

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

Corien SA Weersink, MD_{1,2}; Marcel JH Áries, MD, PhD_{1,3}; Celeste Dias⁴;

Maria X. Liu¹; Angelos G. Koliás, MD, MRCS₁; Joseph Donnelly, MBSc B₁; Marek Czosnyka, PhD₁; J.

Marc C. van Dijk, MD, PhD₂; Joost Regtien, MD₃; David K. Menon, PhD, FMedSci₁; Peter J. Hutchinson, PhD, FRCS(SN)₁; Peter Smielewski, PhD₁

¹Divisão de Neurocirurgia, Departamento de Neurociências Clínicas, Addenbrooke's Hospital, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

²Departamento de Neurocirurgia, Universidade de Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda.

³Departamento de Cuidados Intensivos, Universidade de Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda.

⁴Departamento de Cuidados Intensivos, Unidade de Cuidados Neurocríticos, Hospital São João, Porto, Portugal.

Conteúdo digital suplementar está disponível para esse artigo. As citações diretas em URL aparecem no texto impresso e são fornecidas nas versões HTML e PDF deste artigo no site da revista (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Dr. Weersink recebeu apoio financeiro do Fundo MarcoPolo, do Fundo da Universidade de Groningen e do Fundo Jan Kornelis de Cock (subsidiando estadias relacionadas a estudos no exterior) e é funcionário da HagaZiekenhuis Den Haag (desde abril de 2014). Dr. Áries recebeu apoio financeiro da Loja Maçônica “L’Union Provinciale” Groningen. O Dr. Dias é funcionário do Hospital Universitário de São João, Porto. O Dr. Liu recebeu subsídios e apoio para viagens da Bolsa Gates. Koliás é apoiado por uma bolsa de pesquisa do Royal College of Surgeons of England, uma bolsa de estudos clínicos acadêmicos do NIHR e uma bolsa de estudos Sackler. Czosnyka lecionou para Inegra Life Science, prestou consultoria para Johnson and Johnson e Carag—Suíça, e recebeu apoio para pesquisa de artigos da Universidade de Cambridge. O Dr. Czosnyka e sua instituição receberam outros apoios: taxa de licenciamento para software ICM+. Sua instituição recebeu apoio financeiro do CenterTBI. Dr. van Dijk recebeu apoio para viagens do Palestrante Brain-Lab (palestra educacional convidada no RT User Meeting Copenhagen [março de 2012]). Menon atuou como membro do conselho (ele ocupa os seguintes cargos de diretoria em organizações acadêmicas/de caridade: Copresidente, Consórcio Europeu de Lesões Cerebrais e Membro, Conselho de Administração, Centro Nacional de Auditoria e Pesquisa de Terapia Intensiva [Londres], mas não recebe nenhum benefício financeiro a partir destes). Ele atuou como consultor remunerado ou membro do Comitê de Monitoramento de Dados da Solvay, GlaxoSmithKline, Brainscope, Ornim Medical, Shire Medical e Neurovive (nem todas são atuais, mas todas as associações relevantes dos últimos 5 anos estão listadas). Seu contrato de trabalho é com a Universidade de Cambridge e com o Hospital Addenbrooke, Cambridge. Ele tem uma patente registrada para ligante PET para função mitocondrial (sem recompensas financeiras até o momento); recebeu royalties como Editor do Livro didático de neuroanestesia e cuidados intensivos; e recebeu apoio para pesquisa de artigos do National Institute for Health Research (NIHR), Reino Unido; o Centro Biomédico de Cambridge do NIHR; e um prêmio de Investigador Sênior do NIHR. A sua instituição recebeu apoio financeiro do NIHR, Reino Unido; Programa-Quadro 7 da União Europeia; e Conselho de Pesquisa Médica (MRC), Reino Unido (Concessão de Projeto e Programa

Copyright © 2015 da Society of Critical Care Medicine e Wolters Kluwer Health, Inc. Todos os direitos reservados.

DOI: [10.1097/CCM.0000000000001165](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001165)

apoiar); e tem doações pendentes com MRC e NIHR, Reino Unido. Dr. Hutchinson recebeu apoio para pesquisa de artigos do NIHR, da bolsa do NIHR Cambridge Biomedical Research Center e do MRC; prestou depoimento pericial para o Médico-Legal; e deu palestras para J&J. Sua instituição é empregada pelo NIHR. Smielewski e sua instituição receberam royalties das taxas de licenciamento de software ICM+ (o autor recebe parte das taxas de licenciamento do ICM+ [software usado para coletar e analisar dados parcialmente]). Os demais autores divulgaram que não possuem potenciais conflitos de interesse.

Para obter informações sobre este artigo, e-mail: mjharies@umcg.nl

Objetivo: Recentemente, um conceito de um nível de pressão de perfusão cerebral direcionado individualmente que visa restaurar a vasorreatividade cerebral prejudicada tem sido defendido após lesão cerebral traumática. A relação entre a pressão de perfusão cerebral e o índice de reatividade à pressão normalmente deve ter uma forma de U com seu mínimo interpretado como o valor da pressão de perfusão cerebral “ótima”. O objetivo deste estudo é investigar a relação entre a ausência da curva de pressão de perfusão cerebral ideal e variáveis fisiológicas, fatores clínicos e intervenções.

Projeto: Análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente. **Contexto:** Unidades de cuidados neurocríticos em dois centros universitários. **Pacientes:** Entre maio de 2012 e dezembro de 2013, um total de 48 pacientes com traumatismo cranioencefálico foram estudados com anotação em tempo real de eventos clínicos predefinidos.

Intervenções: Nenhum.

Medições e principais resultados: Todos os pacientes tiveram monitoramento contínuo da pressão arterial, pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral, com cálculos em tempo real do índice de reatividade à pressão e da pressão de perfusão cerebral ideal usando o software ICM+ (Cambridge Enterprise, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido). Eventos clínicos selecionados foram inseridos diariamente, incluindo alterações em variáveis fisiológicas, drogas sedativoanalgésicas, drogas vasoativas e terapias médicas/cirúrgicas para hipertensão intracraniana. Os dados coletados foram divididos em períodos de 4 horas, tendo como desfecho primário a ausência da curva ideal de pressão de perfusão cerebral. Para cada período, os valores médios (\pm sds) da pressão arterial, pressão intracraniana

claro, o índice de reatividade à pressão e outras variáveis fisiológicas foram calculados; os eventos clínicos foram organizados usando escalas predefinidas. Em 28% de todos os 1.561 períodos, uma curva ideal de pressão de perfusão cerebral estava ausente. Foi ajustado um modelo linear misto generalizado com regressão logística binária. Ausência de ondas lentas de pressão arterial (odds ratio, 2,7; $p<0,001$), valores mais elevados de índice de reatividade à pressão (odds ratio, 2,9; $p<0,001$), menor quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos (odds ratio, 1,9; $p=0,03$), maior dose de medicação vasoativa (odds ratio, 3,2; $p=0,02$), sem administração de bloqueadores neuromusculares de manutenção (odds ratio, 1,7; $p<0,01$) e após craniectomia descompressiva (odds ratio, 1,8; $p<0,01$) foram independentemente associados à ausência da curva de pressão de perfusão cerebral ideal.

Conclusões:Este estudo identificou seis fatores que foram independentemente associados à ausência de curvas ideais de pressão de perfusão cerebral. (*Cuidados Críticos Médicos*2015; 43:1952-1963)

Palavras-chave: autorregulação cerebral; pressão ideal de perfusão cerebral; índice de reatividade à pressão; terapia; traumatismo crâniano

CAs diretrizes atuais para o tratamento de pacientes com lesão cerebral traumática grave (TCE) recomendam manter a pressão intracraniana (PIC) abaixo de 20 mm Hg e a pressão de perfusão cerebral (PPC) dentro da faixa de 50–70 mm Hg (1). Embora algum sucesso tenha sido alcançado com esta abordagem, ela ignora a variabilidade substancial específica da lesão e do paciente (2). A reconsideração das ideias e abordagens atuais foi ainda apoiada por um ensaio recente que mostrou a falta de quaisquer benefícios de resultados importantes da aplicação de um valor de corte (alvo) fixo específico do tratamento da PIC (3). Uma das abordagens promissoras apoia a ideia de individualizar estratégias de tratamento de perfusão guiadas pelo estado de autorregulação cerebral (4–6).

A reatividade da pressão cerebrovascular representa um elemento-chave da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. O índice de reatividade à pressão (PRx) pode ser determinado como o coeficiente de correlação móvel entre 30 valores médios consecutivos de 10 segundos de pressão arterial média (PAM) e PIC (7). Vários índices de reatividade diferentes foram estudados com resultados mistos (8-10). O PRx “clássico” de 5 minutos foi validado positivamente versus a taxa estática de autorregulação, tanto clínica quanto experimentalmente (11, 12).

O método acima incorpora a filosofia de avaliar reações cerebrovasculares ativas, observando a resposta do volume sanguíneo cerebral e subsequentemente da PIC para retardar alterações espontâneas na pressão arterial (PA) (13). No entanto, o PRx é altamente variável (ruidoso) e requer uma média ao longo do tempo (mínimo de 30 minutos em situações clínicas normais) para fornecer valores significativos. Uma maneira útil de "calcular a média" do PRx é dividir seus valores em diferentes intervalos de acordo com os intervalos de CPP predefinidos correspondentes. Descobriu-se que, como um benefício adicional de tal abordagem, com apenas algumas horas de registros de PA e PIC, traçar o índice PRx em relação aos intervalos de PPC associados produz frequentemente uma curva em forma de U com hipoperfusão (baixa PPC) e hiperperfusão (alto

PPC) associada à piora da reatividade cerebrovascular (4, 5). Usando software de ajuste de curva dedicado, o ponto mais baixo da curva de autorregulação individual pode ser marcado como o valor “ideal” de CPP (CPPopt), correspondendo ao CPP onde a autorregulação de pressão é mais eficaz (equivalente ao ponto médio da autorregulação de Lassen curva). Recentemente, demonstramos em um estudo retrospectivo unicêntrico em mais de 300 pacientes com TCE que, usando uma janela de cálculo móvel de 4 horas, um valor individual de CPPopt poderia ser atualizado automaticamente a cada minuto em 55% do tempo de registro (4). É importante ressaltar que os resultados mostraram que o desvio do PPC real do CPPopt calculado estava associado a um pior desfecho clínico. Os próximos passos seriam testar a viabilidade de introdução do tratamento de TCE guiado por CPPopt na prática clínica e avaliar sua eficácia clínica em um estudo prospectivo controlado. Porém, compreender as causas da falha do método é essencial para seu aprimoramento, traçando um protocolo de tratamento baseado no CPPopt e formulando critérios de inclusão e exclusão para estudos futuros. Este estudo prospectivo observacional de dois centros teve como objetivo estabelecer a relação entre a falha do método e variáveis fisiológicas selecionadas, estado de autorregulação, fatores clínicos e principais intervenções terapêuticas. e formulação de critérios de inclusão e exclusão para estudos futuros. Este estudo prospectivo observacional de dois centros teve como objetivo estabelecer a relação entre a falha do método e variáveis fisiológicas selecionadas, estado de autorregulação, fatores clínicos e principais intervenções terapêuticas. e formulação de critérios de inclusão e exclusão para estudos futuros. Este estudo prospectivo observacional de dois centros teve como objetivo estabelecer a relação entre a falha do método e variáveis fisiológicas selecionadas, estado de autorregulação, fatores clínicos e principais intervenções terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Aquisição de dados

A PA foi monitorada invasivamente a partir da artéria radial ou femoral com um cateter intravascular conectado a um transdutor de pressão

(Baxter Healthcare, Grupo CardioVascular, Irvine, CA). Em Cambridge, foi utilizada uma sonda ICP parenquimatosa (Codman ICP MicroSensor, Codman & Shurtleff, Raynham, MA) e em Groningen, uma sonda intraventricular (Raumedic Neurovent, Raumedic AG, Helmbrechts, Alemanha). O monitoramento padrão consistiu em ECG de 5 derivações, C expiratório, temperatura central e oximetria de pulso periférica. Todos os dados de monitoramento foram registrados, armazenados com uma taxa de amostragem de 200 Hz e anotados em um laptop de cabeceira usando o software ICM+ (Cambridge Enterprise, University of Cambridge, Cambridge, UK; <http://www.neurosurg.cam.ac>). O mesmo software foi posteriormente utilizado para análise retrospectiva.

Seleção de Variáveis Fisiológicas. Médias de tempo médio para ABP (MAP), ICP, CPP e (se disponível) etCO₂ foram calculados e armazenados a cada minuto. A PPC foi calculada como PAM menos PIC. PRx foi calculado a cada minuto como um coeficiente de correlação de Pearson móvel entre 30 valores médios consecutivos de 10 segundos de PAM e sinais de ICP correspondentes e atualizado a cada minuto (por exemplo, 80% de sobreposição de dados). Um coeficiente de correlação negativo entre alterações na PAM e na PIC significa boa reatividade à pressão das arteríolas cerebrais, que é uma condição necessária para a autorregulação da pressão intacta. Por outro lado, com reatividade perturbada e um coeficiente de correlação positivo, alterações na PAM produzem alterações positivamente correlacionadas no volume sanguíneo cerebral e subsequentemente na PIC (7). A reserva compensatória volume-pressão cerebral (índice RAP) foi calculada como o coeficiente de correlação de Pearson entre 30 períodos consecutivos, Valores médios de 10 segundos da amplitude e valores médios de PIC e atualizados a cada minuto (por exemplo, 80% de sobreposição de dados). Com uma boa reserva compensatória, uma alteração na PIC média produz pouca alteração na amplitude da PIC, correspondendo a um valor de RAP próximo de zero (16). Osda PA e PIC foi calculada a partir de 30 médias consecutivas de 10 segundos de PA e PIC e atualizada a cada minuto para avaliar a presença de ondas lentas espontâneas. Como o cálculo do PRx depende da presença de ondas lentas, a baixa variação nas ondas lentas espontâneas pode afetar o PRx e, portanto, o cálculo do CPPopt.

Seleção de Variáveis Clínicas. A partir dos protocolos de monitoramento e tratamento do TCE, as intervenções para o manejo da hipertensão intracraniana foram selecionadas como variáveis clínicas que provavelmente afetam a hemodinâmica sistêmica e cerebral e, portanto, o estado de autorregulação da pressão cerebral. A pontuação “Nível de Intensidade do Tratamento” foi utilizada como orientação para seleção e categorização das variáveis (17). **tabela 1** lista as variáveis clínicas selecionadas para este estudo e a forma de categorização. **Tabelas 2e3** listam as drogas sedativo-analgésicas e vasoativas utilizadas em ambos os centros. O bloqueio neuromuscular de manutenção com atracurio foi aplicado rotineiramente em Cambridge (18). A administração de terapia em bolus (sedativos, analgésicos, bloqueadores neuromusculares e agentes hiperosmolares) foi indicada em caso de transporte do paciente (exames/teatro), cuidados diários de enfermagem ou como parte da abordagem gradual para o tratamento da hipertensão intracraniana (19). Foram avaliadas a administração de barbitúricos, drenagem intermitente de líquido cefalorraquídiano (LCR), aplicação de hipotermia e estado após craniectomia descompressiva. As anotações médicas e os prontuários de enfermagem foram verificados duas vezes ao dia para

alterações nessas variáveis pré-definidas pelos mesmos dois autores (CSAW, MJHA). Atualizações horárias de taxas e concentrações de medicamentos, drenagem intermitente do LCR (mL/h), intervenções cirúrgicas (evacuação de hematoma, craniectomia descompressiva ou colocação de dreno ventricular externo [EVD]) e hipotermia foram anotadas no software de registro à beira do leito ICM+.

Análise de dados

Após a conclusão da coleta de dados, todos os sinais fisiológicos foram verificados manualmente quanto a artefatos e, se presentes, posteriormente excluídos de cálculos adicionais. Somente pacientes que foram monitorados por mais de 24 horas foram selecionados para as análises. Um algoritmo de ajuste de curva foi usado para recuperar o valor CPPopt automaticamente. O método é descrito em detalhes em outro lugar (4). Em resumo, para um período de monitoramento de 4 horas, os valores médios de PRx são plotados em relação aos intervalos de CPP associados de 5 mm Hg. Ao gráfico de barras de erro resultante, transformado por Fisher, uma curva parabólica é ajustada automaticamente por um software especial. O CPPopt corresponde ao ponto mais baixo da curva ajustada e representa o valor da PPC onde a reatividade da pressão cerebrovascular funciona melhor. Se nenhuma curva puder ser ajustada, um “não-número” será gerado. **figura 1**. Durante a coleta de dados, os valores do CPPopt estavam disponíveis para os médicos à beira do leito, mas o CPPopt não estava integrado nos protocolos de tratamento guiados pelo CPP em nenhum hospital.

Os dados de todos os pacientes foram divididos em períodos consecutivos de 4 horas para avaliação das variáveis de interesse. Primeiramente foi avaliada a presença de um valor CPPopt automático (presente/ausente). Como um critério importante para o método de ajuste de curva é a disponibilidade de no mínimo 2 horas de dados livres de artefatos, apenas períodos com mais de 2 horas de dados de PA e PIC foram selecionados para análise de falha do método (4). Segundo, para cada período de 4 horas, foram calculados os valores médios das variáveis fisiológicas selecionadas. Terceiro, todas as variáveis clínicas anotadas foram pontuadas (Tabela 1).

Análise Estatística

Para estudar a associação de variáveis fisiológicas e clínicas pré-definidas com a falha do método, calculamos a porcentagem de tempo (%) que um valor de CPPopt esteve ausente a cada 4 horas. O efeito independente das variáveis predefinidas na falha do método foi avaliado por um modelo misto. A análise do modelo misto leva em consideração as medições repetidas nos pacientes. Foram avaliadas diferenças nos períodos com e sem CPPopt (variável dependente), e variáveis com valores menores que 0,2 na análise univariada foram selecionados como covariáveis para a análise multivariada. A análise estatística para dados categóricos foi realizada com o teste qui-quadrado ou Mann-Whitney *vocês* teste quando apropriado. Para todas as variáveis categóricas, a primeira categoria foi utilizada como grupo de referência. No modelo multivariado, os resultados são expressos como odds ratio (OR) ajustado e IC95% correspondente. Uma dupla face/valor inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS Statistics (lançado em 2011, SPSS, versão 20.0, IBM, Armonk, NY). No SPSS foi aplicado o modelo linear misto generalizado por módulo, utilizando a regressão logística binária.

Tabela 1.Eventos fisiológicos e clínicos predefinidos

Variáveis	Escala	Descrição
Pressão arterial média, mm Hg	Contínuo	
PIC, mmHg	Contínuo	
sDde PA, mm Hg	Contínuo	Magnitude das ondas lentas de ABP
sDda PIC, mm Hg	Contínuo	Magnitude das ondas lentas de ICP
PRx	- 1 < PRx < 1	
RAP	- 1 < RAP < 1	
Fim da maré C ₂ ,kPa	Contínuo	
Dias pós-ictus	0–2 3–5 6–8 > 8	Tempo após o trauma em dias, com dia 0 correspondente até o dia do ictus
Quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos	Não Baixo Moderado Alto	Quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos divididos em quatro classes ^a
Dose de medicação vasoativa	Não Baixo Moderado Alto	Dose de medicação vasoativa dividida em quatro classes ^b
Drenagem intermitente do LCR	Não ≤5mL/h > 5mL/h	Drenagem intermitente do LCR através de dreno extraventricular
Bloqueadores neuromusculares	Ausente Presente	Administração contínua de bloqueadores neuromusculares
Terapia em bolus	Ausente Presente	Administração de terapia em bolus para hipertensão intracraniana
Hipotermia	Ausente Presente	Resfriamento ativo (32–34°C)
Craniectomia descompressiva	Ausente Presente	Após craniectomia descompressiva
Coma barbitúrico	Ausente Presente	Administração de barbitúricos para induzir coma

PIC = pressão intracraniana, PA = pressão arterial, PRx = índice de reatividade pressórica, RAP = índice de reserva compensatória volume-pressão, LCR = líquido cefalorraquídiano.

^aConsulte a Tabela 2 para obter mais explicações.

^bConsulte a Tabela 3 para obter mais explicações.

RESULTADOS

Características do paciente

Entre maio de 2012 e dezembro de 2013, 54 pacientes com TCE grave foram monitorados em ambos os centros com anotação em tempo real de eventos predefinidos. No total, foram excluídos seis pacientes com menos de 24 horas de dados. Após inspeção das gravações

e remoção de artefatos, 32 pacientes foram elegíveis para análise em Cambridge e 16 em Groningen, restando 48 pacientes para a análise final (**Tabela 4**). O tempo médio de registro por paciente foi de 4 dias (variação de 1 a 19 dias). A idade mediana (percentil 25-75) foi de 44 anos (23-55 anos). A mediana (percentil 25-75) da pontuação da ECG após a reanimação foi de 6

Mesa 2. Classificação da quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos

Medicamento	Dose (mg/kg/h)	Pontuação
Propofol	0	0
	≤3	1
	> 3	2
Midazolam	0	0
	≤0,1	1
	> 0,1	2
Morfina	0	0
	≤0,05	1
	> 0,05	2
Fentanil	0	0
	≤1	1
	> 1	2
Remifentanil	0	0
	≤6 (μ g/kg/h)	1
	> 6 (μ g/kg/h)	2
Total Pontuação		Classificação
0		Sem sedativo-analgésico drogas
1–2		Quantidade baixa
3–4		Quantidade moderada
> 4		Quantidade alta

(3–8). Pacientes com escores iniciais na ECG superiores a 8 foram incluídos em caso de deterioração neurológica. A mortalidade hospitalar foi de 21% e 46% dos pacientes tiveram evolução favorável aos 6 meses (GOS 4 e 5).

Variáveis Fisiológicas e Clínicas

Os 48 pacientes foram monitorados por um total de 6.859 horas (Tabela 5). Excluindo interrupções de dados (varreduras, operações e desconexões acidentais) e artefatos removidos manualmente, restaram 6.074 horas (89% do tempo total de registro de PIC). O tempo de gravação de 6.074 horas resultou em 1.793 períodos consecutivos de 4 horas. Com exclusão de 232 períodos com menos de 2 horas de dados de PIC/PPC, 1.561 períodos de 4 horas estavam disponíveis para análise. A mediana do nível de PPC (percentil 25 a 75) foi de 77,6 mm Hg (71 a 87 mm Hg) e a mediana do nível de PIC (percentil 25 a 75) foi de 13,2 mm Hg (9 a 17 mm Hg). No total, foram anotados 4.566 eventos clínicos nos 1.561 períodos referentes a alterações na administração de medicamentos e outras intervenções. Os pacientes foram sedados e analisados com propofol, midazolam e opioides (morfina, fentanil ou remifentanil), resultando em quantidade moderada

de sedativos-analgésicos em 777 períodos de 4 horas (50%). A terapia vasopressora (principalmente norepinefrina) foi classificada na faixa vasoativa baixa em 846 períodos de 4 horas (54%). Diversas intervenções foram realizadas para controle da PIC, com 746 bolus (sedação, manitol e solução salina hipertônica) administrados em 380 períodos de 4 horas (24%). Dezessete pacientes tiveram drenagem intermitente do LCR por EVD durante 449 períodos de 4 horas, com uma mediana (percentil 25-75) de 15 (4-40) períodos por paciente. Agentes bloqueadores neuromusculares (principalmente atracúrio) foram administrados em 19 pacientes durante 396 períodos de 4 horas, com uma mediana (percentil 25-75) de 12 (5-26) períodos por paciente. A hipotermia foi aplicada em 18 pacientes durante 372 períodos de 4 horas, com mediana (percentil 25-75) de 11 (6-27) períodos por paciente. Como terapia de último nível,

CPPopt

Em 430 períodos de 4 horas (28%), a curva CPPopt estava ausente. Em Cambridge e Groningen, esses números eram de 25% e 32%, respectivamente ($p=0,005$). Em média, durante 31% do tempo de registro, os pacientes não apresentaram curva CPPopt (percentil 25-75, 15-43). Apêndice Tabelas AeB (Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/CCM/B352>) mostram a ausência de CPPopt em relação ao tempo após o ictus e em relação ao nível de ICP, respectivamente. Nenhuma associação clara entre a ausência do CPPopt e o tempo após o ictus foi demonstrada. Curiosamente, o CPPopt foi calculado com menos frequência em períodos com PIC inferior a 20 mm Hg (29% vs 20%). A mediana (percentil 25-75) do CPPopt para toda a coorte foi de 77,8 mm Hg (71-87 mm Hg).

Análise Univariada

Tabela 6 mostra os resultados da análise univariada de todas as variáveis fisiológicas e clínicas predefinidas. etc. ($p=0,99$) e drenagem do LCR ($p=0,22$) não foram significativamente diferentes entre os períodos de presença e ausência da curva e foram excluídos de análises posteriores. Por fim, foram selecionadas 14 variáveis para a análise multivariada.

A ausência de uma curva CPPopt não foi associada ao desfecho (GOS) usando análise de regressão linear simples ($p=0,40$).

Análise multivariada

Foi aplicado um modelo misto com seleção retrograda de variáveis explicativas, utilizando CPPopt ausente como variável resposta (binária). As características dos pacientes – idade, sexo e escore CT-Marshall de admissão – foram inicialmente incluídas como covariáveis no modelo, mas como não alteraram significativamente o modelo, foram deixadas de fora no modelo final. Além disso, o local do hospital e o número de períodos de 4 horas por paciente foram incluídos no modelo para levar em conta as diferenças entre os dois centros e para a distribuição do tempo de monitoramento por paciente,

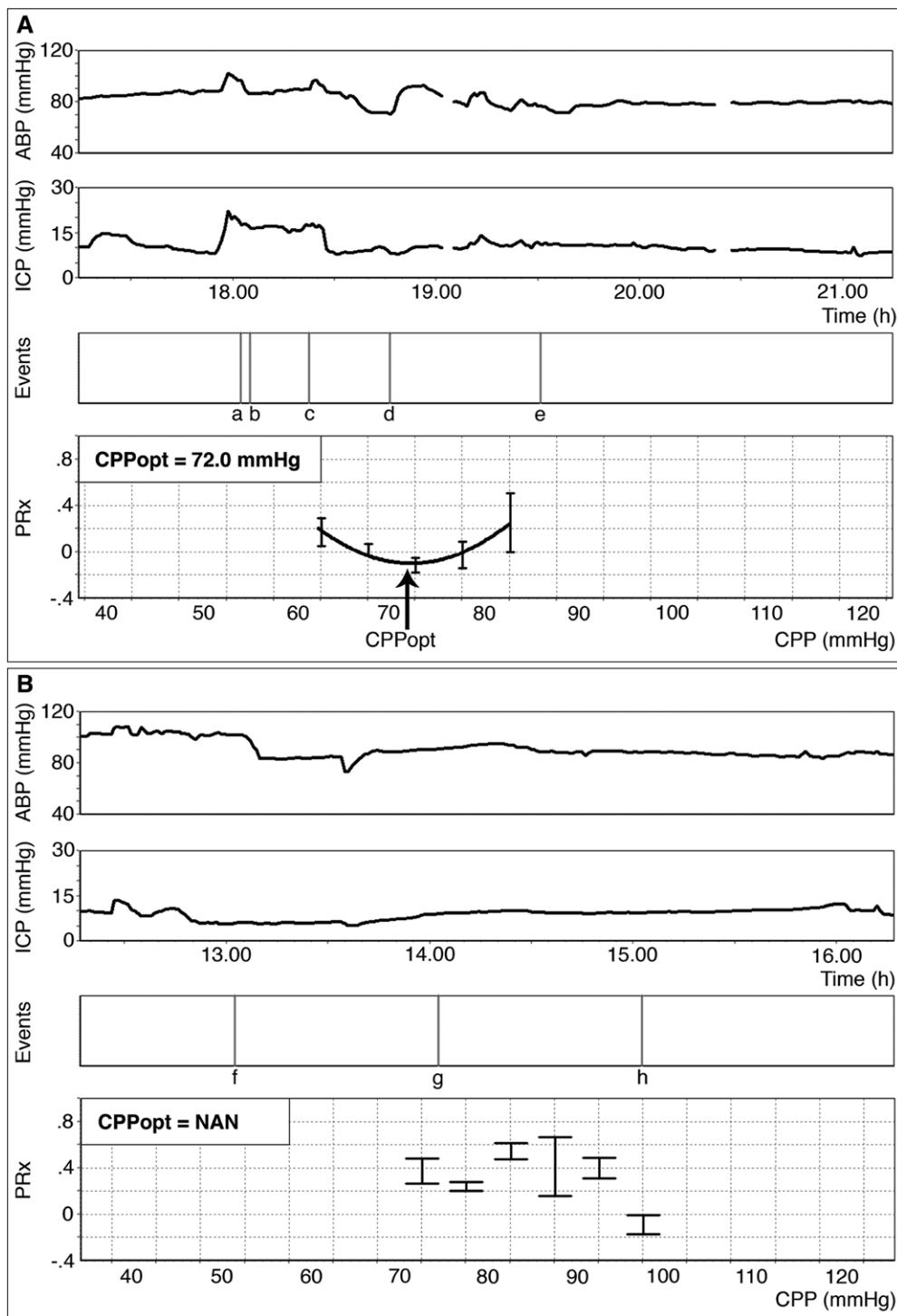


Figura 1.Geração de uma curva de pressão de perfusão cerebral “ideal” (CPPopt) com anotações clínicas. Dois períodos de 4 horas mostrando pressão arterial (PA) e pressão intracraniana (PIC) (mm Hg), eventos clínicos e a curva CPPopt. A plotagem dos valores médios do índice de reatividade à pressão (PRx) em relação aos intervalos de pressão de perfusão cerebral (CPP) associados de 5 mm Hg pode gerar a curva CPPopt. Automaticamente, uma curva parabólica é ajustada às barras de erro PRx e o CPP correspondente ao ponto mais baixo da curva ajustada é denominado “CPPopt” (seta) e exibido automaticamente no canto superior esquerdo (**A**). Emb., nenhuma curva pode ser ajustada automaticamente e o CPPopt é exibido como não-um-número (NAN). Os eventos clínicos anotados são os seguintes: a = aumento na taxa de infusão de propofol, b = aumento na taxa de infusão de fentanil, c = infusão em bolus de manitol 20%, d = aumento na taxa de infusão de noradrenalina, e = diminuição na taxa de infusão de noradrenalina, f = diminuição na taxa de infusão de noradrenalina, g = diminuição na taxa de infusão de propofol e h = diminuição na taxa de infusão de noradrenalina.

respectivamente. Todas as variáveis selecionadas foram testadas independentemente quanto à colinearidade, mas nenhuma apresentou correlação linear significativa. O

maior probabilidade de uma curva ausente. Esses resultados se enquadram na noção, bastante intuitiva, de que as ondas espontâneas e lentas da PA

o modelo final continha seis variáveis fisiológicas e clínicas (**Tabela 7**). As variáveis independentemente associadas à falha do método CPPopt foram ausência de ondas lentas de PA (OR, 2,7; $p < 0,001$), maiores valores de PRx (OR, 2,9; $p < 0,001$), baixa quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos (OR, 1,9; $p = 0,03$), maior dose de medicação vasoativa (OR, 3,2; $p = 0,02$), não administração de bloqueadores neuromusculares de manutenção (OR, 1,7; $p < 0,01$) e após craniectomia descompressiva (OR, 1,8; $p < 0,01$). Para testar terapias simultâneas e interações entre variáveis, foram analisadas combinações das seis variáveis independentes usando termos de interação no modelo misto. Nenhuma interação significativa foi encontrada.

DISCUSSÃO

Neste estudo observacional, uma metodologia automatizada utilizando monitoramento da reatividade da pressão cerebral mostrou que em mais de 70% do tempo de monitoramento, um valor alvo de perfusão individual (CPPopt), atualizado a cada 4 horas, estava disponível à beira do leito em pacientes com TCE. Baixa variância nas ondas lentas da PA, valores mais elevados de PRx, baixa quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos, administração de medicação vasoativa em altas doses, não administração de bloqueadores neuromusculares de manutenção e após craniectomia descompressiva foram todos independentemente associados à falha do método CPPopt. Nossa hipótese é que essas variáveis interfiram direta ou indiretamente no PRx confiável e no subsequente cálculo do CPPopt.

AbP espontânea Flutuações e

Status de autorregulação

Com pequena magnitude de ondas lentas de PA, houve uma

Tabela 3. Estimativa da dose de medicação vasoativa

Droga Vasoativa	Dose (μ g/min)	Pontuação
Norepinefrina	0	0
	< 16,7	1
	16,7–33,3	2
	> 33,3	3
Dopamina	> 0	3
Dobutamina	> 0	3
Vasopressina	> 0	3
Fenilefrina	> 0	3
	Total Pontuação	Vasoativo Medicamento Dose
	0	Não vasoativo dose
	1	Baixo vasoativo dose
	2	Moderado vasoativo dose
	≥3	Alto vasoativo dose

de amplitude suficientemente alta são essenciais para cálculos robustos e confiáveis de autorregulação de pressão dinâmica, como PRx, com boa relação sinal-ruído (7, 20). É necessária uma certa amplitude mínima de flutuações (ultra) lentas da PA para sondar uma parte aceitável da curva de autorregulação. Para o método CPPopt, esse intervalo é definido em 20 mm Hg, com a exigência adicional de que se enquadre nos limites superior e inferior de autorregulação definidos nos níveis de CPP de 40 e 120 mm Hg, respectivamente (4). Neste estudo, nenhuma intervenção específica foi aplicada para alterar os níveis absolutos de PA ou para induzir ondas lentas (12). Em teoria, a manipulação da PA para varrer uma gama de valores de PPC pode melhorar a fiabilidade do método, mas a segurança destas intervenções em pacientes com TCE é questionável, demorada e provavelmente não adequada para monitorização a longo prazo. Por outro lado, com a utilização de flutuações espontâneas da PA, foi alcançada uma taxa de cálculo automático do CPPopt de 72%, apoiando a aplicabilidade futura deste método clínico na maioria dos pacientes. Em 2012, utilizando dados retrospectivos, a taxa de cálculo do CPPopt rondou os 55%. As diferenças devem-se em parte a diferenças na metodologia. Primeiro, a coleta prospectiva de dados resultou no reconhecimento precoce e na restauração de falhas técnicas, como desconexões acidentais ou mau funcionamento de cateteres de monitoramento de PA. Em segundo lugar, em 2012, foram incluídos períodos de 4 horas com menos de 2 horas de dados. Terceiro, o CPPopt estava sendo calculado a cada minuto, em vez de a cada 4 horas, o que dificulta a comparação direta da taxa de falha (4). Para a prática clínica parece razoável uma atualização a cada 4 horas

TABELA 4. Características dos pacientes da coorte analisada

Variáveis	n(%)
Hospital	
Hospital de Addenbrooke	32 (67)
Centro Médico Universitário de Groningen	16 (33)
Gênero	
Macho	37 (77)
Fêmea	11 (23)
Idade, ano, mediana (percentil 25-75)	44 (23-55)
Peso, ano, mediana (percentil 25 a 75)	80 (72-87)
Escala de Coma de Glasgow após reanimação, mediana (percentil 25-75)	6 (3-8)
Reatividade da pupila à luz	
Não reativo	6 (13)
Reativo unilateral	9 (19)
Reativo bilateral	33 (69)
Pontuação Marshall CT ^a	
I	2 (4)
II	29 (60)
III	7 (15)
IV	2 (4)
V	5 (10)
VI	3 (6)
Pontuação do resultado de Glasgow	
Morte	10 (20)
Estado vegetativo persistente	2 (4)
Incapacidade grave	14 (30)
Deficiência moderada	11 (23)
Baixa deficiência	11 (23)

^aEscore Marshall CT: I = lesão difusa; II = lesão difusa com cisternas presentes, desvio da linha média 0-5mm e/ou lesões pequenas (< 25 cc) de alta ou mista densidade; III = cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média de 0-5mm; nenhuma lesão de alta ou densidade mista > 25 cc; IV = lesão difusa e desvio da linha média (> 5mm); V = lesão de massa evacuada; VI = lesão de massa não evacuada (> 25 cc)

Os valores indicam números (%) salvo indicação em contrário.

Níveis mais elevados de PRx foram associados à ausência de CPPopt. Valores consistentemente elevados de PRx, independentemente do nível de PPC, são observados num estado de autorregulação grave e persistentemente perturbada (vasoparalisia), impedindo a existência do patamar da curva de autorregulação de Lassen. Neste caso, a detecção do seu “ponto ótimo” é impossível desde a própria definição. No entanto, a ausência de um CPPopt claro pode ser um achado negativo pertinente de interesse por si só, uma vez que faz uso de valores mais elevados de PPC para reduzir a PIC (através da vasoconstrição autorregulatória) de forma inadequada e pode, portanto, orientar abordagens estratégicas amplas para o manejo de PPC em tais pacientes (8). Para

TABELA 5.Visão geral do número de variáveis clínicas anotadas

Variáveis A	Nº total de anotados Eventos	Nº mediano de eventos por paciente (25º a 75º percentil)	
Medicamentos sedativos-analgésicos	906	11 (5–24)	
Medicação vasoativa	1426	18 (8–42)	
Terapia em bolus	746	5 (0–15)	
Variáveis b	Nº total de Eventos anotados	Presente em/nPacientes	Nº mediano de períodos por paciente (25º a 75º Percentil)
Líquido cefalorraquidiano intermitente drenagem	449	17	15 (4–40)
Bloqueadores neuromusculares	396	19	12 (5–26)
Hipotermia	372	18	11 (6–27)
Coma barbitúrico	33	3	13 (6–14)
Craniectomia descompressiva	238	8	31 (5–42)

A tabela mostra o número total de eventos anotados para cada variável clínica. Em relação às três primeiras variáveis (variáveis A), pode haver vários eventos dentro de um período de 4 horas, portanto é fornecida a mediana (percentil 25-75) do número de eventos (alterações) por paciente. Em relação às últimas cinco variáveis (variáveis B), estas estiveram presentes ou ausentes a cada período de 4 horas, portanto é dado o número de períodos com presença da variável (incluindo o percentil 25-75).

Nessas situações, outras modalidades de monitoramento cerebral podem ser úteis para orientar alvos precisos para o tratamento da PPC (21, 22).

Nível de PIC

O nível de PIC não foi independentemente associado à ausência de CPPopt na análise multivariada, embora na análise univariada tenha havido associação entre PIC absoluta e ausência de CPPopt. A Tabela B do Apêndice (Conteúdo Digital Suplementar 1, <http://links.lww.com/CCM/B352>) mostra que o CPPopt está mais frequentemente presente em períodos com níveis mais elevados de PIC (definidos como PIC > 20 mm Hg). Provavelmente, com níveis mais elevados de PIC, a relação entre flutuações lentas na PA e na PIC é mais robusta (parte íngreme da curva pressão-volume) e, portanto, tem uma influência positiva na metodologia PRx-CPPOpt (7).

Fatores de confusão para CPPopt

Medicação Vasoativa. Os resultados mostraram que o uso de medicação vasoativa em altas doses aumentou a probabilidade de falha do método. Nenhuma literatura específica está disponível para mostrar a influência direta da medicação vasoativa (especialmente noradrenalina) nos vasos cerebrais, na autorregulação ou na compensação metabólica em pacientes com TCE (23–25). Em indivíduos saudáveis, o aumento da PA com a administração de noradrenalina resultou em aumento do tônus cerebrovascular (devido à autorregulação cerebral intacta), mas não em alteração significativa na hemodinâmica cerebral (26). Em vez de agir diretamente na hemodinâmica cerebral ou na autorregulação, as drogas vasoativas podem possivelmente atenuar as grandes flutuações espontâneas da PA, aumentando a resistência vascular periférica. Além disso, seguindo as diretrizes atuais do TBI,

Sedação e Agentes Bloqueadores Neuromusculares. Propofol, midazolam e opioides são frequentemente usados para sedação, analgesia e controle do aumento da PIC no TCE. A literatura sugere que em indivíduos saudáveis, o propofol tem efeitos benéficos nos índices de autorregulação (27), mas o aumento das dosagens de propofol pareceu prejudicar significativamente a autorregulação estática e dinâmica em 10 pacientes com TCE grave (28). Não está claro se a relação negativa entre a falha do método CPPopt e dosagens mais altas de sedação-analgésia está relacionada ao medicamento ou apenas uma indicação de pacientes mais instáveis com mais dificuldades em controlar os níveis de PIC e PPC, permitindo que a autorregulação seja “sondada” em uma gama mais ampla de PPCs. Agentes bloqueadores neuromusculares são administrados em pacientes com TCE para apoiar a ventilação mecânica, permitir o transporte seguro dos pacientes e controlar picos prolongados de PIC (29). Com a administração de agentes bloqueadores neuromusculares de manutenção (em combinação com sedação), é possível prevenir postura, tremores, tosse e assincronia ventilatória. A assincronia do ventilador e a tosse, em particular, podem causar aumento (transitório) da pressão intratorácica, impedindo o fluxo venoso cerebral. Isso pode causar alterações na PIC que não estão relacionadas aos mecanismos contra-reguladores da PA, introduzindo assim ruído no cálculo confiável da PRx. Isso pode explicar a inesperada correlação negativa entre o uso de bloqueadores neuromusculares e a ausência de curva CPPopt. No entanto, também aqui não pode ser excluído um efeito direto nos vasos cerebrais ou na autorregulação. Como os agentes bloqueadores neuromusculares são comumente usados em Cambridge e quase nunca em Groningen, testamos a interação entre o uso de bloqueadores neuromusculares e o local do hospital. A interação não foi significativa, apoiando nossa hipótese de que os agentes bloqueadores neuromusculares poderiam ter uma influência independente no cálculo do CPPopt.

Craniectomia Descompressiva. Não se sabe bem se PRx é um indicador confiável da reatividade da pressão cerebrovascular

TABELA 6. Análise univariada de fatores relacionados à falha do método de pressão de perfusão cerebral “ideal”

Variáveis	CPPopt presente (72%)	CPPopt ausente (28%)	Mann-Whitney Acima
	Mediana (25º-75º Percentil)	Mediana (25º-75º Percentil)	
Pressão arterial média, mm Hg	91,4 (85-100)	86,2 (80-95)	< 0,001
PIC, mmHg	13,5 (10-18)	12,3 (8-16)	< 0,001
sDDa pressão arterial, mm Hg	2,5 (1,8-3,4)	1,8 (1,4-2,3)	< 0,001
sDDa PIC, mm Hg	1,3 (0,7-2,0)	0,8 (0,5-1,4)	< 0,001
Índice de reatividade à pressão	0,004 (-0,2 a 0,2)	0,043 (-0,1 a 0,3)	< 0,001
Índice de reserva compensatória volume-pressão	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,05
Fim da maré C_2 , kPa	4,2 (3,8-4,7)	4,2 (3,7-4,8)	0,99
%		%	Mann-Whitney Acima
Dias pós-ictus			
0-2	19,5	21,6	0,04
3-5	33,7	35,6	
6-8	20,9	23,7	
> 8	25,9	19,1	
Quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos			
Não	10,6	14,7	0,01
Baixo	20,0	18,1	
Moderado	48,4	53,3	
Alto	21,0	13,7	
Dose de medicação vasoativa			
Não	33,2	43,7	0,01
Baixo	57,9	44,4	
Moderado	8,3	7,2	
Alto	0,6	4,7	
Drenagem intermitente do líquido cefalorraquidiano			
Não	70,6	72,8	0,22
≤5mL/h	9,1	12,1	
> 5mL/h	20,2	15,1	
%		%	Qui-Quadrado ρ
Bloqueadores neuromusculares			
Ausente	73,0	78,8	0,02
Presente	27,0	21,2	
Terapia em bolus			
Ausente	73,7	80,9	0,003
Presente	26,3	19,1	
Hipotermia			
Ausente	74,2	81,4	0,003
Presente	25,8	18,6	

(Continuo)

TABELA 6.(Contínuo) Análise univariada de fatores relacionados à falha do método de pressão de perfusão cerebral “ideal”

Variáveis	CPPopt presente (72%)	CPPopt ausente (28%)	Quadrado Chi ²
	%	%	
Craniectomia descompressiva			
Ausente	88,2	75,8	< 0,001
Presente	11,8	24,2	
Coma barbitúrico			
Ausente	98,5	96,3	0,007
Presente	1,5	3,7	

CPPopt = pressão ótima de perfusão cerebral, PIC = pressão intracraniana. Os valores indicam percentagens, salvo indicação em contrário.

após craniectomia descompressiva. Timofeev et al (30) mostraram valores persistentes de PRx mais elevados após craniectomia descompressiva, enquanto Ho et al (31) mostraram melhorias na PRx pós-craniectomia. A questão aqui é que após a craniectomia, a lesão cerebrospinal

TABELA 7. Análise multivariada de fatores independentemente associados à falha do método de pressão de perfusão cerebral “ideal”

Variáveis	OU (IC 95%)	p
Hospital	0,8 (0,6–1,1)	0,12
Nº de períodos por paciente	1,0 (1,0–1,0)	0,001
Magnitude da artéria lenta ondas de pressão arterial	0,4 (0,3–0,4)	< 0,001
Índice de reatividade à pressão	2,9 (1,8–4,8)	< 0,001
Quantidade de medicamentos sedativos-analgésicos		
Não	Ref.	
Baixo	0,8 (0,5–1,2)	0,24
Moderado	0,9 (0,6–1,3)	0,54
Alto	0,5 (0,3–0,9)	0,03
Dose de medicação vasoativa		
Não	Ref.	
Baixo	0,8 (0,6–1,1)	0,10
Moderado	1,0 (0,5–1,7)	0,88
Alto	3,2 (1,2–8,9)	0,02
Bloqueadores neuromusculares		
Ausente	Ref.	
Presente	0,6 (0,4–0,9)	0,009
Craniectomia descompressiva		
Ausente	Ref.	
Presente	1,8 (1,3–2,5)	0,001

OR = razão de chances, Ref. = categoria/valor de referência.

a curva pressão-volume torna-se artificialmente plana, impedindo a transmissão de alterações no volume sanguíneo para a PIC e, portanto, reduzindo significativamente a relação sinal-ruído para cálculos de PRx. Como resultado, após a craniectomia, o PRx oscila em torno de zero, muito raramente atingindo valores negativos persistentes (médios). Novos métodos para testar a reatividade da pressão cerebrovascular usando a amplitude da PIC em vez da PIC média, confiando assim mais na complacência cerebrovascular do que na característica pressão-volume, foram propostos, mas até agora não foram avaliados em relação ao CPPopt (32).

etc. Um fator fisiológico que se espera que influencie nosso método foi o etc. Variabilidade. Pacionormalmente tem um grande impacto nas arteríolas cerebrais (33). O fato de esse fator ter sido excluído do modelo pode ser explicado pelas diretrizes de tratamento, que visavam e alcançavam uma faixa estreita e estreita para Pacovalores.

Anotações de Eventos Clínicos

Para este estudo, nosso software de coleta de dados (ICM+) foi adaptado para permitir anotações detalhadas e em tempo real de eventos clínicos, eventos de enfermagem e alterações de medicação. Conforme mostrado neste artigo, alguns desses eventos parecem ter influência importante no cálculo da autorregulação e nos algoritmos de tratamento (por exemplo, orientados para CPPopt) e melhoram nossa compreensão dos tratamentos atuais (agressivos). A inclusão de anotações clínicas nos modelos de análise de dados de monitoramento multimodal talvez possa tornar as medições/cálculos mais confiáveis e tornar os estudos de validação mais replicáveis e, portanto, mais significativos.

Limitações

Este estudo foi realizado em dois centros de referência em trauma onde os algoritmos de tratamento para hipertensão intracraniana são amplamente comparáveis. Nossos dados mostram que em ambos os centros são aplicados níveis de PPC acima das metas da diretriz (> 70 mm Hg). Como o cálculo do CPPopt depende muito da faixa de CPP aplicada, foram encontrados níveis elevados de CPPopt. Isto destaca a importância de estudar o comportamento do CPPopt em vários centros com (potencialmente) diferentes alvos locais de CPP. Uma seleção de 16

variáveis clínicas e fisiológicas foram testadas em nosso modelo em dois centros com registros de longo prazo em 48 pacientes. O uso de uma escala não validada para a quantidade de drogas sedativo-analgésicas e vasoativas é uma limitação deste estudo, mas inevitável porque uma escala validada não está disponível. Para estudar as 16 variáveis em um número relativamente pequeno de pacientes, a exclusão (manual) de artefatos foi importante. Para futuros estudos prospectivos, seria interessante explorar a influência de erros técnicos e do uso de ferramentas automáticas de remoção de artefatos no cálculo do CPPopt. Além disso, uma amostra maior de pacientes em mais centros forneceria conclusões mais confiáveis. Esta limitação foi parcialmente resolvida tratando cada período de 4 horas como uma amostra independente e adicionando o número de períodos por paciente e local hospitalar como fatores de confusão em nosso modelo misto. O número de períodos por paciente foi um fator de confusão significativo, mas com um OR de 1,0 (razão arredondada para a primeira casa decimal) de importância insignificante. Não foram encontradas interações lineares significativas entre variáveis individuais no modelo final. Provavelmente existem interações mais complexas entre terapia, variáveis fisiológicas, patologia intracraniana e nosso modelo CPPopt, mas estas não podem ser testadas separadamente em um ambiente clínico com número limitado de pacientes heterogêneos. Finalmente, não podemos descartar que eventos foram perdidos devido a omissões ou erros nos prontuários médicos e de enfermagem e correções limitadas pela nossa avaliação duas vezes ao dia.

Perspectivas futuras

Este estudo prospectivo fornece informações importantes sobre um método inovador, usando informações atualizadas sobre o status de reatividade da pressão cerebrovascular para orientar o tratamento individual. O tamanho da amostra da atual base de dados prospectiva limita a possibilidade de estabelecer todos os fatores clínicos relacionados à falha do método. No entanto, nossos resultados já fornecem dados úteis que informarão o projeto de futuros estudos prospectivos de viabilidade e resultados do CPPopt. Primeiro, como acontece com todo estudo de autorregulação de pressão que utiliza análise espontânea de formas de onda, ondas lentas de PA de amplitude suficiente são essenciais para a obtenção de resultados confiáveis. Além disso, flutuações ultralentas da PA (na escala de horas) abrangendo uma faixa de pelo menos 20–30 mm Hg são a condição sine qua non para o método CPPopt. Os médicos precisam entender que nos casos em que essas oscilações estão ausentes, o método CPPopt não pode ser utilizado. Em segundo lugar, a interação entre o uso de medicamentos e a falha do método merece maior atenção. Terceiro, nossos dados levantam a possibilidade de que a craniectomia descompressiva possa impedir o uso da técnica. Por último, quaisquer protocolos de ensaios de viabilidade devem impor a necessidade de anotações clínicas detalhadas para auxiliar na interpretação dos dados de monitoramento.

CONCLUSÕES

Este estudo observacional identificou fatores fisiológicos e clínicos que foram independentemente associados à ausência da curva CPPopt. O estudo fornece informações adicionais para futuras terapias orientadas para CPPopt, que é um atrativo

conceito. No entanto, futuros protocolos de gestão de TCE que incorporem este conceito poderão necessitar de incluir vários critérios de exclusão e inclusão cuidadosamente construídos, bem como oferecer estratégias para lidar com as suas inadequações transitórias. Um estudo de viabilidade bem concebido poderia ajudar a moldar tal protocolo e é um passo muito necessário antes que quaisquer outros ensaios de eficácia comparativa possam ser realizados nesta metodologia promissora.

AGRADECIMENTOS

O software para monitoramento cerebral ICM+ (//www.neurosurg.cam.ac.uk/icmplus) é licenciado pela Universidade de Cambridge (Cambridge Enterprise).

REFERÊNCIAS

- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al: Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. IX. Limiares de perfusão cerebral. // *Neurotrauma*2007; 24(Suplemento 1):S59–S64
- Maas AI, Menon DK: Lesão cerebral traumática: Repensando ideias e abordagens. *Lancet Neuro*2012; 11:12–13
- Castanha RM, Temkin N, Carney N, et al; Grupo Global de Pesquisa em Neurotrauma: Um ensaio de monitoramento da pressão intracraniana em lesão cerebral traumática. *N Engl J Med*2012; 367:2471–2481
- AriesMJ, CzosnykaM, Budohoski KP, et al: Determinação contínua da pressão de perfusão cerebral ideal em lesão cerebral traumática. *Cuidados Críticos Médicos*2012; 40:2456–2463
- Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al: O monitoramento contínuo da reatividade da pressão cerebrovascular permite a determinação da pressão de perfusão cerebral ideal em pacientes com lesão cerebral traumática. *Cuidados Críticos Médicos*2002; 30:733–738
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al; Sociedade de Cuidados Neurocríticos; Sociedade Europeia de Medicina Intensiva: Declaração resumida de consenso da Conferência Internacional de Consenso Multidisciplinar sobre Monitoramento Multimodalidade em Cuidados Neurocríticos: Uma declaração para profissionais de saúde da Sociedade de Cuidados Neurocríticos e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva. *Medicina Intensiva*2014; 40:1189–1209
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al: Avaliação contínua da reatividade vasomotora cerebral em traumatismo crânioencefálico. *Neurocirurgia* 1997; 41:11–17; discussão 17–19
- Howells T, Elf K, Jones PA, et al: Reatividade à pressão como guia no tratamento da pressão de perfusão cerebral em pacientes com trauma cerebral. *J Neurocirurgia*2005; 102:311–317
- Sánchez-Porras R, Santos E, CzosnykaM, et al: O índice de reatividade à pressão ‘longa’ (L-PRX) como medida de autorregulação se correlaciona com o resultado em pacientes com lesão cerebral traumática. *Acta Neurochir (Viena)*2012; 154:1575–1581
- DepreitereB, GüizaF, VandenBergheG, et al: Monitoramento de autorregulação de pressão e recomendação de meta de pressão de perfusão cerebral em pacientes com lesão cerebral traumática grave com base em dados de monitoramento minuto a minuto. *J Neurocirurgia*2014; 120:1451–1457
- Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, et al: Avaliação da autorregulação cerebrovascular em pacientes com traumatismo crânioencefálico: Um estudo de validação. *AVC*2003; 34:2404–2409
- Brady KM, Easley RB, Kibler K, et al: A oscilação positiva da pressão expiratória final facilita o monitoramento da reatividade vascular cerebral. *Appl Physiol (1985)*2012; 113:1362–1368
- CzosnykaM, PiechnikS, RichardsHK, et al: Contribuição da modelagem matemática para a interpretação de testes de autorregulação cerebrovascular à beira do leito. *Neurol Neurocirurgia Psiquiatria*1997; 63:721–731
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al: O diagnóstico de traumatismo crânioencefálico requer uma classificação baseada na tomografia axial computadorizada. *J Neurotrauma*1992; 9(Suplemento 1):S287–S292
- Smielewski P, Lavinio A, Timofeev I, et al: ICM+, uma plataforma flexível para investigações da dinâmica cerebrospinal na prática clínica. *Suplemento Acta Neurochir*2008; 102:145–151

16. Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, et al: Hipertensão intracraniana: Que informações adicionais podem ser derivadas da forma de onda da PIC após traumatismo crânioencefálico? *Acta Neurochir (Viena)* 2004; 146:131–141
17. Maas AI, Harrison-Felix CL, Menon D, et al: Padronizando a coleta de dados em lesão cerebral traumática. *J Neurotrauma* 2011; 28:177–187
18. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al: Cuidados neurocríticos especializados e resultados de traumatismo crânioencefálico. *Medicina Intensiva* 2002; 28:547–553
19. Stocchetti N, Maas AI: Hipertensão intracraniana traumática. *N Engl J Med* 2014; 370:2121–2130
20. Howells T, Johnson U, McKelvey T, et al: Uma faixa de frequência ideal para avaliar o índice de reatividade à pressão em pacientes com lesão cerebral traumática. *J Clin Monit Computação* 2015; 29:97–105
21. Feyen BF, Sener S, Jorens PG, et al: Neuromonitoramento em lesão cerebral traumática. *Minerva Anestesiologia* 2012; 78:949–958
22. Dias C, Silva MJ, Pereira E, et al: Gerenciamento ideal da pressão de perfusão cerebral à beira do leito: um estudo piloto em um único centro. *Cuidado Neurócrítico* 8 de janeiro de 2015. [Epub antes da impressão]
23. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, et al: Efeito do aumento da pressão de perfusão cerebral na oxigenação regional e no metabolismo após traumatismo crânioencefálico. *Cuidados Críticos Médicos* 2005; 33:189–195; discussão 255–257
24. Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, et al: A hipertensão induzida reduz a isquemia cerebral no cérebro humano traumatizado? *Cérebro* 2004; 127:2479–2490
25. Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al: Comparação direta dos efeitos cerebrovasculares da norepinefrina e da dopamina em pacientes com traumatismo crânioencefálico. *Cuidados Críticos Médicos* 2004; 32:1049–1054
26. Moppett IK, Sherman RW, Wild MJ, et al: Efeitos da noradrenalina e trinitrato de glicerila na hemodinâmica cerebral: estudo Doppler transcraniano em voluntários saudáveis. *Ir J Anaesth* 2008; 100:240–244
27. Harrison JM, Girling KJ, Mahajan RP: Efeitos da infusão de propofol controlada por alvo na resposta hiperêmica transitória e na reatividade ao dióxido de carbono na artéria cerebral média. *Ir J Anaesth* 1999; 83:839–844
28. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, et al: Os efeitos do propofol em grandes doses na autorregulação da pressão cerebrovascular em pacientes com traumatismo crânioencefálico. *Anesth Analg* 2003; 97:572–576, índice
29. Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB, et al: Paralisia precoce e de rotina para controle da pressão intracraniana em traumatismo crânioencefálico grave: É necessário? *Cuidados Críticos Médicos* 1994; 22:1471–1476
30. Timofeev I, Czosnyka M, Nortje J, et al: Efeito da craniectomia descompressiva na pressão intracraniana e na compensação cerebrospinal após lesão cerebral traumática. *J Neurocirurgia* 2008; 108:66–73
31. Ho CL, Wang CM, Lee KK, et al: Oxigenação cerebral, reatividade vascular e neuroquímica após craniectomia descompressiva para lesão cerebral traumática grave. *J Neurocirurgia* 2008; 108:943–949
32. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, et al: Monitoramento contínuo da reatividade cerebrovascular usando forma de onda de pulso de pressão intracraniana. *Cuidado Neurócrítico* 2012; 17:67–76
33. Panerai RB, Dineen NE, Brodie FG, et al: Flutuações espontâneas na regulação do fluxo sanguíneo cerebral: Contribuição da PaCO. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 109:1860–1868