

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

THOMAS MARKUS DHAESE

ANÁLISE NÃO INVASIVA DA COMPLACÊNCIA CEREBRAL EM COMPARAÇÃO A
ACHADOS TOMOGRÁFICOS EM PACIENTES COM TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO

PONTA GROSSA

2024

THOMAS MARKUS DHAESE

ANÁLISE NÃO INVASIVA DA COMPLACÊNCIA CEREBRAL EM COMPARAÇÃO A
ACHADOS TOMOGRÁFICOS EM PACIENTES COM TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO

Tese apresentada para a obtenção do título de doutor na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Área de Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia. Avaliação clínico/laboratorial de processos fisiopatológicos

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

PONTA GROSSA

2024

D533 Dhaese, Thomas Markus
Análise não invasiva da complacência cerebral em comparação a achados tomográficos em pacientes com traumatismo cranioencefálico / Thomas Markus Dhaese. Ponta Grossa, 2024.
55 f.

Tese (Programa de pós graduação em ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Área de Fármacos, Medicamentos e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

1. Complacência cerebral. 2. Traumatismo cranioencefálico. I. Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Área de Fármacos, Medicamentos e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia. III.T.

CDD: 615

	<p>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS</p> <p>Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa</p>	
---	--	---

ATA DE EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 02/2024 DO DOUTORANDO **THOMAS MARKUS D'HAESE**, REALIZADA NO DIA 25 DE MARÇO DE 2024, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e cinco dias do mês de março de dois mil e vinte e quatro, às 14h, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), em sessão aberta, por videoconferência, sob a presidência da Professora Doutora Juliana Bonametti Olivato, reuniu-se a Banca Examinadora de defesa de tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas do doutorando **THOMAS MARKUS D'HAESE**, na linha de pesquisa: Avaliação Clínico/Laboratorial de Processos Fisiopatológicos, constituída pela Professora Doutora JULIANA BONAMETTI OLIVATO e demais Doutores (membros titulares): LEONARDO CHRISTIAAN WELLING (UEPG/PR); PAULO VITOR FARAGO (UEPG/PR); GUSTAVO CARTAXO PATRIOTA (UFPB/PB); e SERGIO BRASIL (FMUSP/SP). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem o exame de defesa de tese de Doutorado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores, para arguição. O título do trabalho foi: "ANÁLISE NÃO INVASIVA DA COMPLACÊNCIA CEREBRAL EM COMPARAÇÃO A ACHADOS TOMOGRÁFICOS EM PACIENTES COM TRAUMATISMO DE CRÂNIO-ENCEFÁLICO". Encerrada a defesa, a banca considerou a tese, considerada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 30 (trinta) dias, a versão definitiva da Tese de Doutorado, com as modificações sugeridas pelos membros da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim não

Novo título: _____


 JULIANA BONAMETTI OLIVATO
 (UEPG)
 Presidente

Documento assinado digitalmente
 LEONARDO CHRISTIAAN WELLING
 Data: 25/03/2024 18:34:17-0300
 Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

LEONARDO CHRISTIAAN WELLING
 (UEPG/PR)
 Titular

Documento assinado digitalmente
 GUSTAVO CARTAXO PATRIOTA
 Data: 28/03/2024 16:52:08-0300
 Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

GUSTAVO CARTAXO PATRIOTA
 (UFPB/PB)
 Titular

Documento assinado digitalmente
 PAULO VITOR FARAGO
 Data: 01/04/2024 14:38:57-0300
 Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

PAULO VITOR FARAGO
 (UEPG/PR)
 Titular

Documento assinado digitalmente
 SERGIO PAULO BRASIL LIMA
 Data: 02/04/2024 17:27:38-0300
 Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

SERGIO BRASIL
 (FMUSP/SP)
 Titular

RESUMO

A hipertensão intracraniana (HIC) e as alterações de complacência cerebral são prevalentes nos pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) e agregam morbimortalidade. No entanto, os métodos de monitorização disponíveis são caros e invasivos. Neste estudo foram realizadas análises comparativas entre achados tomográficos e medidas de complacência cerebral mensuradas de forma não invasiva em pacientes com TCE. Este é um estudo analítico, descritivo e transversal com pacientes não cirúrgicos com TCE, aprovado sob o número 3.591.159. O monitoramento da morfologia de onda da pressão intracraniana (PIC) foi realizado com um medidor de deformação mecânica. As tomografias de crânio realizadas foram classificadas conforme a escala de *Marshall* e a volumetria dos ventrículos laterais foi calculada usando o software 3D Slicer, ambos durante a fase aguda da lesão cerebral. Foram realizadas análises estatísticas comparativas entre os achados de complacência cerebral derivados da morfologia das ondas de PIC (relação P2/P1 e *time-to-peak* TTP), com a classificação das tomografias pela escala de Marshall, tamanho dos ventrículos cerebrais, além de variáveis clínicas como a escala de coma de Glasgow (ECG), tamanho das pupilas, presença ou não de ventilação mecânica, sedação, e desfecho neurológico na alta hospitalar, medido pela escala de *Glasgow Outcome Scale* (GOS). A comparação isolada da complacência cerebral e o volume dos ventrículos cerebrais, considerando os efeitos mistos e aleatórios da amostra, resultou em valores significativos, com uma correlação de -0,181 (IC = 95% [-0,759; 0,355], $P < 0,0001$) para relação entre P2/P1 e volumetria e uma correlação de -0,685 (IC 95% [-2,001; 0,274], $P < 0,0001$) para relação entre o TTP e a volumetria. As demais análises comparativas realizadas não revelaram resultados estatisticamente significativos. Este estudo encontrou associação entre as variáveis de complacência cerebral obtidas de forma não invasiva com o volume dos ventrículos laterais nos primeiros dias após a lesão cerebral.

Palavras-chave: Tomografia computadorizada, Pressão intracraniana, Traumatismo cranioencefálico, Complacência cerebral, Morfologia de onda de Pressão Intracraniana, Escala de Marshall

ABSTRACT

Intracranial hypertension (ICH) and cerebral compliance alterations are prevalent in traumatic brain injury (TBI) patients and contribute to morbidity and mortality. However, the available monitoring methods are expensive and invasive. This study conducted comparative analyses between tomographic findings and noninvasive measurements of cerebral compliance in TBI patients. This is an analytical, descriptive, and cross-sectional study involving non-surgical TBI patients. Intracranial pressure (ICP) waveform morphology was monitored using a mechanical strain gauge. Brain computed tomography scans (CTs) were classified according to the Marshall scale, and lateral ventricles volumetry was calculated using the 3D Slicer software, during the acute phase of the injury. Statistical comparative analyses were performed between cerebral compliance findings derived from the ICP waveform morphology (P2/P1 ratio and time-to-peak [TTP]) and the Marshall scale classification, cerebral ventricles dimensions, as well as clinical variables such as Glasgow Coma Scale (GCS), pupils' sizes, mechanical ventilation, sedation, and neurological outcome at the discharge measured by the Glasgow Outcome Scale (GOS). The isolated comparison of cerebral compliance and the cerebral ventricles volume, considering the fixed and random effects of the sample, showed significant results, with a correlation value of $-0,181$ (IC = 95% $[-0,759; 0,355]$, $P < 0,0001$) for P2/P1 and volumetry and a correlation value of $-0,685$ (IC 95% $[-2,001; 0,274]$, $P < 0,0001$) for TTP and volumetry. Other comparative analyses performed did not reach statistically significant results. This study found an association between noninvasively obtained cerebral compliance variables and the volume of lateral ventricles in the early days after the brain injury.

Keywords: Computed tomography, Intracranial pressure, Traumatic brain injury, Cerebral compliance, Intracranial pressure waveform morphology, Marshall Scale.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	O estudo da morfologia da onda de pressão intracraniana	19
3	HIPÓTESE	25
4	JUSTIFICATIVA	26
5	OBJETIVOS	27
6	RISCOS	28
7	BENEFÍCIOS	29
8	METODOLOGIA	30
8.1	Tipo	30
8.2	Local	30
8.3	Duração	30
8.4	CrITÉrios de inclusão	30
8.5	CrITÉrios de exclusão	30
8.6	Desenho	30
8.7	TÉcnica de monitorizao da complacência cerebral	33
8.8	Análise estatística	34
9	RESULTADOS	35
10	DISCUSSÃO	41
11	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO	52

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das causas de morbimortalidade mais prevalentes em todo mundo, com impactos socioeconômicos de extrema relevância. A incidência anual mundial estimada de casos que necessitam de hospitalização ou levam a morte é de pelo menos 10 milhões de casos/ano. Calcula-se que, nos Estados Unidos, o impacto econômico direto e indireto seja de aproximadamente US\$ 60 bilhões por ano, incluindo custos com internamentos hospitalares e reabilitação de pacientes com quadros sequelares de gravidades variáveis, além de outros custos indiretos, como a perda da capacidade funcional e da produtividade (Langlois; Rutland-Brawn; Wald, 2006).

Os acidentes automobilísticos e a violência urbana são as causas mais frequentes de TCE nos países em desenvolvimento, acometendo principalmente homens mais jovens. Já nos países desenvolvidos a causa mais comum são as quedas e a população idosa é a mais acometida (Stochetti; Maas, 2014).

Segundo levantamento feito por Carteri e Silva (2021) no Brasil, entre 2008 e 2019 ocorreram 131.014,83 internações por TCE por ano em média, com uma incidência de 65,4 por 100 mil habitantes, com os picos de incidência se dando entre as faixas de 20 a 39 anos e acima dos 70 anos, com uma proporção de 3,6 homens para uma mulher. Em 2012, o custo hospitalar das internações por TCE estimado no Brasil no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi US\$ 250 milhões, com média de US\$ 239,91 por paciente. No entanto, esses dados não incluem os gastos com reabilitação, medicamentos, tratamentos domiciliares, transportes, além de dias não trabalhados pelos doentes e seus familiares. O real impacto financeiro é incalculável.

Parte da dificuldade em estimar o real impacto desta condição vem da sua heterogeneidade de apresentações clínicas e da dificuldade de estabelecer uma definição ampla e ao mesmo tempo específica. A definição mais aceita de TCE é “uma alteração da função do cérebro, ou outra evidência de patologia cerebral, decorrente de uma força externa” (Menon, 2010). Frequentemente existem condições associadas que podem causar sintomas neurológicos como uso de substâncias lícitas ou ilícitas, choque pós trauma ou dor, além de associação outros traumatismos que podem ser fatores confundidores. Importante ressaltar que entre

as “outras evidências de patologia cerebral”, incluem-se manifestações tardias, alterações de imagem e laboratoriais.

O TCE também pode ser definido quanto ao seu índice de gravidade, mecanismo de lesão, fisiopatologia e achados iniciais de neuroimagem. A escala consagrada e que será usada no decorrer do trabalho para definição do índice de gravidade do TCE é a escala de coma de Glasgow (ECG) (Teasdale; Jennet, 1974). Essa escala gradua o nível de consciência dos pacientes e é realizada na admissão e em avaliações subsequentes.

Após a admissão e estabilização de todo paciente com TCE, segue-se a realização de um exame de imagem. A Tomografia Computadorizada (TC) do crânio é o exame de escolha pela ampla disponibilidade hospitalar e relativa facilidade de realização. A partir desse exame é possível classificar os doentes do ponto de vista anatômico e planejar o tratamento. Fraturas do Crânio, hematomas epidurais ou subdurais, hemorragias intraventriculares ou intraparenquimatosas, contusão cerebral, padrões focais ou difusos de lesão axonal difusa e edema cerebral são achados que podem aparecer isolados ou em conjunto neste primeiro exame, muitas vezes indicando procedimentos cirúrgicos emergenciais (Saatman, 2008).

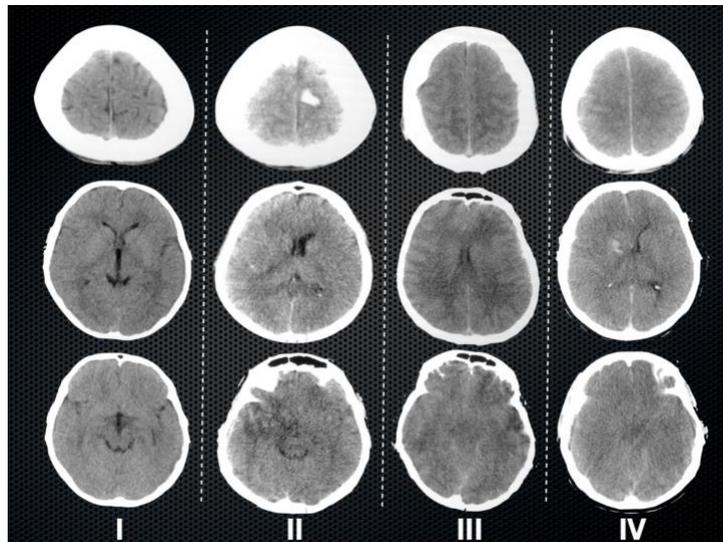
A escala de Marshall (1991) define o grau de comprometimento tomográfico em 4 níveis, num crescente de gravidade (Figuras 1 e 2) e pode prever com algum grau de incerteza a prevalência de hipertensão intracraniana e a mortalidade. Esta escala será utilizada neste trabalho e suas limitações serão discutidas posteriormente.

FIGURA 1 – Escala de Marshall

I	Tomografia sem patologias visíveis	Mortalidade 9,6%
II	Cisternas presentes; desvio linha média 0-5 mm; ausência de lesões >25 ml	Mortalidade 13,5%
III	Cisternas comprimidas ou ausentes; desvio linha média 0-5 mm; ausência de lesões > 25 ml	Mortalidade 34%
IV	Desvio linha média > 5mm; ausência de lesões > 25 ml	Mortalidade 56,2%

Fonte: <http://neurointensivismo.blogspot.com/2012/01/classificacao-marshall.html>

FIGURA 2 – Características visuais da escala de Marshall



Fonte: <http://neurointensivismo.blogspot.com/2012/01/classificacao-marshall.html>

Do ponto de vista fisiopatológico e didático, as lesões cerebrais decorrentes do TCE podem ser divididas em primárias e secundárias (Saatman, 2008), (Andrade, 2009). A lesão primária é a que decorre do trauma em si, de forma imediata, logo após o evento traumático que pode decorrer de uma lesão aberta ou penetrante, como um ferimento de arma de fogo, havendo lesão neuronal direta; ou decorrente da movimentação cerebral associada a energia cinética de um acidente automobilístico, por exemplo. Nas lesões por desaceleração não é necessário o impacto direto da caixa craniana. Nesses casos as diferentes densidades dos conteúdos intracranianos, levados a movimentação em extrema faixa de velocidade, levam a estiramento de todo o conteúdo cerebral com rupturas de vasos e lesões axonais, que podem ser transitórias ou permanentes.

A lesão cerebral secundária é a que ocorre nos momentos posteriores ao trauma inicial, podendo se perpetuar por horas ou dias e é decorrente de inúmeros fatores, intra e extracranianos. No local do acidente e nas primeiras horas, a presença de hipotensão, hipóxia, hipercapnia, crises convulsivas, febre, distúrbios hidroeletrólíticos, podem agravar a lesão neurológica. Por isso, a importância do rápido atendimento sistematizado desses casos, deste o âmbito pré-hospitalar com foco em manutenção da pressão arterial e da oxigenação (Bratton, 2007). Além disso, o processo de reparação dos tecidos lesados inclui uma complexa cascata

inflamatória, não completamente compreendida, que leva a morte celular, neuronal, glial e endotelial. Este ambiente inflamatório e de morte neuronal leva ao surgimento de edema cerebral e aumento da pressão intracraniana (PIC), com consequências desastrosas que vão desde a perpetuação da lesão secundária até o óbito por hipertensão intracraniana (HIC).

A presença de HIC está fortemente relacionada a piores desfechos neurológicos e a maior mortalidade no TCE (Badri, 2012) (Stochetti, Maas, 2014) (Czosnyka, 2006). Sua monitorização e manejo vem sendo fortemente recomendados por diversas sociedades nos casos graves de TCE como uma maneira de melhorar os desfechos neurológicos, sendo essa uma das bases do neurointensivismo. Segundo a *Brain Trauma Foundation* as indicações de monitorização da pressão intracraniana no TCE são (Nancy, 2016):

- TCE grave (ECG de 3 - 8 após a estabilização), com uma TC de crânio anormal. Considera-se uma TC anormal a que demonstra hematomas, contusões, edema, herniação ou compressão das cisternas da base.

- TCE grave, após estabilização, em pacientes com TC normal e dois ou mais fatores de risco (idade superior a 40 anos, déficit motor uni ou bilateral ou pressão arterial (PA) sistólica inferior a 90 mmHg).

Os métodos tradicionalmente aceitos para monitorar continuamente a pressão intracraniana são invasivos e envolvem a inserção cirúrgica de um cateter no crânio, que é conectado a um sistema externo com um transdutor de pressão. A técnica considerada como padrão-ouro é o implante de um dispositivo intraventricular, que possui a vantagem adicional de permitir a drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) para fins terapêuticos e análises (Abraham; Singhal, 2019). Além disso, esse método pode ser facilmente "zerado", tornando-o mais confiável e custo-efetivo (Raboel, 2011). No entanto, não está isento de riscos, como as infecções com taxas variando entre 1% e 27% e o risco de sangramento estimado em 5,7% (Binz; Toussaint; Friedman, 2009) (Hoefnagel, 2008).

Outra opção para monitorar a PIC é o uso de cateteres com micro transdutores. Esses cateteres também exigem uma intervenção cirúrgica, mas são relativamente menos invasivos. Eles podem ser implantados no tecido cerebral (parênquima cerebral), no espaço epidural ou subdural. Apresentam riscos bem

menores de infecção e hemorragia, mas são mais caros. Outra desvantagem é que não podem ser reajustados após a inserção inicial, o que pode levar a uma perda de precisão ao longo dos dias de monitorização (Abraham; Singhal, 2019).

Em resumo, a monitorização da pressão intracraniana é crucial em determinadas condições clínicas, mas as opções disponíveis variam em termos de invasividade, confiabilidade e custo. A escolha do método a ser utilizado dependerá da avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios individuais para cada paciente.

Além dos riscos envolvidos na monitorização invasiva da PIC, existem dúvidas relativas às indicações e ao manejo terapêutico da HIC no TCE. Chestnut *et al* (2012) realizaram um ensaio clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico que comparou o manejo do TCE grave em um protocolo que incluía a monitorização invasiva da PIC com outro em que o manejo era baseado em achados tomográficos seriados. Não houve diferença estatisticamente significativa, tanto em mortalidade quanto em desfechos neurológicos em 3 e 6 meses de seguimento, em hospitais da Bolívia e do Equador. Apesar da alta qualidade da evidência, a *Brain Trauma Foundation* seguiu recomendando a monitorização da PIC baseado em trabalhos com menor força de evidência (Agrawal, 2016) (Alali, 2013) (Talving, 2013) (Farahwar, 2012) no *guideline* de 2016 contra-argumentando que os dados do trabalho, por terem sido realizados em países em desenvolvimento, não são extrapoláveis para os países desenvolvidos, além de outras limitações (Nancy, 2016).

As discussões em torno deste trabalho e suas repercussões levantaram algumas importantes questões. Uma delas é que a realidade dos países em desenvolvimento foi trazida à tona, onde a monitorização invasiva da PIC não é uma opção disponível na maioria dos hospitais terciários, sendo este o caso do Brasil. Desta forma, torna-se plausível e ético o manejo destes pacientes baseado em achados tomográficos, devido à indisponibilidade de recursos, a despeito das indicações da *Brain Trauma Foundation*.

Outra importante questão levantada pelo próprio autor na discussão do artigo diz respeito ao manejo terapêutico da HIC. Não há como questionar a necessidade de monitorização da PIC nos pacientes com TCE grave, sendo este o pilar do neurointensivismo e com a associação tão evidente da HIC com maus desfechos. O que se questiona é o manejo terapêutico habitual realizado. A HIC foi efetivamente tratada nos dois grupos. Uma TC de crânio alterada pode prever a

presença de HIC com alta especificidade, mas com baixa sensibilidade (Kristiasson, 2013). Além do mais, estratégias de monitorização não têm a capacidade de mudar desfechos e sim medidas terapêuticas implementadas a partir dos dados que são encontrados. A oportunidade de melhoria dos desfechos pode estar nas estratégias utilizadas para controle da HIC, na maneira de interpretar os valores limite de PIC, na análise de tendências em detrimento da análise de valores isolados e na interpretação de variáveis derivadas da curva de PIC, como a complacência cerebral.

Assim, existe uma busca pelo desenvolvimento de métodos menos invasivos, mais baratos e seguros de monitorização da PIC, com o objetivo de ampliar o acesso, e pela validação de protocolos clínicos que envolvam mais do que somente o controle da PIC.

Existem diversos métodos de estimar a PIC de forma não invasiva, mas nenhum deles ainda é capaz de substituir de forma eficiente os métodos invasivos, segundo Moraes e Silva (2020). Estes autores realizaram extensa revisão que incluiu vários métodos como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), doppler transcraniano, técnicas audiológicas e oftalmológicas, eletroencefalograma e o NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*).

Esta revisão incluiu também um novo método de monitorização complacência cerebral de forma contínua, desenvolvido por Mascarenhas et al., baseado na microelasticidade do crânio e que será o escopo do nosso trabalho (Mascarenhas, 2012). A técnica é composta por um extensômetro elétrico de resistência (sensor), do tipo *strain gauge*, subtipo *foil* (diafragma ou SR-4), que, uma vez colocado sobre o osso craniano, é capaz de captar as microdeformações ósseas decorrentes da variação da pressão intracraniana; e um sistema eletrônico de aquisição de dados com módulo analógico-digital conectado ao sensor por um fio elétrico no qual as informações são digitalizadas e enviadas ao computador para visualização e registro dos dados que são analisados por meio de um software para processamento matemático.

Os dados derivados da morfologia das ondas de PIC obtidas de forma não invasiva por este método foram comparadas aos dados obtidos de forma invasiva inicialmente em modelo animal (Cabella, 2016), encontrando uma correlação estatisticamente significativa. Posteriormente, esta comparação foi realizada também em humanos. No trabalho de Frigieri et al (2018), foram feitas comparações

entre a morfologia das ondas de PIC obtidas de forma invasiva e não invasiva e com a morfologia da onda de pressão arterial obtida na artéria radial de pacientes com TCE, encontrando maior similaridade entre as duas primeiras, contribuindo na validação do método.

Finalmente, Brasil *et al* (2021) reafirmaram a semelhança entre as morfologias das ondas de PIC obtidas de forma invasiva e não invasiva em uma amostra bem maior de pacientes neurocríticos contribuindo para definitiva validação deste método.

Então, apesar desse método de monitorização não fornecer os valores de PIC em mmHG, como um monitor invasivo habitual, fornece com alto grau de semelhança a morfologia de onda da PIC e através da análise desta morfologia e da relação entre os seus picos é possível estimar a complacência cerebral (Cardoso, Rowan, Galbraith, 1983).

Neste trabalho foi aplicado o método da Brain4care (B4C) em pacientes com TCE e realizada comparação entre os achados de complacência cerebral que derivam da morfologia da onda de PIC, com achados tomográficos, clínicos e desfechos neurológicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A primeira grande contribuição para o entendimento da fisiologia da PIC veio do anatomista escocês Alexander Monro *Secundus* em 1783. Por meio de estudos de anatomia comparativa, Monro propôs que o volume do tecido cerebral é estático, que o volume de sangue dentro do cérebro varia muito pouco e que ao se inserir uma quantidade de líquido dentro do crânio, igual quantidade de sangue deve ser expelido para manutenção do equilíbrio pressórico. Posteriormente, em 1824, George Kellie, aluno de Monro, afirmou, baseado em estudos de anatomia humana, que o crânio é uma estrutura rígida e inflexível, capaz de isolar seu conteúdo de pressões mecânicas externas com o cérebro ocupando quase a sua totalidade. O resto seria ocupado por sangue e a integridade do sistema tinha estreita correlação com o seu volume, ou seja, o aumento de qualquer componente dentro do crânio leva a uma redução equivalente dos outros. Ao conjunto desses achados deu-se o nome de doutrina Monro-Kellie (Rabello, 2021).

John Abercrombie (1828), também aluno da Universidade de Edimburgo foi importante na evolução e na disseminação da doutrina, acrescentando a ideia de que compressões do tecido cerebral levariam a redução do fluxo sanguíneo. No entanto, havia limitações técnicas que impossibilitavam o completo entendimento da dinâmica intracerebral (Abercrombie *apud* Rabello, 2021).

Apesar de haver relatos na antiguidade - entre egípcios e gregos - a respeito de um líquido que envolve o cérebro, a presença do líquido cefalorraquidiano (LCR) só foi oficialmente incluída dentro da dinâmica cerebral com os estudos de François Magendie, em 1842. Em 1846, o inglês George Burrows incluiu o LCR na doutrina de Monro-Kellie. Assim, postulou que o crânio é uma estrutura rígida, com 3 componentes: cérebro, sangue e LCR em distribuição harmônica (Rabello, 2021).

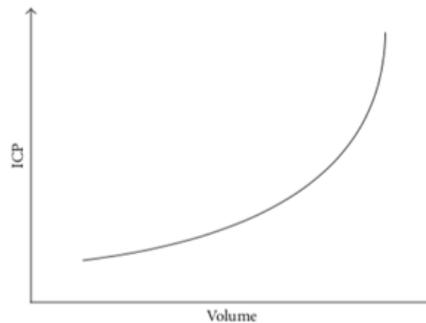
Diversos trabalhos posteriores trouxeram pequenos avanços no conhecimento da dinâmica cerebral. No entanto, foi apenas em 1926 que o neurocirurgião americano Harvey Cushing desenvolveu a doutrina tal como a conhecemos hoje: com o crânio mantido intacto, a soma do volume do cérebro, do sangue e do líquido cefalorraquidiano (LCR) permanece constante. Ou seja, qualquer aumento em um desses componentes resultará em uma redução em um ou ambos os outros, até atingir um limite fisiológico específico, a partir do qual

ocorre o início do aumento da pressão intracraniana (Cushing, 1926 *apud* Raboel, 2011).

A primeira vez que a PIC foi efetivamente mensurada aconteceu em 1951, nos estudos de Guillaume e Janny. Eles usaram um transdutor eletrônico para medir a pressão intraventricular em pacientes com doenças cerebrais graves. (Kirkman; Smith, 2013).

Na década de 60, Thomas Langfitt e colaboradores realizaram estudos em macacos, nos quais balões eram gradualmente inflados no espaço extradural supratentorial, chegando à conclusão de que o aumento da PIC não é linear e sim exponencial, dando origem à curva de Langfitt (Figura 3).

FIGURA 3 - Curva de Langfitt: relação entre pressão intracraniana e volume



Fonte: Raboel, P. H. *et al.* Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods: a review. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1-14, 2011.

Diversos mecanismos agem para manter a PIC em níveis normais à medida que o volume dentro do crânio aumenta. A autorregulação cerebral promove vasoconstrição das arteríolas aferentes e reduz o fluxo sanguíneo cerebral (FSC); o direcionamento do LCR para a medula abre espaço para acomodar aumentos de volume e a redução da resistência do sistema venoso também é capaz de mobilizar espaço intracraniano.

No início da curva, quando os volumes e pressões estão baixos, aumentos substanciais no volume têm pouco ou nenhum efeito na PIC. À medida que os mecanismos de compensação começam a se esgotar, mesmo pequenas mudanças no volume resultam em aumentos significativos na PIC, culminando em um ponto irreversível que pode levar à herniação cerebral e, em última instância, ao óbito. A relação entre o volume e a pressão no interior do crânio é conhecida como complacência cerebral (Abraham; Singhal, 2015) (Raboel, 2011).

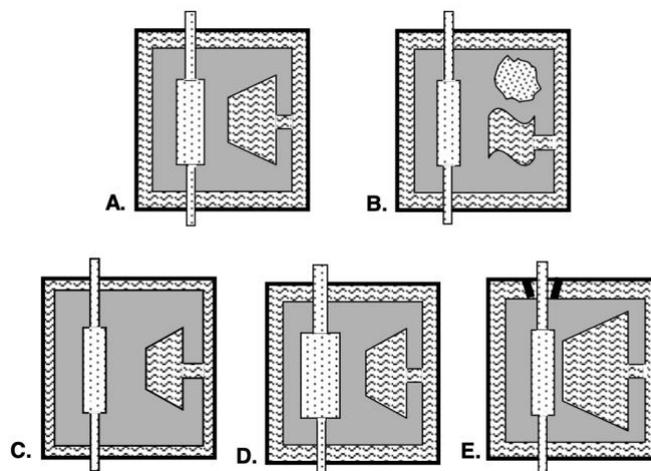
Essa capacidade de acomodar novos volumes dentro do crânio é chamada de "reserva compensatória" ou "compensação espacial". Em indivíduos jovens, essa reserva geralmente varia de aproximadamente 60 a 80 mililitros, enquanto em pessoas mais idosas, pode chegar a 100 a 140 mililitros, devido à atrofia cerebral (Gjerris; Brennum, 2004).

O valor normal da PIC varia com a idade e com a posição corporal, mas em geral no adulto fica entre 5 e 15 mmHg, 3 a 7 mmHg em crianças e 1,5 a 6 mmHg em bebês (Raboel, 2011). PICs persistentemente acima de 20 a 25 mmHg, dentro de um contexto patológico são consideradas elevadas e é partir desta faixa que a mortalidade começa a aumentar, sendo estes valores habitualmente considerados como limites para necessidade de tratamento (Celeste, 2015).

De forma simplificada a HIC pode acontecer devido aos seguintes mecanismos (Figura 4) (Colli, 1990):

- 1) Crescimento de lesões que ocupam espaço na caixa craniana
- 2) Obstrução da circulação liquórica (hidrocefalia)
- 3) Aumento de líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular do encéfalo (edema cerebral)
- 4) Ingurgitamento da microcirculação (aumento do volume sanguíneo intracraniano)

FIGURA 4 – Representação esquemática dos mecanismos de hipertensão intracraniana



A. Condições normais. Caixa craniana representada pelo quadrado externo, cérebro representado pelo espaço cinza, espaço subaracnóideo e ventrículos representados pelo espaço com linhas onduladas e sistema vascular representado pelo espaço tracejado; **B.** Processo expansivo intracraniano (pontilhado) e redução dos espaços liquóricos e do volume sanguíneo intracraniano; **C.** Edema cerebral - cérebro aumentado de volume e redução dos espaços liquóricos e do volume

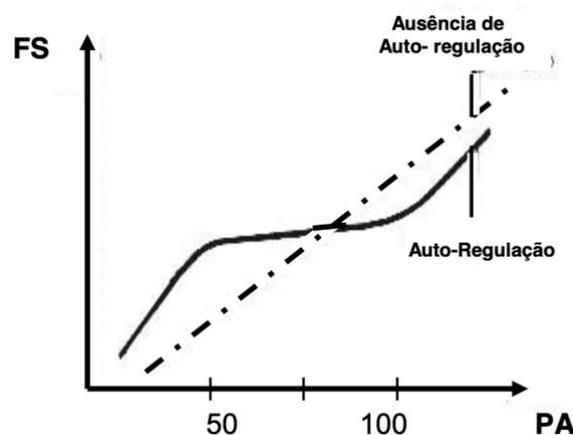
sanguíneo intracraniano; **D.** Ingurgitamento da microcirculação - aumento do volume sanguíneo intracraniano e redução do espaço liquórico e **E.** Hidrocefalia - aumento do espaço liquórico e redução do volume sanguíneo intracraniano.

Fonte: Colli, B. O.; **Hipertensão intracraniana: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.** Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, v. 2, n. 1 p. 25-34, 1990

A partir da monitorização da PIC, é possível calcular a pressão de perfusão cerebral (PPC), que é um indicativo indireto e potencialmente modificável do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). A PPC é calculada através da subtração da PIC da pressão arterial média (PAM) ($PPC = PAM - PIC$) e reflete a pressão diferencial no leito arteriovenoso do cérebro (Kirkman; Smith, 2013).

O FSC se mantém constante durante variações normais ou patológicas da PAM por meio do mecanismo de autorregulação cerebral, dentro de um limite fisiológico que vai de 50 mmHg a 150 mmHg, aproximadamente (Figura 5) (Colli, 1990). Em outras palavras, em situações de hipotensão as arteríolas aferentes dilatam para manter o fluxo cerebral, e em situações de hipertensão as arteríolas aferentes contraem, mantendo o FSC, dentro de um limite fisiológico. Em estados patológicos, o mecanismo de autorregulação pode não estar adequado, então aumentos da PA levam a aumentos do FSC e, por consequência, da PIC. Nestas situações, o FSC se torna totalmente dependente da PPC (Raboei, 2011).

FIGURA 5 - Representação gráfica da relação entre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e a pressão arterial média (PAM).



Em condições normais, por ação da autoregulação, o FSC permanece constante dentro de uma faixa de variação da PAM de 50 a 160 mmHg. Quando a autoregulação está comprometida o FSC torna-se proporcionalmente dependente da PAM.

Fonte: Colli, B. O.; **Hipertensão intracraniana: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.** Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, v. 2, n. 1 , p. 25-34, 1990

A *Brain Trauma Foundation* (BTF) recomenda a manutenção da PPC entre 50 e 70 mmHg, baseado em evidências de piores desfechos associado a valores fora desta faixa, tanto acima quanto abaixo (Nancy, 2016). No entanto a manutenção de uma PPC “alvo” ou “ideal” ainda é tema de extenso debate, não havendo um consenso entre especialistas.

Estratégias iniciais tentaram manter a PPC artificialmente acima de 70 mmHg, aumentando a PAM com vasopressores e grandes quantidades de fluido, trazendo resultados iniciais promissores (Rosner; Rosner; Johnson, 1995). Estudos posteriores não conseguiram demonstrar este benefício e ainda mostraram aumento do risco de lesão aguda pulmonar nestes pacientes, com elevação da morbimortalidade. O conceito de Lund é uma estratégia alternativa que usa PPC alvo mais baixa, de 50 mmHg, além de outras intervenções, mas também não é universalmente aceita e traz risco de isquemia cerebral (Grände P-O, 2017) (Musevic, Splavski, 2013).

Não existe evidência nível 1 para estabelecimento da PPC ideal apesar das recomendações da BTF e é muito provável que a melhor resposta para este dilema seja o estabelecimento de meta de PPC em nível individual, dentro de uma estratégia multimodal de monitorização cerebral (Kirkman; Smith, 2013).

Assim como no estabelecimento da PPC ideal, existe uma grande escassez de estudos com nível 1 de evidência para definição de indicações de monitorização da PIC bem como na avaliação da efetividade das modalidades de tratamento. Isso decorre de vários fatores, como a heterogeneidade das modalidades de lesão cerebral e das causas de HIC, a dificuldade de realizar estudos prospectivos randomizados multicêntricos analisando variáveis isoladas dentro de um contexto tão complexo, os custos da monitorização da PIC, entre outros (Kirkman; Smith, 2013).

Além do trabalho de Chestnut (2012), já citado na introdução deste estudo, outro grande estudo holandês avaliou 333 pacientes admitidos em dois centros e submetidos a diferentes tratamentos. Num dos centros os pacientes eram tratados sem medida da PIC invasiva, com manejo guiado pelas TCs de crânio e no outro centro com uma estratégia guiada para manutenção da PIC abaixo de 20 mmHG e PPC acima de 70 mmHG. Além de não mostrar benefício entre os grupos, o grupo submetido ao manejo guiado pela PPC/PIC teve aumento no uso de sedativos,

barbitúricos, vasopressores e manitol, levando a tempo mais prolongado de ventilação mecânica e UTI, potencialmente agregando riscos (Cremer, 2005).

Excetuando as situações claramente cirúrgicas, como a necessidade de evacuação de hematomas cerebrais, ou a drenagem de LCR nas situações de hidrocefalia, todos os outros tratamentos específicos para controle da HIC são controversos e potencialmente geradores de riscos para os pacientes. O quadro a seguir mostra uma sequência escalonada de tratamento sugerida no artigo de Stocchetti e Maas (2014), acompanhada dos níveis baixos de evidência e potenciais riscos (Figura 6).

FIGURA 6 – Abordagem escalonada no tratamento da HIC no TCE

Degraus	Nível de evidência	Tratamento	Risco
8	Não reportado	Cranectomia Descompressiva	Infecção, Hidrocefalia, Hematoma subdural tardio e sd. do trefinado
7	Nível II	Supressão Metabólica (Barbitúricos)	Hipotensão e tendência a infecções
6	Nível III	Hipotermia	Distúrbios Hidroeletrólitos e infecção
5	Nível III	Hipocapnia Induzida	Vasoconstrição excessiva e isquemia
4	Nível II	Terapia Hiperosmolar Manitol ou Saline Hipertônica	Balanco Hídrico Negativo, Hipernatremia, Injúria Renal aguda
3	Não reportado	Drenagem de LCR	Infecção
2	Nível III	Sedação profunda	Hipotensão
1	Não reportado	Intubação e Ventilação Mecânica	Tosse, assincronia ventilatória, pneumonia associada a ventilação mecânica

O nível de agressividade terapêutica em pacientes com HIC vai aumentando gradualmente quando não há resposta. A sequência de intervenções pode variar entre diferentes instituições, e cada intervenção está associada a efeitos adversos. Os níveis de evidência que fundamentam diversas abordagens de tratamento estão apresentados.

Adaptado de: Stocchetti N., Maas A.I.R., Traumatic Intracranial Hypertension, **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 22, p. 2021-2030, 2014

Apesar das controvérsias, muito se avançou no campo do neurointensivismo. A falta de evidências robustas associado aos achados destes trabalhos expostos mostram a necessidade desenvolvimento de estratégias individualizadas de tratamento. Tratamentos guiados a valores brutos de PIC e PPC são simplistas e evidentemente um manejo “one-size-fits-all” não dá conta da complexidade dos processos fisiopatológicos específicos de cada situação clínica. A estratégia multimodal de monitoramento neurocrítico já é uma realidade nos países desenvolvidos e nos grandes centros, o que inclui integração dos achados

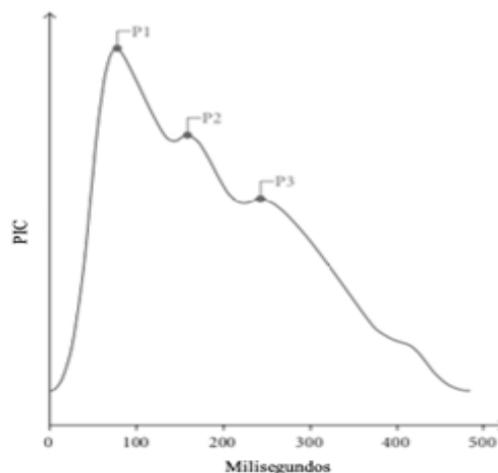
relacionados a PIC e PPC, com oxigenação cerebral (PtiO₂), metabolismo cerebral (Microdiálise cerebral), FSC (Doppler transcraniano), Eletrofisiologia (Eletroencefalograma contínuo) e finalmente a análise da morfologia das curvas de PIC que será o escopo deste estudo (Roux, 2014).

2.1 O estudo da morfologia da onda de pressão intracraniana

A análise morfológica da onda de PIC tem sido objeto de estudo ao longo de muitos anos, e sua interpretação pode fornecer informações relevantes sobre a complacência cerebral, reserva fisiológica e mecanismo de autorregulação cerebral. O traçado normal da PIC é pulsátil e reflete tanto os ciclos cardíacos quanto os respiratórios. A variação associada ao ciclo respiratório diminui ou mesmo desaparece com o aumento da PIC.

A onda de pressão intracraniana está fundamentalmente relacionada ao ciclo cardíaco, mas não é idêntica à onda da pressão arterial média. Geralmente, cada onda é composta por três picos distintos: P1, ou onda de percussão, que reflete o pulso arterial transmitido por meio do plexo coroide até o ventrículo cerebral; P2, ou onda de maré, que está relacionada à complacência do tecido cerebral; e P3, ou onda dicrótica, que está associada ao fechamento da válvula aórtica. (Figura 7)

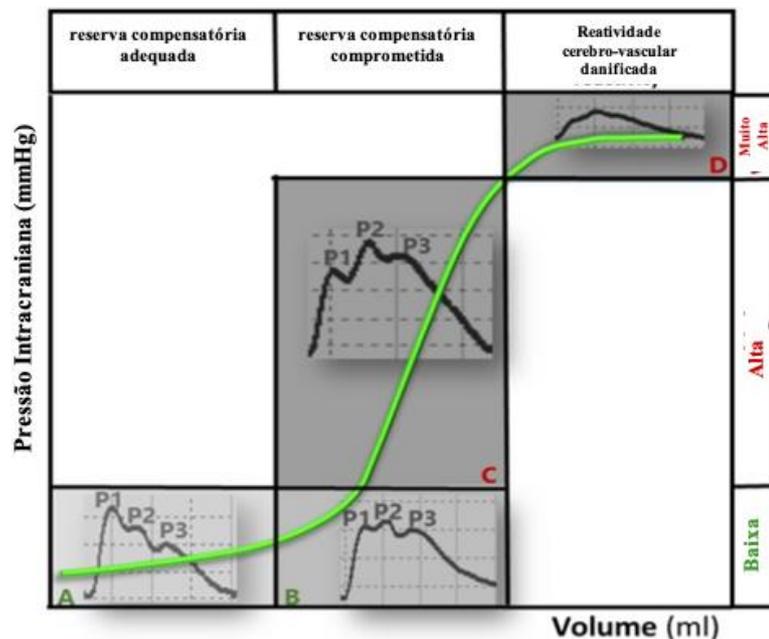
FIGURA 7 - Curva de pressão intracraniana normal



Fonte: Raboel, P. H. et al. Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods: a review. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1-14, 2011.

Em indivíduos saudáveis, $P1 > P2 > P3$. À medida que acontece a elevação a PIC e redução progressiva da complacência cerebral, P2 e P3 começam a se elevar, muitas vezes passando P1. Em situações de hipertensão intracraniana severa, a onda perde seus picos e assume um aspecto de onda piramidal (Figura 8) (Cardoso, 1983) (Hirai, 1984).

FIGURA 8 - Relação entre a morfologia da onda de pressão intracraniana e a curva pressão-volume de complacência cerebral



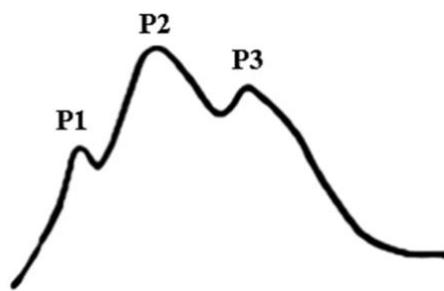
Fonte: Ferreira, M. C. P. D. **Multimodal brain monitoring and evaluation of cerebrovascular reactivity after severe head injury**. 2015, 156 f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2015.

Essas alterações foram visualizadas inicialmente no trabalho de Cardoso (1983), onde 15 pacientes portadores de hidrocefalia, hipertensão intracraniana idiopática e hematomas intracranianos traumáticos, que estavam alertas, foram submetidos a monitorização invasiva da PIC por meio de um cateter implantado no ventrículo cerebral. A seguir foi realizado um registro de base da PIC, seguido de três manobras:

- 1 – Elevação da cabeceira em 12 graus
- 2 – Hiperventilação
- 3 – Retirada de pequenas quantidades de LCR com subsequente registro dos valores da PIC e de sua morfologia.

A análise destes registros mostrou em resumo que grandes variações da PIC de base levaram a alterações na morfologia da curva da PIC. Valores mais baixos de PIC cursam com a curva serrilhada, com os picos bem diferenciados e valores de P2 mais baixos. Nas PICs mais elevadas, a P2 vai subindo em relação a P1, levando a morfologia da onda para um formato arredondado (Figura 9).

FIGURA 9 - Morfologia patológica da onda da PIC



Fonte: o autor

O segundo principal achado do estudo de Cardoso (1983) diz respeito às alterações induzidas pelas manobras propostas. Tanto a elevação de cabeceira, quanto a retirada de LCR reduzem a PIC e toda a amplitude do pulso, mas não alteram significativamente a morfologia da PIC. Porém, após a manobra de hiperventilação houve queda da PIC associada à mudança significativa da morfologia da onda com P2 reduzindo muito em relação a P1. A principal conclusão do estudo é que, posto que a hiperventilação leva a redução do volume cerebral por vasoconstrição das arteríolas aferentes e redução do fluxo sanguíneo, a amplitude de P2 estaria relacionada ao volume cerebral, e seria um marcador da complacência intracraniana.

Alguns trabalhos posteriores tentaram monitorizar estas alterações de complacência para prever alterações na PIC. Willis, por exemplo, examinou o valor preditivo positivo da elevação de P2 na identificação de indivíduos com capacidade adaptativa reduzida, observado nos episódios de subidas desproporcionais da PIC (DIICP, *disproportionate increases in ICP*). As amplitudes de P1 e P2 foram medidas e a relação P2 / P1 foi calculada. Elevação patológica de P2 foi definida como uma razão P2 / P1 maior ou igual a 0,8. 15 pacientes, com doenças neurológicas agudas graves foram monitorizados continuamente por 24 horas e os episódios de DIICP foram correlacionados com a razão P2 / P1. Neste estudo, risco

de DIICP foi 9 vezes maior nos pacientes com elevação de P2 e 21 vezes maior na combinação elevação de P2 e PIC acima de 10 mmHg. Todos os pacientes que não tinham elevação de P2 não tiveram episódios de DIICP. Porém 50% dos indivíduos com elevação de P2 não tiveram DIICP (Willis, 1991 *apud* Kirkness, 2000).

Mitchell *et al.* examinaram a morfologia da onda de PIC para prever o DIICP em 37 adultos criticamente enfermos com diagnósticos diversos, doenças cerebrovasculares, traumatismo cranioencefálico e tumores. A análise das ondas aconteceu por uma hora de monitorização contínua e os pacientes tiveram a PIC monitorizada por mais 24 horas, tempo no qual foram registrados os episódios de DIICP. A análise da curva incluiu o aspecto visual de P2 maior que P1 e análise espectral. Os pacientes foram monitorados até a alta e foi calculado o *Glasgow outcome scale*. A elevação de P2 foi preditiva de mais episódios de DIICP, com alta sensibilidade, mas pouca especificidade, ou seja, alguns pacientes com elevação de P2 não apresentam DIICP. Nenhum paciente com morfologia de curva normal teve DIICP, mostrando um bom valor preditivo negativo. Houve uma correlação moderada entre o número de episódios de DIICP e *status* neurológico na alta (Mitchell, 1998 *apud* Kirkness, 2000).

Apesar destes resultados iniciais promissores, Fan *et al* não conseguiram repetir estes achados, comparando pacientes com TCE e monitorização da PIC com análise da morfologia das curvas nas primeiras 48 horas após inserção do cateter de PIC. Neste trabalho, as ondas de PIC foram analisadas retrospectivamente, 30 minutos antes de cada episódio de DIICP. Apesar da relação $P2 / P1 > 0,8$ estar estatisticamente mais presente antes dos episódios de DIICP, ela apareceu também no grupo controle, que não teve DIICP tornando este achado clinicamente irrelevante nesta análise (Fan, 2008).

Nucci (2016) analisou registros da morfologia da onda pressão do LCR em 60 pacientes com suspeita de hidrocefalia de pressão normal que foram submetidos testes de infusão intraventricular para uma avaliação hidrodinâmica do LCR e necessidade de implante de shunt. Com a ajuda de uma rede neural artificial, treinada por um expert, classificou as morfologias de onda encontradas em 4 níveis (Figura 10):

1 – Nível I – Normal – (P1 maior que P2 e P3)

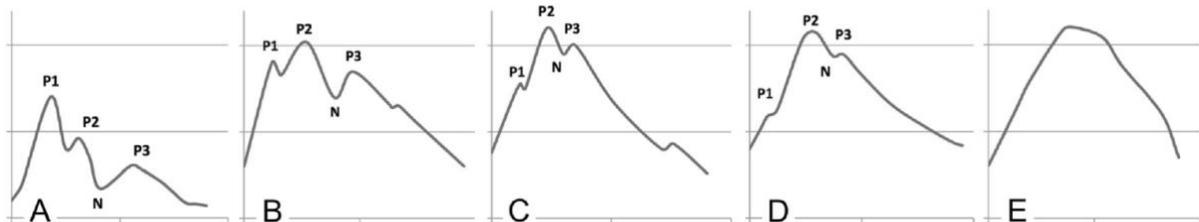
2 – Nível II – Potencialmente patológico – (P2 igual ou um pouco maior do que P1 e P3 igual um pouco menor do que P1)

3 –Nível III - Provavelmente Patológica – (P2 e P3 maiores do que P1)

4 – Nível IV – Patológica – (P2 e P3 passam bastante P1 e em alguns casos a curva fica tão arredondada que não é possível identificar os picos)

Além de validar o modelo de redes neurais para o reconhecimento dos 4 padrões de onda previamente definidos, em comparação com a avaliação pelo expert, este estudo mostrou uma importante correlação entre os padrões pré-definidos de alteração de morfologia da onda de PIC com o índice de elastância (EI) e o *CSF-outflow resistance*, dois índices derivados do teste de infusão intraventricular, e que refletem alterações de complacência cerebral neste cenário sendo bons preditores de necessidade de implante de shunt (ANILE C, 2010).

FIGURA 10 – Morfologia da onda de pressão de pulso do LCR



Nível I - Normal; B. Nível II - Potencialmente Patológica; C. Nível III – Provavelmente Patológica; D. Nível IV - Patológica.

Fonte: Nucci, C. G. *et al*, Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation, **Acta Neurocirurgica**, 2016

Ballestero *et al.* (2017) analisaram a morfologia das curvas da PIC de maneira não invasiva em uma população pediátrica com diagnóstico de hidrocefalia usando o método não invasivo desenvolvido por Mascarenhas *et al.* (2012). Foram criados 4 grupos:

- Grupo A, indivíduos com dilatação ventricular, mas sem sinais clínicos de HIC;
- Grupo B indivíduos com hidrocefalia que já foram submetidos ao *shunt*;
- Grupo C, indivíduos com dilatação ventricular e sinais clínicos de HIC
- Grupo D, controle.

Os Pacientes dos grupos A, B e D, apresentaram ondas de PIC com morfologia normal em média, $P1 > P2$. Já os indivíduos do Grupo C, apresentaram relação $P2 / P1 > 0,8$. Estes indivíduos foram submetidos a derivação ventricular e novas análises foram realizadas mostrando normalização da onda. Neste estudo, a relação $P2 / P1$ teve alta sensibilidade e especificidade para predizer a HIC (Ballesterro, 2017).

A partir da possibilidade de monitorizar a morfologia das ondas de PIC e, em última análise, a complacência cerebral de forma não invasiva, trazida pelo novo aparelho desenvolvido pela B4C, criou-se a hipótese de que um valor de corte na relação $P2/P1$ possa predizer a PIC. Desta forma poder-se-ia inferir a presença de HIC a partir da análise não invasiva da complacência cerebral.

Brasil *et al* (2021) conduziram um estudo em que 41 pacientes neurocríticos, comatosos, submetidos a monitorização invasiva da PIC, foram também submetidos a monitorização não invasiva pelo método (B4C) por períodos de 10 minutos. Além disso esses pacientes foram submetidos a compressões temporárias da veia jugular interna levando a aumentos transitórios da PIC. Além de encontrar uma correlação estatisticamente significativa entre a morfologia de onda da PIC medida pelos métodos invasivo e não invasivo, este estudo chegou a um valor de relação de $P2 / P1$ de 1,2 como capaz de predizer a presença de HIC em pacientes com crânio íntegro (excluídos os pacientes craniectomizados).

O conjunto de trabalhos expostos demonstra a inegável relação entre a morfologia das ondas de PIC e a complacência cerebral, além da evolução no entendimento dessas relações com a própria PIC e com outras variáveis fisiológicas cerebrais. Ainda a possibilidade da aferição não invasiva desta morfologia abre uma gama de perspectivas de estudo das alterações patológicas cerebrais em cenários onde a medida invasiva não é possível, ou não é disponível. Na investigação que será apresentada a seguir, usou-se a ferramenta de medida não invasiva da complacência cerebral num cenário onde a mensuração invasiva da PIC não está à disposição, por questões logísticas e custo, sendo realizada então a comparação com achados tomográficos seriados, algo que não tem precedente na literatura.

3 HIPÓTESE

A gravidade dos achados tomográficos dos pacientes com TCE apresenta correlação com o grau de alteração da complacência craniana obtidos de forma não invasiva.

4 JUSTIFICATIVA

A hipertensão intracraniana (HIC) está relacionada ao aumento da morbimortalidade do paciente com TCE, o que torna sua monitorização relevante e capaz de alterar os desfechos de maneira positiva, apesar das controvérsias envolvidas.

No entanto, as opções disponíveis de monitorização têm essencialmente características invasivas, agregando riscos como sangramento, infecção e risco cirúrgico. Portanto, o desenvolvimento e a validação de técnicas de monitorização da PIC e dos derivativos da sua curva de forma não invasiva são necessários.

5 OBJETIVOS

Objetivo primário: Correlacionar dados de complacência cerebral obtidos de forma não invasiva com o grau de comprometimento tomográfico definido pela escala de Marshall e pela volumetria dos ventrículos cerebrais.

Objetivos secundários: Correlacionar dados de complacência cerebral obtidos de forma não invasiva com aspectos clínicos como classificação na escala de coma de Glasgow, tamanho das pupilas, uso de sedativos, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e desfecho neurológico expresso pela escala de Glasgow Outcome Scale (GOS) no momento da alta hospitalar.

6 RISCOS

Não houve riscos para os pacientes envolvidos uma vez que a técnica não invasiva não traz nenhum potencial de dano.

7 BENEFÍCIOS

Possível contribuição para validação do método de análise não invasiva da morfologia das curvas de PIC levando a ampliação do acesso a esta forma de monitorização e reduzindo significativamente os riscos e os custos relacionados aos métodos invasivos.

8 METODOLOGIA

8.1 Tipo

Este é um estudo analítico de natureza descritiva e abordagem transversal. A realização deste estudo recebeu a aprovação do comitê de ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa, conforme registrado no parecer número 3.591.159.

8.2 Local

O estudo foi conduzido nas instalações de pronto atendimento, enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI) localizadas no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG).

8.3 Duração

Os dados foram coletados entre novembro de 2019 a março de 2020.

8.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes vítimas de TCE sem indicação inicial de craniotomia, maiores de 18 anos e que tenham o termo de consentimento assinado por familiares ou responsáveis diretos.

8.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles pacientes menores que 18 anos, com fraturas cranianas extensas ou com afundamento e aqueles para os quais não houve consentimento familiar para participação no estudo.

8.6 Desenho

Um total de 54 pacientes admitidos por TCE foram incluídos no estudo. Logo após a admissão no hospital, os pacientes foram habitualmente submetidos a uma TC de crânio, conforme rotina do serviço. A primeira monitorização da complacência

cerebral foi realizada num período de até 12 horas após a realização da TC inicial e, as subsequentes, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a primeira monitorização, totalizando de 1 a 6 monitorizações com duração de 10 minutos cada por indivíduo. Foi conseguido um total de 240 monitorizações em toda amostra, sendo que algumas sequências foram interrompidas antes, devido a alta ou óbito do paciente.

Alguns pacientes foram submetidos a novas TCs de crânio neste período de monitoramento, a critério do serviço, baseado em dados clínicos ou como exame de controle. Todas estas tomografias foram classificadas pela escala *Marshall* e a volumetria dos ventrículos laterais foi calculada usando o software 3D Slicer (Kitware, New York, United States). Os ventrículos laterais foram contornados manualmente e baseado nas áreas delineadas, densidade da imagem e reconstrução tridimensional, uma estimativa volumétrica foi realizada por radiologistas treinados, sem qualquer conhecimento a respeito dos dados de monitorização não invasiva.

Além dos dados tomográficos, foram coletados dados antropométricos, sociodemográficos, relativos ao mecanismo de trauma, tempo desde a lesão, nível de consciência, tamanho das pupilas, sinais vitais e uso de medicamentos. As variáveis laboratoriais (gasometria arterial, sódio, potássio, ureia, creatinina e ácido láctico) foram coletadas conforme a rotina do hospital, e estes dados foram registrados. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar sendo registrado o tempo de internação e o *Glasgow Outcome Scale* (GOS) no dia da alta.

Para classificação de gravidade do TCE à admissão, e em avaliações subsequentes, usou-se a escala de coma de Glasgow (ECG). Esta escala usa dados do exame neurológico para graduar o nível de consciência dos pacientes. A partir da soma dos dados do exame neurológico estabelece-se uma pontuação e classifica-se o nível de gravidade do TCE, sendo que um valor entre 13 e 15 denota um TCE leve, 9 e 12 um TCE moderado e entre 3 e 8 um TCE grave. (Figura 11)

Em relação ao tamanho das pupilas, os pacientes foram divididos em 2 categorias, isocóricas e anisocóricas.

Para categorização do estado neurológico na ocasião da alta hospitalar, usou-se a classificação de *Glasgow Outcome Scale* (GOS), conforme mostrado na Figura 12.

FIGURA 11 – Escala de coma de Glasgow

Escala de Coma de Glasgow		
Parâmetro	Resposta obtida	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao estímulo sonoro	3
	Ao estímulo de pressão	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Verbaliza palavras soltas	3
	Verbaliza sons	2
Resposta motora	Nenhuma	1
	Obedece comandos	6
	Localiza estímulo	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
	Trauma leve	Trauma moderado
13-15	9-12	3-8

Fonte: Adaptado de <https://www2.ufjf.br/neurologia/2018/12/11/escala-de-coma-de-glasgow-importancia-e-atualizacao-de-2018/>

FIGURA 12 – Glasgow Outcome Scale

Glasgow Outcome Scale (GOS)	
Escore	Definição
1	Morte
2	Estado vegetativo permanente
3	Sequela grave, com dependência
4	Sequela moderada, independente
5	Sem sequelas

Fonte: McMillan T. *et al*, The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement, **Nat Rev Neurol**, 2016.

Adaptado pelo autor.

8.7 Técnica de monitorização da complacência cerebral

Foi empregado um extensômetro mecânico do tipo "strain gauge," especificamente do subtipo "foil" (diafragma ou SR-4), juntamente com um sistema eletrônico para coleta de dados. Esse sistema, composto por um módulo analógico-digital conectado ao sensor por meio de um cabo elétrico, foi utilizado para monitorar a complacência cerebral. A colocação do extensômetro ocorreu no osso temporo-parietal, posicionado entre 1 e 1,5 cm acima da orelha, conforme ilustrado na Figura 13. Os sinais capturados pelo sensor passaram por um processo de filtragem, amplificação, digitalização e registro.

FIGURA 13 - Desenho esquemático da técnica não invasiva de monitorização da morfologia da PIC.



Fonte: Adaptado de Ballester, M. F. M. *et al.* Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**, v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 2017.

A avaliação das curvas de monitoramento foi realizada por meio do Brain4care Analytics System. Esse sistema analisa as ondas com um nível de confiança de 95% e mensura a amplitude, em milivolts, das subdivisões P1 e P2. A inclinação do pulso (TTP - *time to peak*) foi calculada a partir do momento inicial do

aumento da onda até o ponto mais alto, gerando um ângulo em relação à base do pulso.

Os resultados das relações P2 / P1 e TTP obtidas em cada minuto do período de monitoramento foram submetidos a uma média aritmética. Isso permitiu obter uma análise mais abrangente e precisa da complacência cerebral ao longo do tempo.

8.8 Análise estatística

Os dados qualitativos foram apresentados na forma n (%). Os dados quantitativos foram apresentados na forma média + desvio padrão (DP). Para cálculo da correlação entre variáveis quantitativas foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. Para comparação de valores médios pareados o teste paramétrico one-way ANOVA. Foram utilizados modelo linear generalizado de efeitos mistos Gamma e intervalo de confiança de bootstrap. Foi considerado um valor de P significativo < 0.05, e realizado cálculo do tamanho do efeito d2 de Cohen. Para cálculo da relação entre os dados de complacência cerebral e a volumetria cerebral, foi usado o modelo linear de efeitos mistos fixos e aleatórios com Gamma. Para os cálculos estatísticos, foi utilizado o programa Medcalc (Bélgica).

9 RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 54 pacientes, com uma média de idade de 39,9 anos (DP = 17,48; variação de idade de 19 a 84 anos) e uma proporção de homens para mulheres de aproximadamente 4:1. O mecanismo de trauma mais comumente observado foi a colisão de motocicleta. Aproximadamente 74% dos pacientes apresentaram TCEs leves, 5% TCEs moderados e 20% TCEs graves. As anormalidades intracranianas mais frequentes foram a hemorragia subaracnóidea (33,3%), o hematoma intraparenquimatoso (31,5%), seguidos do hematoma subdural (27,7%) e do hematoma epidural (4%). Em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados, 2 pacientes (5,55%) foram submetidos à craniotomia descompressiva, enquanto apenas 1 paciente necessitou de implante de derivação ventricular externa (DVE) e monitorização invasiva da pressão intracraniana (PIC). Os demais tiveram conduta conservadora. Os dados com as características dos pacientes estão expostos na Tabela 1.

Todos os pacientes foram submetidos a tomografias de admissão que foram classificadas conforme a escala de *Marshall* na seguinte proporção: 22 pacientes (40,7%) classificados como *Diffuse Injury I*, 20 pacientes (37%) como *Diffuse Injury II*, 7 pacientes (12,9%) *Diffuse Injury III* e 5 pacientes (9,25%) como *Diffuse Injury IV* ou *non-evacuated mass lesion*. Entre os pacientes com TCE leve predominaram os com grau I e II de *Diffuse Injury*, com 47,5% e 37,5% respectivamente. Já nos pacientes com TCE grave, a distribuição das porcentagens dos graus de *Diffuse Injury* foi semelhante. 21 dos 54 pacientes foram submetidos a mais de uma tomografia de crânio, além da inicial, conforme demanda do serviço.

TABELA 1 – Características dos pacientes

Variável	Número absoluto	Número relativo (%)
Número de pacientes	54	100
Idade (anos)		
Média	39,9	
Amplitude	19-84	
Gênero		
Masculino	44	81,5
Feminino	10	18,5
Mecanismo de trauma		
Colisão de motocicleta	17	31,5
Colisão de automóvel	15	27,7
Queda	10	18,5
Agressão	7	12,9
Outros	5	9,25
GCS* da admissão		
TCE** grave (3 – 8)	11	20,3
TCE moderado (9 – 12)	3	5,55
TCE leve (13 – 15)	40	74
Alterações intracranianas		
Hemorragia subaracnóidea	18	33,3
Hematoma intraparenquimatoso	17	31,5
Hematoma subdural	15	27,7
Hematoma epidural	4	7,4
Classificação tomográfica de Marshall (admissão)		
<i>Diffuse injury I</i>	22	40,7
<i>Diffuse injury II</i>	20	37
<i>Diffuse injury III</i>	7	12,9
<i>Nonevacuated mass lesion</i>	5	9,25
Neurocirurgia		
Craniectomia	2	5,55
Ventriculostomia	1	1,85

* GCS = *Glasgow coma scale*

** TCE = traumatismo cranioencefálico

Fonte: o Autor

Em relação aos desfechos neurológicos, 37 pacientes (68,5%) tiveram GOS de 5, ou seja, não tiveram nenhuma sequela neurológica, 12 apresentaram algum grau de sequela, 1 deles com estado vegetativo permanente e 5 pacientes (9,25%) foram à óbito. Dezenove pacientes (35,2%) foram admitidos na UTI, com tempo de permanência médio de 8,63 dias (DP = 5,41). Na amostra total, a média de permanência hospitalar foi de 8,74 dias (DP = 6,97) (Tabela 2).

TABELA 2 – Desfechos dos pacientes

Variável	Número absoluto	Número relativo (%)
Internação em UTI* (dias)		
Média	8,63	
Amplitude	1-19	
Internação hospitalar (dias)		
Média	8,64	
Amplitude	1-26	
GOS**		
1	5	9,25
2	1	1,85
3	3	5,55
4	8	14,8
5	37	68,5

* UTI = unidade de terapia intensiva

** GOS = *Glasgow outcome scale*

Fonte: o Autor

Foram realizadas um total de 231 monitorizações da complacência cerebral. A relação P2/P1 média na primeira monitorização de todos os pacientes com TCE leve foi de 1,03 (DP = 0,263, Amplitude (A) = 1,05), moderado 1,05 (DP = 0,41, A = 0,75) e grave 1,18 (DP = 0,3, A = 0,67). O TTP foi respectivamente 0,201 (DP = 0,106, A = 0,36), 0,184 (DP = 0,146, A = 0,276) e 0,256 (DP = 0,09, A = 0,255). A média de todas as primeiras monitorizações foi de 1,06 para P2/P1 (DP = 0,27) e 0,211 (DP = 0,107) para TTP.

A análise estatística dos dados teve apoio logístico da Brain4care e foi realizado em dois momentos distintos. Num primeiro momento realizou-se uma análise geral dos dados e os cálculos de correlação entre a classificação de Marshall das TCs e os dados obtidos nas monitorizações, além de correlações com os demais dados clínicos e laboratoriais coletados. Estas primeiras análises não encontraram correlações significativas. Num segundo momento houve um refinamento de dados com exclusão de quatro pacientes, que não tinham pelo menos 2 monitorizações pareadas a realização de tomografias. Num total de 50 pacientes foi realizada correlação entre a volumetria dos ventrículos cerebrais e as medidas das relações P2/P1 e TTP encontrando resultados com significância estatística.

Considerando apenas os efeitos fixos da amostra (visão de toda a população estudada), chegou-se a uma correlação de 0,108 (IC 95%, [-0,653; 0,364], $P = 0,72$), para relação entre P2/P1 e a volumetria cerebral e uma correlação de 0,035 (IC 95% [-1,657; 1,305], $P = 0,72$), para relação entre TTP e a volumetria cerebral. Por outro lado, considerando os efeitos mistos e aleatórios da amostra (visão individual de cada paciente), chegamos a valores bastante significativos, com uma correlação de -0,181 (IC = 95% [-0,759; 0,355], $P < 0,0001$) para relação entre P2/P1 e volumetria e uma correlação de -0,685 (IC 95% [-2,001; 0,274], $P < 0,0001$) para relação entre o TTP e a volumetria.

Apesar de não estar entre os objetivos principais do trabalho, foi realizado um cálculo de correlação entre a volumetria cerebral e escala de Marshall, de maneira complementar, em toda a amostra (54 pacientes) também encontrando resultados significativos. Considerando apenas os efeitos fixos, foi encontrado um valor de $P = 0,008$, com uma correlação para *Diffuse Injury I* = 0,165 (IC 95% [-0,166; 0,402], uma estimativa para *Diffuse Injury II* = -0,363; IC 95% [-0,662; 0,014], uma correlação para *Diffuse Injury III* = -0,760; IC 95% [-1,536; -0,213] e uma correlação para *non-evacuated mass lesion* = -0,604; IC 95% [-1,138; -0,061]). Considerando os efeitos fixos e aleatórios, foi encontrado um valor de $P < 0,0001$ com uma correlação para *Diffuse Injury I* = -0,024; IC 95% [-0,287; 0,157], uma correlação para *Diffuse Injury II* = -0,342; IC 95% [-0,605; -0,036], uma correlação para *Diffuse Injury III* = -0,739; IC 95% [-1,456; -0,259], e uma correlação para *non-evacuated mass lesion* = -0,727; IC 95% [-1,149; -0,305]).

Em relação às primeiras análises realizadas, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de P2/P1 ($P = 0,41$) e TTP ($P = 0,5$) entre as categorias da classificação tomográfica de Marshall. Também não foram encontrados resultados significativos quando se analisou da mesma forma o subgrupo de pacientes intubados ($P = 0,80$ para P2/P1 e $P = 0,64$ para TTP). Outra estratificação realizada foi entre pacientes sedados e não sedados, também não encontrando resultado significativos ($P = 0,25$ para P2/P1 e $P = 0,08$ para TTP), de acordo com a classificação de Marshall ($P = 0,34$ para P2/P1 e $P = 0,38$ para TTP).

Da mesma forma, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de P2/P1 ($P = 0,36$) e TTP ($P = 0,5$) com base na classificação da lesão em leve, moderada ou grave. Também não foi possível inferir P2/P1 com base na ECG ($P = 0,13$), tamanho das pupilas ($P = 0,49$) e pressão

arterial média ($P = 0,44$), o mesmo ocorrendo em relação à TTP e ao tamanho das pupilas ($P = 0,09$) e pressão arterial média ($P = 0,6$), com exceção da relação entre TTP e ECG que teve resultado significativo ($P = 0,04$) (Tabela 3).

Em uma análise de toda a amostra percebeu-se que ao longo das monitorizações houve uma tendência ascendente em relação a P2/P1. A estimativa de cada sessão foi de 0,018, o que indica um aumento médio de 0,018 nas sessões subsequentes com um tamanho de efeito = 0,093 (IC 95% [0,02; 0,032], $P < 0,0001$). Em relação ao TTP, a estimativa de cada sessão foi de 0,039, sugerindo um aumento médio de 0,039 de uma sessão para outra, com um tamanho de efeito = 0,037 (IC 95% [0,001; 0,087], $P < 0,0001$)

TABELA 3 – Valor de P para variáveis de complacência cerebral critérios clínicos e de imagem

Variável	Classificação	n	P2/P1 (M / DP)*	TTP (M / DP)*	Valor P (P2/P1)	Valor de P (TTP)
Marshall	Diffuse 1	83	1,06 ; ±0,231	0,211 ; ±0,1	0,41	0,5
	Diffuse 2	95	1,15 ; ±0,277	0,241 ; ±0,103		
	Diffuse 3	35	1,11 ; ±0,251	0,229 ; ±0,09		
	Diffuse 4	18	1,18 ; ±0,232	0,235 ; ±0,08		
ECG** da admissão	Leve 14 - 15	149	1,13 ; ± 0,253	0,228; ± 0,09	0,36	0,5
	Moderado 09 - 13	36	1,1 ; ± 0,289	0,225; ± 0,132		
	Grave 03 - 08	46	1,07 ; ± 0,241	0,228; ± 0,09		
ECG** por monitorização	15	126	1,12 ; ± 0,246	0,229 ; ± 0,095	0,13	0,04
	14	41	1,11 ; ± 0,256	0,23 ; ± 0,109		
	13	4	1,38 ; ± 0,24	0,275 ; ± 0,096		
	12	2	1,19 ; ± 0,127	0,269 ; ± 0,127		
	11	4	1,05 ; ± 0,302	0,266 ; ± 0,187		
	7	3	0,903 ; ± 0,138	0,281 ; ± 0,229		
	6	10	1,09 ; ± 0,204	0,232 ; ± 0,106		
3	27	1,1 ; ± 0,328	0,22 ; ± 0,102			
Estado Pupilar	Isocóricos	209	1,11 ; ±0,262	0,226 ; ±0,101	0,49	0,09
	Anisocóricos	22	1,09 ; ±0,199	0,243 ; ±0,085		

*Média + Desvio-Padrão

**Escala de Coma de Glasgow

Fonte: o Autor

Não foram encontradas evidências para inferir que o padrão predominante (ascendente, constante ou descendente) das variáveis extraídas da curva da PIC, tenha relação significativa com o tempo de internação hospitalar ($P = 0,3742$ para $P2/P1$ e $P = 0,7911$ para TTP) e com o resultado no GOS ($P = 0,426$ para $P2/P1$ e $P = 0,209$ para TTP).

10 DISCUSSÃO

Há uma correlação entre a classificação tomográfica de *Marshall* e a presença de HIC. No estudo de Lobato *et al.* (1996) a incidência de aumento da HIC foi 3 a 4 vezes maior em pacientes com *Diffuse Injury* III e IV, respectivamente, em comparação com *Diffuse Injury* I e II. Em 51,2% dos pacientes, observaram-se alterações significativas na TC de controle. Gómez *et al.* (2017) concluíram que a elevação da PIC também teve uma incidência maior em pacientes classificados como *Diffuse Injury* IV. No estudo de Martin *et al.* (2019) 69% dos pacientes com HIC apresentaram *Diffuse Injury* II, enquanto os pacientes *Diffuse Injury* III e IV foram associadas à ocorrência de HIC, com um valor preditivo positivo de 100%.

À medida que aumenta a gravidade do edema cerebral no TCE e a classificação de *Marshall* evolui, ocorre aumento progressivo da PIC com consequente queda na queda na complacência cerebral, alteração da morfologia de onda da PIC (relação P2/P1 e TTP) e tendência a redução do tamanho dos ventrículos cerebrais, como medida compensatória ao efeito tumefativo do parênquima.

No estudo de Tabaddor *et al.* (1982) por meio da análise de dados de 36 pacientes com TCE e sem lesões com indicação cirúrgica, a compressão ventricular foi fortemente associada ao nível de PIC ($P < 0,025$), que foi classificada como leve (quando <20 mmHg), moderada (mantida abaixo de 20 mmHg com o uso de medicamentos) ou grave (incontrolável).

A assimetria ventricular também está diretamente relacionada a um prognóstico pior. De acordo com Toth *et al.* (2015) uma razão ventricular lateral $>1,67$ como exposição resultou em um OR de 7,56 ($P < 0,01$) e uma razão de risco de 4,42 ($P < 0,01$) para o desenvolvimento de desvio da linha média como desfecho desfavorável.

Não encontramos na literatura estudos sobre a relação entre o volume dos ventrículos laterais do cérebro e as variáveis derivadas da morfologia de onda da PIC, como a razão P2/P1 e o TTP. Em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar a relação entre P2/P1, TTP e volumetria, considerando apenas os efeitos fixos. No entanto, ao considerar o efeito de cada paciente, o valor de P revelou-se extremamente significativo, demonstrando que, à

medida que os valores de P2/P1 e TTP aumentam, o volume dos ventrículos laterais diminui, dado o efeito de edema cerebral, comum na fase aguda da lesão após TCE.

De forma complementar, realizou-se a análise de correlação entre a volumetria dos ventrículos cerebrais e a classificação de *Marshall*, encontrando também um resultado significativo, tanto para efeitos fixos, quanto para efeitos fixos e aleatórios. Seguindo o mesmo raciocínio, pode-se inferir que à medida que a classificação de *Marshall* aumenta, há mais edema cerebral e desvio de linha média com redução no volume dos ventrículos cerebrais, preservando uma relação inversamente proporcional entre o tamanho dos ventrículos e gravidade da alteração tomográfica.

Paradoxalmente, a análise comparativa da classificação tomográfica de *Marshall* em comparação a morfologia da curva de PIC, expressas pelas relações P2 / P1 e TTP não encontrou resultados significativos, mesmo quando foram realizadas análises de subgrupo exclusivamente com os pacientes que estavam sedados ou intubados.

Essa discrepância de resultados pode ter várias causas, causas estas que expressam também as limitações do nosso trabalho. A heterogeneidade da amostra é uma delas, que contou com uma proporção maior de pacientes com TCE leve, seguido pelo TCE grave e com poucos casos de TCE moderado. Uma dificuldade encontrada pela equipe que realizou as monitorizações foi a falta de colaboração de alguns pacientes, principalmente dentro do grupo do TCE leve. Muitos desses pacientes apresentam confusão mental e não colaboraram com o exame, o que pode levar a distorções da curva, sendo essa uma limitação do método.

Por isso foi realizado o corte para análise estratificada. Comparou-se as relações P2 / P1 e TTP somente no grupo de pacientes intubados (o que reflete gravidade e ausência de interferência no exame por agitação), também não encontrando significância estatística. Isso vale para comparação com a ECG, presença ou não de sedação, e a própria classificação de gravidade do TCE. Nestes recortes, provavelmente o tamanho da amostra se torna menor e o estudo perde força estatística.

A faixa de idade dos indivíduos, também foi bastante heterogênea, variando dos 19 aos 84 anos. Sabe-se que os indivíduos idosos têm maior complacência cerebral por atrofia do parênquima com conseqüente aumento no volume dos

ventrículos cerebrais e cisternas em relação aos indivíduos mais jovens (Gjerris; Brennum, 2004).

O período que existe entre a monitorização da complacência cerebral e a realização da TC pode ter sido um fator limitante dos resultados. Habitualmente a TC inicial é realizada na primeira ou segunda hora da admissão do paciente. A primeira monitorização aconteceu dentro das primeiras 12 horas, podendo estar até 10 horas distante do momento da TC, período este sujeito a variabilidade da dinâmica cerebral e mudanças no padrão das ondas de PIC.

Existe uma limitação inerente a todos os trabalhos que envolvem o estudo da PIC no TCE, que é a heterogeneidade das apresentações anatomopatológicas da doença. Como já exposto antes neste trabalho (Saatman, 2008), as características tomográficas do TCE são bastante variadas, bem como as causas de HIC (Colli, 1990).

Nossa amostra contou, por exemplo, com 18 pacientes (33,3%) com hemorragia subaracnóidea. Nesta situação há sangramento para dentro do sistema ventricular, desta forma o sistema de compensação da HIC, com saída de LCR para medula, pode estar prejudicado pela obstrução liquórica causada pelo próprio sangue, algo que pode ter também prejudicado os resultados.

Em outras condições clínicas, como a hidrocefalia (Biggio, 2009) (Hamilton, 2016), ao contrário deste estudo, pode-se observar um aumento no volume dos ventrículos relacionado ao aumento da PIC, nestes casos, por obstrução da via de drenagem do LCR. Além disso, em fases posteriores das lesões de TCE, pode haver um aumento dos ventrículos relacionado à atrofia cerebral ou obstrução da drenagem do LCR (Mackenzie, 2002) (Poca, 2005).

O trabalho de Ballesterro *et al* (2017) encontrou uma alteração progressiva da complacência cerebral, expressa pela relação P2/P1, medida de forma não invasiva, associado a aumento progressivo do tamanho dos ventrículos cerebrais, usando o mesmo método deste trabalho, em pacientes pediátricos com hidrocefalia. Neste caso, há uma alteração diretamente proporcional entre a progressão da relação P2/P1 e o aumento do tamanho dos ventrículos cerebrais, sendo este um resultado diametralmente oposto ao encontrado neste trabalho.

Por outro lado, no trabalho de Zeiler *et al* (2018) classificações tomográficas para TCE, desvio da linha média e volume de contusão falham em prever a reserva compensatória comprometida, medida através do coeficiente de correlação entre as

mudanças na amplitude do pulso da PIC e a PIC, a média RAP (R, correlação; A, amplitude; P, PIC). Ao mesmo tempo, há uma associação importante entre o índice de reserva compensatória e a compressão dos ventrículos laterais.

A indicação do estado de compensação pressão-volume, através do RAP, pode prever o comportamento futuro da PIC e a instabilidade hemodinâmica, contendo mais informações do que apenas o monitoramento da PIC média (Pineda, 2017). Em um estudo de validação, a PIC ponderada por uma reserva compensatória (ponderada por PIC), uma variável que deriva do RAP, mostrou uma maior associação com os resultados do que a PIC isoladamente (Calviello, 2018), destacando a importância do monitoramento da conformidade e reserva compensatória, especialmente em condições em que, embora não haja aumento significativo na PIC, ocorre disfunção neurológica (Wilkinson, 1978).

A grande variabilidade fisiopatológica das doenças neurológicas graves, que cursam com HIC, incluindo o TCE, contribui para a dificuldade de realização de grandes *trials* nesta área, e em última análise para a pobreza de intervenções e de indicações de monitorização com nível de evidencia A. Kirkman et al (2014), incluem ainda outras dificuldades como a recusa de pacientes e familiares em consentir na participação de estudos nesta área, os problemas de manutenção da homogeneidade dos gatilhos de tratamento, intervenções e estratégias de monitorização praticadas em diferentes centros, além de questões éticas.

Todas as apresentações clínicas do TCE devem ser manejadas da mesma forma, incluindo monitorização e tratamento? Além disso, como realizar grandes trabalhos com força estatística incluindo somente subgrupos sindrômicos como edema cerebral, lesões com efeito de massa, hemorragia subaracnóidea ou hidrocefalia?

Apesar das limitações, a possibilidade de uso de uma ferramenta de monitorização não invasiva de complacência cerebral, de amplo acesso e custo-efetiva é um avanço científico que abre grandes possibilidades de novos estudos e de melhoria nos cuidados dos pacientes com TCE e outras doenças neurológicas graves e incapacitantes, com possibilidade grande impacto futuro.

Em síntese, o monitoramento não invasivo da complacência cerebral tem uma potencial aplicabilidade na condução dos cuidados com os pacientes neurocríticos, incluindo refinamento na indicação de tomografias e exames de imagem, alertas de deterioração clínica, triagem para presença de HIC em pacientes

comatosos, melhoria de desfechos neurológicos e ampliação da possibilidade de monitorização da dinâmica cerebral em pacientes com contraindicação ao monitoramento invasivo, ou cenários de escassez de recursos.

11 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram investigadas as alterações de complacência cerebral nos primeiros dias após um traumatismo cranioencefálico (TCE), comparando-a com o volume dos ventrículos laterais e encontrando uma associação positiva. O monitoramento à beira do leito de parâmetros intracranianos de maneira não invasiva pode oferecer maior facilidade no processo de decisão terapêutica, especialmente em contextos nos quais a disponibilidade de tecnologias invasivas e dispendiosas é mais restrita. O custo relativamente mais acessível torna esse método mais viável. Sua característica de não invasividade permite o acesso a informações em pacientes com lesões menos graves que não teriam parâmetros importantes investigados devido à ausência de uma indicação formal.

No entanto, ainda são necessários mais estudos em subpopulações específicas para definir as reais possibilidades práticas e terapêuticas deste novo método não invasivo de monitorização intracraniana.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM M., SINGHAL V., Intracranial pressure monitoring, **J Neuroanaesthesiol Crit Care**, v. 2, p. 193-203, 2015
- AGRAWAL ET AL, A propensity score analysis of the Impact of Invasive Intracranial Pressure Monitoring on Outcomes after Traumatic Brain Injury, **Journal of Neurotrauma**, v. 32, p. 1-6, 2015
- ALALI ET AL, Intracranial Pressure Monitoring in Severe Traumatic Brain Injury: Results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program, **Journal of Neurotrauma**, v. 30, p. 1737–1746, 2013
- ANDRADE A. F. et al., Mecanismo de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 75-81, 2009
- BADRI et al., Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury, **Intensive Care Medicine**, v. 38, n. 11, p. 1800-9, 2012
- BALLESTERO, M. F. M. et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**, v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 2017.
- BIGGIO M. R. Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. **Dev Disabil Res Rev**; v.16, p. 16-22, 2009.
- BINZ, D. D.; TOUSSAINT, L. G.; FRIEDMAN, J. A. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis. **Neurocritical Care**, v. 10, n. 2, p. 253-256, 2009.
- BRASIL S., et al. A Novel Noninvasive Technique for Intracranial Pressure Waveform Monitoring in Critical Care. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, p 1302, 2021
- BRATTON S. L. et al., I Blood pressure and oxygenation, **Journal of Neurotrauma**, v. 24, s. 1, p. 7-13, 2007
- CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive Intracranial pressure Monitoring Method by direct comparison with an invasive technique. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 122, p. 93-96, 2016.
- CALVIELLO L. *et al.* Compensatory-reserve-weighted intracranial pressure and its association with outcome after traumatic brain injury. **Neurocrit Care**; v. 28, p. 212-220. 2018
- CARDOSO E. R., ROWAN J. O., GALBRAITH S., Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure, **Journal of Neurosurgery**, v. 59, p. 817-821, 1983

CARTERI R. B. K., SILVA R. A., Incidência hospitalar de traumatismo craniocéfálico no Brasil: uma análise dos últimos 10 anos, **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 33, n. 2, p. 282-289, 2021

CHESTNUT ET AL., A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury, **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 26, p. 2471-2481, 2012

COLLI, Benedicto Oscar. Hipertensão intracraniana: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 2, n. 1, p. 25-34, 1990

CREMER O. L., ET AL, Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury, **Crit Care Med** v. 33, n. 10, 2005

CZOSNYKA M. et al., Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury, **Acta Neurochirurgica**, s. 96, p. 114-118, 2006

FAN, J. Y. et al. Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity. **American Journal of Critical Care**, v. 17, n. 6, p. 545–554, 2008.

FARAHWAR ET AL, Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring, **Journal of Neurosurgery**, v. 117, p. 729–734, 2012

FERREIRA, M. C. P. D. **Multimodal brain monitoring and evaluation of cerebrovascular reactivity after severe head injury**. 2015, 156 f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2015.

FRIGIERI, G. et al. Analysis of a noninvasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 126, p. 107-110, 2018.

GJERRIS, F., BRENNUM, J. The cerebrospinal fluid, intracranial pressure and herniation of the brain. In: PAULSON, O. B.; GJERRIS, F.; SORENSEN, P. S. (Org.). **Clinical neurology and neurosurgery**. Denmark: FADL's Forlag Aktieselskab, 2004, p. 179-196.

GOMEZ P. A. *et al.*, Trends in computed tomography characteristics, intracranial pressure monitoring and surgical management in severe traumatic brain injury: Analysis of a data base of the past 25 years in a neurosurgery department. **Neurocirurgia (Astur)**; v. 28, p. 1-14, 2017

GRÄNDE P-O, Critical Evaluation of the Lund Concept for Treatment of Severe Traumatic Head Injury, 25 Years after Its Introduction. **Front. Neurol.**, v. 8, a. 315, 2017

HAMILTON M.; GRUEN J. P.; LUCIANO M. G. Introduction: Adult hydrocephalus. **Neurosurg Focus**; p. 41, 2016.

HIRAI O., et al, Epidural pulsewaveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. **Surg Neurol**; v. 21, p. 67–74, 1984.

HOEFNAGEL, D. et al. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. **Acta Neurocirurgica**, v. 150, n. 3, p. 209-214, 2008.

KIRKMAN, M. A.; SMITH M., Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury?, **British Journal of Anaesthesia**, v. 112, n.1, p. 35–46, 2014

KIRKNESS, J. et al. Intracranial pressure waveform analysis: clinical research and implications. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 32, n. 5, 2000

KRISTIANSON, H. et al, Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 25. n. 4, p. 372-385, 2013.

LANGLOIS J. A., RUTLAND-BROWN W., WALD M. M., The Epidemiology and Impact of Traumatic Brain Injury. **Journal of head trauma rehabilitation**. v. 21, n. 5, p. 375-378, 2006

LOBATO R. D., et al. Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 139: p.381-39, 1996

MACKENZIE J. D. *et al.* Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: A longitudinal quantitative analysis. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, p. 1509-1515, 2002.

MARSHALL L. F. et al., A new classification of head injury based on computerized tomography, **Journal of Neurosurgery**, v. 75, p. s14-s20, 1991

MARTIN M et al. Prediction of early intracranial hypertension after severe traumatic brain injury: A prospective study. **World Neurosurg**; v. 127, p. 1242-1248. 2019

MASCARENHAS S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 214, p. 117-120, 2012.

MCMILLAN T. *et al*, The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement, **Nat Rev Neurol**, v. 12, p. 477-85, 2016.

MENON D. K. et al., Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury, **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 91, p. 1637-1640, 2010

MORAES F. M., SILVA G. S., Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review, **Arquivos Neuropsiquiatria**, v. 79, n. 5, p. 437-446, 2021

MUSEVIC D., SPLAVSKI B., The Lund concept for severe traumatic brain injury. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 12. Art. No.: CD010193, 2013

- NANCY C. et al. **Guidelines for the management of severe traumatic brain injury**. 4. ed. 2016. Disponível em:
https://static1.squarespace.com/static/63e696a90a26c23e4c021cee/t/640b5e97fa1baa040e5c59af/1678466712870/Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf
 Acesso em: 03 de dez. 2019.
- NUCCI, C. G. et al, Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation, **Acta Neurocirurgica**, 2016
- PINEDA B. et al., Assessing cerebral hemodynamic stability after brain injury. **Acta Neurochir Suppl**, v. 126, p. 297-301, 2017.
- POCA M. A. et al. Ventricular enlargement after moderate or severe head injury: A frequent and neglected problem. **J Neurotrauma**; v. 22, p. 1303-1310, 2005.
- RABELLO, N. N. et al, The historic evolution of intracranial pressure and cerebrospinal fluid pulse pressure concepts: Two centuries of challenges, **Surgical Neurology International**, v. 12, n. 274, p. 1-6, 2021
- RABOEL, P. H. et al. Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods: a review. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1-14, 2011
- ROSNER, M. J.; ROSNER, S. D.; JOHNSON, A. H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. **Journal of Neurosurgery**, v. 83, n. 6, p. 949–962, 1995.
- ROUX ET AL, Consensus Summary Statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care, **Neurocritical care**, 2014
- SAATMAN et al., Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies, **Journal of Neurotrauma**, v. 25, p. 719-738, 2008
- STOCCHETTI N., MAAS A.I.R., Traumatic Intracranial Hypertension, **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 22, p. 2021-2030, 2014
- TABADDOR K., DANZIGER A., WISOFF H. S. Estimation of intracranial pressure by CT scan in closed head trauma. **Surg Neurol**; v. 18, p. 212-215, 1982.
- TALVING ET AL, Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study, **Journal of Neurosurgery**, p. 1-7, 2013
- TEASDALE G., JENNETT B., Assesment of coma and impaired consciousness, a practical scale, **The Lancet**, p. 81 – 83, 1974
- TOTH A. et al. Lateral ventricle volume asymmetry predicts midline shift in severe traumatic brain injury. **J Neurotrauma**; v. 32, p. 1307-1311, 2015.

WILKINSSON H.A. Intracranial pressure reserve testing. Initial clinical observations. **Arch Neurol**; v. 35, p. 661-667, 1978.

ZEILER F. A. et al., Impaired cerebral compensatory reserve is associated with admission imaging characteristics of diffuse insult in traumatic brain injury. **Acta Neurochir (Wien)**; v. 160, p. 2277-2287 2018.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da morfologia da onda da pressão intracraniana em doentes neurocríticos

Pesquisador: LEONARDO CHRISTIAAN WELLING

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14369119.9.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.591.159

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa:

Análise da morfologia da onda da pressão intracraniana em doentes neurocríticos. Trata-se de estudo analítico a ser realizado na UTI do Hospital Bom Jesus (HBJ) e na UTI do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais

(HURCG). A pesquisa terá início após a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa, e garantirá o sigilo da identidade de todos os participantes envolvidos na pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a curva da pressão intracraniana verificada por método não invasivo que utiliza um extensômetro elétrico de resistência com o objetivo de analisar a curva de pressão intracraniana em afecções neurológicas e sistêmicas em que possa haver alteração da complacência cerebral.

Objetivo Secundário:

Analisar as possíveis alterações na curva de complacência cerebral em situação de morte encefálica, TCE não cirúrgico, infecções do sistema nervoso central, encefalopatia séptica, AVC isquêmico e hemorrágico e em ocorrência de sedação.

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

Continuação do Parecer: 3.591.159

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser uma técnica não invasiva, não há riscos maiores nem potencial de dano.

Benefícios: Possível validação de método de medida da PIC de maneira não invasiva, levando a ampliação de acesso a esta forma de monitorização e reduzindo significativamente os riscos e os custos relacionados aos métodos invasivos, bem como acelerar a definição do diagnóstico, qualificar as decisões de conduta e o acompanhamento dos pacientes e reduzir a repetição desnecessária de procedimentos invasivos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atualmente, os métodos de monitoramento da pressão intracraniana (mPIC) comercializados são invasivos, com maior risco de complicações.

Assim, o monitoramento da PIC está indicado apenas em situações específicas. A inserção de um cateter intra-ventricular através de procedimento neurocirúrgico é considerada "padrão-ouro". Como alternativa aos métodos invasivos, pesquisadores brasileiros desenvolveram um método de monitoramento minimamente invasivo, composto por um extensômetro elétrico de resistência (sensor), do tipo strain gauge, subtipo foil (diafragma ou SR-4), capaz de captar as deformações ósseas decorrentes da variação da pressão intracraniana; e um sistema eletrônico de aquisição de dados com módulo analógico-digital conectado ao sensor por um fio elétrico no qual as informações são digitalizadas e enviadas ao computador para visualização e registro dos dados. Após isso, as informações transmitidas pelo módulo de aquisição podem ser armazenadas em um computador, e analisadas por meio de Software para processamento matemático. O objetivo deste trabalho, realizado em dois hospitais de Ponta Grossa/PR é validar este método não invasivo de medida da PIC e expandir sua análise para condições que causem alterações da PIC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo e de acordo com as normas 466/2012 e 510/2016

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG**



Continuação do Parecer: 3.591.159

Recomendações:

Enviar o relatório final ao término do projeto por Notificação via Plataforma Brasil para evitar pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1333857.pdf	10/08/2019 10:15:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleresponsaveis.pdf	10/08/2019 10:15:06	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpacientes.pdf	10/08/2019 10:14:54	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
Folha de Rosto	ugjm22.PDF	10/05/2019 10:20:19	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
Outros	autorizacaoHU.PDF	05/05/2019 21:22:40	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
Outros	autorizacao2.PDF	05/05/2019 21:03:06	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
Outros	autorizacao1.PDF	05/05/2019 21:02:49	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetok.doc	03/05/2019 00:30:14	LEONARDO CHRISTIAAN WELLING	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 3.591.159

PONTA GROSSA, 22 de Setembro de 2019

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br