com traumatismo cranioencefálico. *J Neurocirurgia*. (2005) 102:311–7. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0311
42. Donnelly J, Czosnyka M, Adams H, Robba C, Steiner LA, Cardim D, et al. Individualizando limiares de pressão de perfusão cerebral usando limites estimados de autorregulação. *Cuidado Crítico Med*. (2017) 45:1464–71. doi:10.1097/CCM.0000000000002575
43. 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) 30:733–8. doi: 10.1097/00003246-200204000-00002
44. Aries 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*. (2012) 40:2456–63. doi:10.1097/CCM.0b013e3182514eb6
45. Svedung Wettervik T, Howells T, Lewén A, Enblad P. Variabilidade da pressão arterial e pressão de perfusão cerebral ideal - novos alvos terapêuticos em lesão cerebral traumática. *Neurocirurgia*. (2020) 86:E300–e9. doi: 10.1093/neuros/nyz515
46. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Efeitos da otimização guiada pela reatividade da pressão cerebrovascular da pressão de perfusão cerebral na oxigenação do tecido cerebral após lesão cerebral traumática. *Cuidado Crítico Med*. (2010) 38:1343–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d45530
47. Howells T, Smielewski P, Donnelly J, Czosnyka M, Hutchinson PJA, Menon DK, et al. Pressão ideal de perfusão cerebral em centros com diferentes protocolos de tratamento. *Cuidado Crítico Med*. (2018) 46:e235–e41. doi: 10.1097/CCM.0000000000002930
48. 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*. (2015) 43:1952–63. doi: 10.1097/CCM.0000000000001165
49. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, e outros. Prevenção de insultos isquêmicos secundários após traumatismo cranioencefálico grave. *Cuidado Crítico Med*. (1999) 27:2086–95. doi: 10.1097/00003246-199910000-00002
50. Dias C, Silva MJ, Pereira E, Monteiro E, Maia I, Barbosa S, et al. Gerenciamento ideal da pressão de perfusão cerebral à beira do leito: um estudo piloto unicêntrico. *Cuidados Neurocríticos*. (2015) 23:92–102. doi: 10.1007/s12028-014-0103-8
51. Lott ME, Hogeman C, Herr M, Gabbay R, Sinoway LI. Efeitos de um teste oral de tolerância à glicose na resposta miogênica em indivíduos saudáveis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2007) 292:H304–H10. doi: 10.1152/ajpheart.00940.2005
52. Ward ME, Yan L, Angle MR. Modulação das respostas arteriolares pial de ratos ao fluxo de glicose. *Anestesiologia*. (2002) 97:471–7. doi:10.1097/00000542-200208000-00026
53. Donnelly J, Czosnyka M, Sudhan N, Varsos GV, Nasr N, Jalloh I, et al. O aumento da glicose no sangue está relacionado à reatividade perturbada da pressão cerebrovascular após lesão cerebral traumática. *Cuidados Neurocríticos*. (2015) 22:20–5. doi: 10.1007/s12028-014-0042-4
54. Svedung Wettervik T, Howells T, Ronne-Engstrom E, Hillered L, Lewen A, Enblad P, et al. A glicemia arterial elevada está associada à má autorregulação da pressão, alta relação lactato/piruvato cerebral e mau resultado após lesão cerebral traumática. *Cuidados Neurocríticos*. (2019) 31:526–33. doi:10.1007/s12028-019-00743-2
55. Carteron L, Solari D, Patet C, Quintard H, Miroz JP, Bloch J, et al. Lactato hipotônico para melhorar a perfusão cerebral e a disponibilidade de glicose após lesão cerebral aguda. *Cuidado Crítico Med*. (2018) 46:1649–55. doi:10.1097/CCM.0000000000003274
56. Zeller FA, Ercole A, Beqiri E, Cabeleira M, Aries M, Zoerle T, et al. A reatividade cerebrovascular não está associada à intensidade terapêutica no traumatismo cranioencefálico em adultos: uma análise CENTER-TBI. *Acta Neuroch*. (2019) 161:1955–64. doi: 10.1007/s00701-019-03980-8
57. Menzel M, Döppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R. Aumento da concentração inspirada de oxigênio como fator na melhora da oxigenação do tecido cerebral e dos níveis de lactato tecidual após traumatismo cranioencefálico grave. *J Neurocirurgia*. (1999) 91:1–10. doi: 10.3171/jns.1999.91.1.0001
58. Wettervik TS, Engquist H, Howells T, Lenell S, Rostami E, Hillered L, et al. Oxigenação arterial em lesão cerebral traumática - relação com o metabolismo energético cerebral, autorregulação e resultado clínico. *J Inten Care Med*. (2020). doi: 10.1177/0885066620944097. [Epub antes da impressão].
59. Svedung Wettervik T, Howells T, Hillered L, Nilsson P, Engquist H, Lewen A, e outros. Hiperventilação leve em lesão cerebral traumática - relação com metabolismo energético cerebral, autorregulação de pressão e resultado clínico. *Neurocirurgia Mundial*. (2020) 133:e567–e75. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.099
60. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, Coles JP, Chatfield DA, Pickard JD, et al. Efeitos da hiperventilação moderada na reatividade à pressão cerebrovascular após traumatismo cranioencefálico. *Acta Neuroch*. (2005) 95:17–20. doi: 10.1007/s12028-015-0141-x
61. Graham DI, Adams JH. Danos cerebrais isquêmicos em ferimentos fatais na cabeça. *Lanceta*. (1971) 1:265–6. doi: 10.1016/S0140-6736(71)91003-8
62. Diringner MN, Zazulia AR, Powers WJ. A isquemia contribui para a falha energética no TCE grave? *Transl Stroke Res*. (2011) 2:517–23. doi:10.1007/s12975-011-0119-8
63. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Anemia e oxigênio cerebral após lesão cerebral traumática grave. *Int Care Med*. (2012) 38:1497–504. doi: 10.1007/s00134-012-2593-1
64. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ, et al. Efeito do limiar de transfusão de hemoglobina na hemodinâmica e oxigenação cerebral. *J Neurotrauma*. (2015) 32:1239–45. doi: 10.1089/neu.2014.3752
65. Sekhon MS, Griesdale DE, Czosnyka M, Donnelly J, Liu X, Aries MJ, et al. O efeito da transfusão de glóbulos vermelhos na autorregulação cerebral em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. *Cuidados neurocríticos*. (2015) 23:210–6. doi: 10.1007/s12028-015-0141-x
66. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Efeito da eritropoietina e do limiar de transfusão na recuperação neurológica após traumatismo cranioencefálico: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*. (2014) 312:36–47. doi: 10.1001/jama.2014.6490
67. Total GH, Shahlaie K, Zwienerberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia no contexto de traumatismo cranioencefálico: os argumentos a favor e contra a transfusão liberal. *J Neurotrauma*. (2011) 28:155–65. doi: 10.1089/neu.2010.1451
68. Gobatto ALN, Link MA, Solla DJ, Bassi E, Tierno PF, Paiva W, et al. Requisitos de transfusão após traumatismo cranioencefálico: um ensaio randomizado com viabilidade controlada. *Cuidado crítico*. (2019) 23:89. doi: 10.1186/s13054-018-2273-9
69. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Papel da anemia no traumatismo cranioencefálico. *J Am Coll Surg*. (2008) 207:398–406. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.03.013
70. Chang JJ, Youn TS, Benson D, Mattick H, Andrade N, Harper CR, et al. Correlações de resultados fisiológicos e funcionais da hipóxia do tecido cerebral em lesão cerebral traumática. *Cuidado Crítico Med*. (2009) 37:283–90. doi:10.1097/CCM.0b013e318192fbd7
71. Tolias CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR. Melhoria induzida pela hiperóxia normobárica no metabolismo cerebral e redução na pressão intracraniana em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave: um estudo prospectivo histórico de coorte. *J Neurocirurgia*. (2004) 101:435–44. doi:10.3171/jns.2004.101.3.0435
72. Reinert M, Schaller B, Widmer HR, Seiler R, Bullock R. Influência da oxigenoterapia no metabolismo da glicose-lactato após lesão cerebral difusa. *J Neurocirurgia*. (2004) 101:323–9. doi: 10.3171/jns.2004.101.2.0323
73. Nortje J, Coles JP, Timofeev I, Fryer TD, Aigbirho FI, Smielewski P, et al. Efeito da hiperóxia na oxigenação regional e no metabolismo após traumatismo cranioencefálico grave: resultados preliminares. *Cuidado Crítico Med*. (2008) 36:273–81. doi:10.1097/01.CCM.0000292014.60835.15
74. Vilalta A, Sahuquillo J, Merino MA, Poca MA, Garnacho A, Martinez-Valverde T, et al. Hiperóxia normobárica em lesão cerebral traumática: o estado metabólico cerebral influencia a resposta ao desafio hiperóxico? *J Neurotrauma*. (2011) 28:1139–48. doi: 10.1089/neu.2010.1720
75. Vidal-Jorge M, Sánchez-Guerrero A, Mur-Bonet G, Castro L, Rádoi A, Riveiro M, et al. A hiperóxia normobárica causa estresse oxidativo no cérebro lesionado? Um estudo de microdialise usando 8-iso-prostaglandina F2α como biomarcador. *J Neurotrauma*. (2017) 34:2731–42. doi: 10.1089/neu.2017.4992
76. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Manejo e resultados direcionados ao oxigênio do tecido cerebral em pacientes com lesão cerebral traumática grave. *J Neurocirurgia*. (2010) 113:571–80. doi: 10.3171/2010.1.JNS09506

77. Martini RP, Deem S, Yanez ND, Chesnut RM, Weiss NS, Daniel S, et al. Manejo orientado pelo monitoramento de oxigênio no tecido cerebral e resultados após lesão cerebral traumática grave.J Neurocirurgia. (2009) 111:644– 9. doi: 10.3171/2009.2.JNS08998
78. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Otimização do oxigênio cerebral em lesão cerebral traumática grave fase II: um ensaio randomizado de fase II.Cuidado Crítico Med. (2017) 45:1907– 14. doi:10.1097/CCM.0000000000002619
79. Ungerstedt U, Pycck C. Correlatos funcionais da neurotransmissão de dopamina.Bull Schw Akad Med Wis.1974) 30:44.
80. Persson L, Hillered L. Monitoramento químico de pacientes neurocirúrgicos em terapia intensiva usando microdialise intracerebral.J Neurocirurgia. (1992) 76:72– 80. doi: 10.3171/jns.1992.76.1.0072
81. Engstrom M, Polito A, Reinstrup P, Romner B, Ryding E, Ungerstedt U, et al. Microdialise intracerebral em traumatismo cranioencefálico grave: a importância da localização do cateter.J Neurocirurgia. (2005) 102:460–9. doi: 10.3171/jns.2005.102.3.0460
82. Rostami E, Bellander BM. Monitoramento de glicose no cérebro, tecido adiposo e sangue periférico em pacientes com traumatismo cranioencefálico: um estudo de microdialise.J Diab Ciência Tecnologia. (2011) 5:596–604. doi: 10.1177/193229681100500314
83. Diaz-Parejo P, Ståhl N, Xu W, Reinstrup P, Ungerstedt U, Nordström CH. Metabolismo energético cerebral durante hiperglicemia transitória em pacientes com trauma cerebral grave.Int Care Med. (2003) 29:544– 50.doi:10.1007/s00134-003-1669-3
84. Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluder M, Colombo A, Stocchetti N. A relação entre a glicose sistêmica e a glicose cerebral é preservada em pacientes com lesão cerebral traumática grave, mas a entrega de glicose ao cérebro pode tornar-se limitada quando o metabolismo oxidativo está prejudicado: implicações para o controle glicêmico.Cuidado Crítico Med. (2012) 40:1785–91.doi:10.1097/CCM.0b013e318246bd45
85. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Lesão cerebral mecânica: a resposta simpatoadrenal.J Neurocirurgia.(1984) 61:76–86. doi: 10.3171/jns.1984.61.1.0076
86. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. O impacto da hiperglicemia em pacientes com lesão cerebral grave.J Trauma. (2005) 58:47–50. doi: 10.1097/01.TA.0000135158.42242.B1
87. LamAM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hiperglicemia e resultado neurológico em pacientes com traumatismo cranioencefálico.J Neurocirurgia. (1991) 75:545– 51.doi:10.3171/jns.1991.75.4.0545
88. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relação entre hiperglicemia de admissão e resultado neurológico de pacientes com lesões cerebrais graves.Ann Surg. (1989) 210:466– 72.doi:10.1097/00000658-198910000-00007
89. Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, Mahendru P, Olzmann JA, Mentzer A, et al. Alto estresse oxidativo induzido por glicose e disfunção mitocondrial em neurônios. FASEB J. (2002) 16:1738–48. doi: 10.1096/fj.01-1027com
90. Kinsley JS. Efeito de um protocolo intensivo de gerenciamento de glicose na mortalidade de pacientes adultos gravemente enfermos.Clínica Mayo Proc. (2004) 79:992– 1000.doi:10.4065/79.8.992
91. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Insulinoterapia intensiva na UTI médica.N Engl J Med. (2006) 354:449–61. doi: 10.1056/NEJMoa052521
92. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzzone V, et al. Insulinoterapia intensiva após traumatismo cranioencefálico grave: um ensaio clínico randomizado.Cuidados Neurócritos. (2008) 9:159– 66. doi: 10.1007/s12028-008-9084-9
93. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Terapia intensiva com insulina em lesão cerebral traumática grave: um ensaio randomizado.Cirurgia de cuidados agudos J Traum. (2010) 68:904–11. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c9afc2
94. Meier R, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, et al. Perfil temporal diferencial de níveis reduzidos de glicose no sangue (3,5 a 6,5 mmol/l versus 5 a 8 mmol/l) em pacientes com lesão cerebral traumática grave. Cuidado crítico. (2008) 12:R98. doi: 10.1186/cc6974
95. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. A terapia intensiva com insulina reduz os valores de glicose na microdialise sem alterar a utilização da glicose ou melhorar a relação lactato/piruvato após lesão cerebral traumática.Cuidado Crítico Med. (2006) 34:850–6. doi: 10.1097/01.CCM.0000201875.12245.6F
96. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hipoglicemia e risco de morte em pacientes críticos.N Engl J Med. (2012) 367:1108–18. doi: 10.1056/NEJMoa1204942
97. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Controle intensivo versus convencional da glicose em pacientes críticos.N Engl J Med. (2009) 360:1283–97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
98. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impacto do controle glicêmico rigoroso no metabolismo cerebral da glicose após lesão cerebral grave: um estudo de microdialise.Cuidado Crítico Med. (2008) 36:3233–8.doi:10.1097/CCM.0b013e31818f4026
99. Rostami E. Glicose e o cérebro lesado monitorado na unidade de terapia neurointensiva.Neurol frontal. (2014) 5:91. doi: 10.3389/fneur.2014.00091
100. Pellerin L, Magistretti PJ. A captação de glutamato pelos astrócitos estimula a glicólise aeróbica: um mecanismo que acopla a atividade neuronal à utilização de glicose.Proc Natl Acad Sci EUA. (1994) 91:10625–9. doi: 10.1073/pnas.91.22.10625
101. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI, et al. A contribuição do lactato sanguíneo para o metabolismo energético cerebral em humanos medida por espectroscopia dinâmica de ressonância magnética nuclear <sup>13</sup>C.J Neurosci. (2010) 30:13983–91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2040-10.2010
102. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Marques-Vidal P, Feihl F, et al. Efeitos metabólicos cerebrais da suplementação de lactato exógeno no cérebro humano lesionado.Int Care Med. (2014) 40:412–21. doi: 10.1007/s00134-013-3203-6
103. Quintard H, Patet C, Zerlauth JB, Suys T, Bouzat P, Pellerin L, e outros. A melhoria da neuroenergética pela terapia com lactato hipertônico em pacientes com lesão cerebral traumática depende da relação basal entre lactato/piruvato cerebral.J Neurotrauma. (2016) 33:681–7. doi: 10.1089/neu.2015.4057
104. Attwell D, Buchan AM, Charkpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Controle glial e neuronal do fluxo sanguíneo cerebral.Natureza. (2010) 468:232– 43. doi:10.1038/nature09613
105. Alessandri B, Schwandt E, Kamada Y, Nagata M, Heimann A, Kempinski O. O efeito neuroprotetor do lactato não é devido à melhora na captação de glutamato após impacto cortical controlado em ratos.J Neurotrauma. (2012) 29:2181– 91. doi: 10.1089/neu.2011.2067
106. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M. Metabolismo cerebral do lactato após lesão cerebral traumática.Curr Neurol Neurosci Rep.2016) 16h31. doi: 10.1007/s11910-016-0638-5
107. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Czosnyka M, e outros. Química extracelular cerebral e resultados após lesão cerebral traumática: um estudo de microdialise de 223 pacientes.Cérebro. (2011) 134(Pt 2):484–94. doi: 10.1093/cérebro/awq353
108. Sánchez-Aguilar M, Tapia-Pérez JH, Sánchez-Rodríguez JJ, Viñas-Ríos JM, Martínez-Pérez P, de la Cruz-Mendoza E, et al. Efeito da rosuvastatina nas citocinas após traumatismo cranioencefálico.J Neurocirurgia. (2013) 118:669–75.doi:10.3171/2012.12.JNS121084
109. Kelsen J, Karlsson M, Hansson MJ, Yang Z, Fischer W, Hugerth M, e outros. Estudo de ciclosporina sobre traumatismo cranioencefálico em Copenhague: um estudo de fase IIA sobre segurança, farmacocinética e biomarcadores da ciclosporina em pacientes com lesão cerebral traumática grave.J Neurotrauma. (2019) 36:3253–63. doi: 10.1089/neu.2018.6369
110. Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. O amplo escopo da neuroinflamação após lesão cerebral traumática.Nat Rev Neurol. (2017) 13:171. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13
111. Dyhrfort P, Shen Q, Clausen F, Thulin M, Enblad P, Kamali-Moghaddam M, e outros. Monitoramento de biomarcadores proteicos de inflamação em lesão cerebral traumática humana usando microdialise e tecnologia de ensaio de extensão de proximidade em cuidados neurointensivos.J Neurotrauma. (2019) 36:2872– 85. doi: 10.1089/neu.2018.6320
112. Hillered L, Dahlin AP, Clausen F, Chu J, Bergquist J, Hjort K, et al. Microdialise cerebral para monitoramento de biomarcadores proteicos no ambiente de terapia neurointensiva - uma abordagem técnica.Neurol frontal. (2014) 5:245. doi: 10.3389/fneur.2014.00245
113. McConeghy KW, Hatton J, Hughes L, Cook AM. Uma revisão da farmacologia e terapias de neuroproteção em pacientes com lesão cerebral traumática aguda.Medicamentos para o SNC. (2012) 26:613– 36.doi:10.2165/11634020-000000000-00000

114. Murray GD, Teasdale GM, Schmitz H. Nimodipina em hemorragia subaracnóidea traumática: uma reanálise dos ensaios HIT I e HIT II. *Acta Neuroch.* (1996) 138:1163–7. doi: 10.1007/BF01809745
115. Ikonomidou C, Turski L. Por que os antagonistas do receptor NMDA falharam nos ensaios clínicos para acidente vascular cerebral e lesão cerebral traumática? *Lanceta Neurol.* (2002) 1:383–6. doi:10.1016/S1474-4422(02)00164-3
116. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, et al. Um ensaio clínico de progesterona para lesão cerebral traumática grave. *N Engl J Med.* (2014) 371:2467–76. doi: 10.1056/NEJMoa1411090
117. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Efeito dos corticosteróides intravenosos na morte em 14 dias em 10.008 adultos com traumatismo cranioencefálico clinicamente significativo (estudo MRC CRASH): ensaio randomizado controlado por placebo. *Lanceta.* (2004) 364:1321–8. doi:10.1016/S0140-6736(04)17188-2
118. Depreitere B, Güiza F, Van den Berghe G, Schuhmann MU, Maier G, Piper I, et al. Monitoramento de autorregulação de pressão e perfusão cerebral

recomendação de meta de pressão em pacientes com lesão cerebral traumática grave com base em dados de monitoramento minuto a minuto. *J Neurocirurgia.* (2014) 120:1451–7. doi: 10.3171/2014.3.JNS131500

**Conflito de interesses:** Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como potencial conflito de interesses.

Copyright © 2021 Svedung Wettervik, Lewén e Enblad. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Attribution (CC BY). O uso, distribuição ou reprodução em outros fóruns é permitido, desde que o(s) autor(es) original(ais) e o(s) proprietário(s) dos direitos autorais sejam creditados e que a publicação original nesta revista seja citada, de acordo com a prática acadêmica aceita. Não é permitido uso, distribuição ou reprodução que não esteja em conformidade com estes termos.