Gustavo Cartaxo Patriota

Avaliação da autorregulação cerebral dinâmica através da reatividade cerebrovascular em suíno com volume expansivo por balão simulando aumento de hematoma intracerebral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade

Co-Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu

VERSÃO CORRIGIDA

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Patriota, Gustavo Cartaxo

Avaliação da autorregulação cerebral dinâmica através da reatividade cerebrovascular em suíno com volume expansivo por balão simulando aumento de hematoma intracerebral / Gustavo Cartaxo Patriota -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Almir Ferreira de Andrade.

Coorientador: Edson Bor-Seng Shu

Descritores: 1.Hemorragia intracerebral espontânea 2. Autorregulação cerebral
3.Reatividade cerebrovascular 4.Hipertensão intracraniana 5.Monitoração multimodal
6.Solução salina hipertônica 7.Neurocirurgia

USP/FM/DBD-208/17

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

A minha esposa Roberta, fonte de amizade, companheirismo e amor. Desejo estar ao seu lado e das nossas filhas (Valentina e Helena) todos os dias de minha vida.

Aos meus pais Ulisses e Elisabeth, pelo estímulo constante a busca pelo conhecimento e crescimento profissional, obrigado pela educação.

Aos meus irmãos Thiago e Marina, pela amizade e unidade familiar.

A minha inestimável sogra Isabel “Bebel”, pelo carinho acolhedor e amizade diária.

Ao meu sogro, Marcus, “In Memoriam”, pelo bom grado com que me concedeu a mão da Roberta e por sua alegria e espiritualidade contagiante.

Aos queridos amigos (Igor, Daniela, Renata e Wagner), meus novos irmãos.

Aos amigos da infância, da adolescência, da juventude, da idade adulta e os que estão por vir, vocês são tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade, orientador, pelo constante incentivo e imprescindível ajuda na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edson Bor Seng Shu, co-orientador, pela motivação e parceria na realização desta tese.

Ao Prof. Alessandro Belon, veterinário e pesquisador, pelo amor a profissão e companheirismo na realização desta tese, muito obrigado.

Ao Prof. Titular da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, *"IN MEMORIAN"*.

Ao Prof. Dr. José Pinhata Otoch responsável pela Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratório de Investigação Médica 26.

Ao Prof. Dr. Eberval Gadelha, pela valiosa colaboração na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Leandro Victor Venturine e ao Prof. Dr. Nelson Misumoto, pelas sugestões no desenvolvimento de modelos experimentais.

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva, pelo apoio constante e importantes sugestões.

Ao Prof. Dr. Marcos Augusto Stávale Joaquim pela participação indireta neste trabalho.

Aos médicos da Disciplina de Neurocirurgia do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, representados pelo Prof. Titular Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo apoio e parceria profissional.

Aos médicos neurocirurgiões da Paraíba, em especial aos do Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena, pela fraternidade e incentivo diário.

À secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, representada pela secretária Thais Figueira, pela logística na realização desta tese.

À empresa Raumedic[®], representada pelo Cláudio J. Silva, pela doação dos cateteres de monitoração da pressão intracraniana e pelo apoio à pesquisa.

Aos colaboradores do laboratório LIM 26, representada pela Junko Takano Osaka, a parceria de vocês foi fundamental.

Ao Departamento de estatística da Faculdade Federal da Paraíba, representada pelo Dr. Jozemar P. Santos, pela consultoria estatística realizada nesta tese.

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A LITERATURA	8
3.1 Anatomia e compartimentalização intracraniana	9
3.2 Doutrina de Monro e Kellie.....	11
3.3 Curva de elastância de Langfitt.....	13
3.4 Ondas patológicas intracranianas de Nils Lundberg.....	15
3.5 Componentes da onda de pulso da pressão intracraniana.....	20
3.6 Autorregulação cerebral.....	26
3.7 Índice de reatividade pressórica cerebrovascular.....	29
3.8 Autorregulação cerebral na hemorragia intracerebral espontânea	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 Análise estatística	34
4.2 Animais	35
4.3 Protocolo anestesia.....	36
4.4 Modelo experimental e algoritmo do experimento	43
4.5 Descarte dos animais.....	56
5. RESULTADOS.....	57
6. DISCUSSÃO	79
7. CONCLUSÃO	87
8. REFERÊNCIAS	89
ANEXO(S).....	97
Anexo 1 - Ficha do experimento	98
Anexo 2 - Protocolo de anestesia	99

Anexo 3 - Análise das gasometrias nos grupos segundo as fases	100
Anexo 4 - Gráficos com dados de pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão encefálica (PPE) e índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRX) dos experimentos na fase 4 e 5.....	103
Anexo 5 - Avaliação pupilar por grupos e fases	125
APÊNDICE(S).....	146
Apêndice 1 - Carta de Aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética.	147
Apêndice 2 - Carta de Autorização pela Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da FMUSP no LIM26	148
Apêndice 3 - Certificado de apresentação oral no XIV Symposium Internacional de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico, celebrado en el Hotel Alimara de Barcelona, del 16 al 20 de noviembre de 2010. Escolhido entre os três melhores trabalhos.	149
Apêndice 4 - Artigo sobre o Modelo experimental publicado previamente a tese na revista: Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria.....	150
Apêndice 5 - Resumo trabalho apresentado no 11º Simpósio Internacional da Sociedade de Neurotrauma em Budapeste, Hungria, 2014. Journal of Neurotrauma.	151
Apêndice 6 - Artigo sobre Autorregulação cerebral na hemorragia intracerebral espontânea, publicado previamente a tese na revista: European Medical Journal of Neurology.....	152

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

Dr.	doutor
et al.	e outros
Fig.	figura
f.	folha
Prof.	Professor

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
%	porcento
° C	grau Celcius
cm	centímetros
cmH ₂ O	centímetros de água
g	grama
µg	micrograma
Kg	kilograma

K ⁺	nível sérico do potássio
mg	miligrama
mm	milímetros
ml	mililitros
mmHg	milímetro de mercúrio
mEq.L ⁻¹	miliequivalente por litro
Na ⁺	nível sérico do sódio
°	graus
®	marca registrada

LISTA DE SIGLAS

E	experimento
ECGla	escala de coma de Glasgow
EtCO ₂	pressão final de dióxido de carbono expirado
Exper	experimento
F	fase
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSE	fluxo sanguíneo encefálico
FIO ₂	fração inspirada de oxigênio
h	hora
HIC	hipertensão intracraniana
HICE	hemorragia intracerebral espontânea
IV	intravenoso
LIM	laboratório de investigação médica
MMPs	matrix de metaloproteínases
Mx	índice de autorregulação baseado no doppler transcraniano
NaCl 0,9%	solução de cloreto de sódio a 0,9 %
NIH	National Institute of Health
PAM	pressão arterial média
PaCO ₂	pressão parcial arterial de gás carbônico
PaO ₂	pressão parcial arterial de oxigênio

PEEP	pressão positiva expiratória final
PET	positron emission tomography
PIC	pressão intracraniana
pH	potencial hidrogeniônico
PPE	pressão de perfusão encefálica
PRx	índice de reatividade pressórica cerebrovascular
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio
SPSS	statistical package for social sciences
SSH3%	solução salina hipertônica a 3 %
STICH	surgical trial for Intracerebral haemorrhage
VC	volume corrente
V _{FINAL}	volume final

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** (A) Compartimentalização intracraniana. (B) Herniação uncal sendo observado compressão do pedúnculo cerebral e do terceiro par intracraniano, nervo oculomotor 10
- Figura 2.** (A) Modelo experimental de bancada para demonstração da Doutrina Monro-Kellie. (B) Observa-se balão desinsuflado no espaço subdural sem deformidades cerebrais. (C) Observa-se balão insuflado no espaço subdural com deformidade cerebral 12
- Figura 3 -** Curva de elastância cerebral categorizada em momentos hemodinâmicos distintos 14
- Figura 4 -** Equipamento utilizado para monitoração da pressão intracraniana. Projetado e adaptado por Max Sievert, Stockholm. 16
- Figura 5 -** Ondas A são caracterizadas pela aparência em platô, recorrência de intervalo e variação de comprimento. Sua amplitude pode variar de 50 a 100 mmHg, com duração de 5 a 20 minutos. Estão relacionadas ao controle vasomotor da circulação cerebral, uma vasodilatação inicial e subsequente vasoconstricção causa alterações no leito cerebrovascular. Uma diminuição do sistema tampão da pressão intracraniana no crânio são condições necessárias para formação destas ondas. 17
- Figura 6 -** Ondas B são definidas como oscilação rítmicas ocorrendo regularmente 1 por minuto (frequência $\frac{1}{2}$ a 2 por minuto, amplitude até 50 mmHg). Não tem um mecanismo de origem definido. O interesse clínico destas ondas está relacionada a episódios de ventilação periódicos e outras alterações do tronco cerebral. Podem estar superpostas as ondas A..... 18
- Figura 7 -** Ondas C são definidas como oscilação rítmicas ocorrendo regularmente 6 por minuto (frequência 4 a 8 por minuto, amplitude até 20 mmHg). Estas ondas são observadas comumente na presença de ondas em platô e estágios avançados de hipertensão intracraniana. Pela sua frequência as ondas C são relacionadas às variações rítmicas da pressão arterial sistêmica, denominadas de ondas de Traube-Hering's ou Traube-Hering-Meyer's 19

Figura 8 -	Componentes da onda de pulso da pressão intracraniana expostos no domínio de tempo.....	21
Figura 9 -	Ondas de pulso da pressão intracraniana. Gráfico evidenciando piora da complacência intracraniana observada através da alteração na morfologia da onda.....	23
Figura 10 -	Índice de reserva compensatória RAP.	25
Figura 11 -	Curva de autorregulação cerebral associada a parâmetros de reatividade pressórica cerebrovascular e pressão intracraniana.	27
Figura 12 -	Curva de autorregulação cerebral, evidenciando os padrões de reatividade cerebrovascular otimizados.	28
Figura 13 -	Índice de reatividade pressórica cerebrovascular evidenciando em A um leito vascular não reativo e em B um leito vascular reativo.	30
Figura 14 -	Medicação pré-anestésica aplicada a suíno observando-se o relaxamento gradativo após a medicação	36
Figura 15 -	Cateterismo veia auricular. Em A, os técnicos de laboratório Cláudio Vidotti e Orival Santana Santos.....	37
Figura 16 -	Protocolo de anestesia realizado pelo veterinário anestesista Professor Alessandro Belon	38
Figura 17 -	Procedimento de intubação orotraqueal realizada pelo técnico laboratório Cláudio Vidotti	38
Figura 18 -	Ajuste ventilação mecânica realizada pelo veterinário anestesista Professor Alessandro Belon	39
Figura 19 -	Cateterismo da artéria femoral direita e esquerda para monitoração hemodinâmica e coleta de gasometria	40
Figura 20 -	Coleta de gasometrias de controle realizada pelo veterinário anestesista Professor Alessandro Belon	41
Figura 21 -	Cateterismo vesical realizado através de minilaparotomia.....	42
Figura 22 -	Colchão térmico utilizado para controle da temperatura	43
Figura 23 -	Visão superolateral esquerda do crânio suíno, demonstrando as suturas cranianas (metópica, coronal e sagital)	44

Figura 24 -	Visão superior crânio suíno, demonstrando a localização da incisão cutânea (A), a localização das trepanações cranianas (B) e o local de inserção dos cateteres (C) de Foley® e de pressão intracraniana.....	44
Figura 25 -	Cateteres utilizados nos experimentos com padronizações de tamanho, angulação e profundidade. Em A e B, cateter Foley® desensuflado e inflado. Em C, cateter de pressão intracraniana parenquimal PIC Raumedic ®	45
Figura 26 -	Incisão cutânea retilínea vértex craniano com exposição das suturas e suas relações com as trepanações ósseas (A). Em B, inserção cateteres intracranianos	45
Figura 27 -	Realização de uma craniectomia afim de exposição córtex superolateral e os pontos de inserção dos cateteres intracranianos. Em A com duramater preservada, em B sem duramater.....	46
Figura 28 -	Angulações cateteres intracranianos na substância branca subcortical frontal esquerda. Em A, cateter foley® com angulação lateral de 20 graus. Em B, cateter PIC com inserção retilínea	46
Figura 29 -	Fluxograma do experimento no grupo A	50
Figura 30 -	Fluxograma do experimento no grupo B	50
Figura 31 -	Fluxograma do experimento no grupo C	51
Figura 32 -	Avaliação pupilar realizada a cada 15 minutos a fim de monitorar a compressão terceiro par craniano. Acima, pupilas direita e esquerda isocóricas. Abaixo, pupilas direita e esquerda midriáticas e fixas	52
Figura 33 -	Metodologia para aquisição dos dados da pressão arterial média (PAM) e da pressão intracraniana (PIC), e obtenção do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx).....	53
Figura 34 -	Após sacrifício animal, o cérebro foi retirado do crânio a fim de ser pesado e avaliado. Acima, passo a passo da retirada do encéfalo com a retirada da abóbada craniana, das meninges, secção dos pares cranianos e por fim, `a secção medular na transição crânio cervical. Em A, B e C o técnico de laboratório Orival Santana Santos auxiliando o procedimento	54

Figura 35 -	Aferição do peso suíno macho de 3 meses de idade e do seu encéfalo. Em A, técnico laboratório Cláudio Vidotti mensurando o peso do suíno após medicação pré-anestésica. Em B, peso do encéfalo após o término do experimento	54
Figura 36 -	Corte coronal realizado em topografia de lesão cerebral no lobo frontal esquerdo a fim de afastar acréscimo de volume por sangramento cerebral	55
Figura 37 -	Secção coronal realizada em lobo frontal suíno ao término experimento, demonstrando alterações <i>saclike cavities</i> a microscopia óptica 100x (A). Em B, cérebro normal	55
Figura 38 -	Curva de pressão intracraniana nas Fases 4 e 5. Em A responsividade a SSH3%, em B não responsividade a SSH3%. Em C responsividade a cirurgia, em D não responsividade a cirurgia.....	71
Figura 39 -	Curva de tendência PRx nas Fases 4 e 5. Em A, curva de tendência sinusoidal. Em B, curva de tendência em platô	72

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 -	Variáveis morfométricas (peso suíno e peso encéfalo), hemodinâmica encefálica (PPE e PRx) e bioquímicas (Na ⁺ , K ⁺ , hematócrito, PaCO ₂ , PaO ₂ , temperatura esofágica °C) dos grupos A, B e C na fase F1	59
Tabela 2 -	Valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) e Pressão de Perfusão Encefálica (PPE) nas fases F1, F2, F3, F4 e F5 dos experimentos (EXPER) dos grupos A, B e C	62
Tabela 3 -	Comparação dos intervalos de valores do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) na fase 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) e fase 5 (cirurgia) relacionado ao resultado do tratamento nos grupos A, B e C	76
Tabela 4 -	Comparação dos padrões da curva de tendência do (PRx) na fase 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) e fase 5 (cirurgia) relacionado ao resultado do tratamento nos grupos A, B e C.....	77
Tabela 5 -	Concordância do PRx com as intervenções: Fase 4 (Salina 3%) x Fase 5 (Cirurgia)	78
Quadro 1 -	Comparação entre os modelos experimentais utilizados para o estudo da hemorragia intracerebral espontânea quanto a espécies utilizadas, localização da hemorragia intracerebral, variáveis estudadas, vantagens e desvantagens	5
Quadro 2 -	Interpretação ondas de pulso da pressão intracraniana.....	23
Quadro 3 -	Grupos, experimentos e fases. As fases tem duração de 1 h cada. F1 , fase de calibração multiparamétrica. F2 e F3 , fase de hipertensão intracraniana. F4 , fase de intervenção terapêutica com salina hipertônica. F5 , fase de intervenção terapêutica (cirurgia). Nas fases F4 e F5 , em vermelho os experimentos que não melhoraram após intervenção.	48
Quadro 4 -	Resumo dos trabalhos organizados por autor, ano, método e desfecho	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - PRx - fase 1, nos grupos A, B e C	60
Gráfico 2 - PPE - fase 1, nos grupos A, B e C	60
Gráfico 3 - PRx – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais A e B. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo B Fase 2) versus 2 h (Grupo A Fase 3).....	64
Gráfico 4 - PPE – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais A e B. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo B Fase 2) versus 2 h (Grupo A Fase 3).....	64
Gráfico 5 - PRx – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais B e C. Comparação volume expansivo de 7 ml durante 1 h (Grupo B Fase 3) versus 1 h (Grupo C Fase 2). O Grupo B provém de um volume expansivo de 4 ml que aumenta para 7 ml na Fase 3.....	66
Gráfico 6 - PPE – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais B e C. Comparação volume expansivo de 7 ml durante 1 h (Grupo B Fase 3) versus 1 h (Grupo C Fase 2). O Grupo B provém de um volume expansivo de 4 ml que aumenta para 7 ml na Fase 3.....	66
Gráfico 7 - PRx – fase 2, segundo os grupos experimentais A e C. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo A Fase 2) versus 7 ml durante 1 h (Grupo C Fase 2).....	68
Gráfico 8 - PPE – fase 2, segundo os grupos experimentais A e C. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo A Fase 2) versus 7 ml durante 1 h (Grupo C Fase 2).....	68
Gráfico 9 - PRx – fase 3, segundo os grupos experimentais A e C. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 2 h (Grupo A Fase 3) versus 7 ml durante 2 h (Grupo C Fase 3).....	70
Gráfico 10 - PPE – fase 3, segundo os grupos experimentais A e C. Comparação volume expansivo de 4 ml durante 2 h (Grupo A Fase 3) versus 7 ml durante 2 h (Grupo C Fase 3).....	70

RESUMO

Patriota GC. *Avaliação da autorregulação cerebral dinâmica através da reatividade cerebrovascular em suíno com volume expansivo por balão simulando aumento de hematoma intracerebral* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

INTRODUÇÃO: A autorregulação cerebral representa um dos mecanismos fisiopatológicos incertos na hemorragia intracerebral espontânea, cujo comprometimento pode influenciar no resultado prognóstico e terapêutico. O objetivo deste trabalho é avaliar a autorregulação cerebral dinâmica em modelo suíno de hemorragia intracerebral espontânea através do índice de reatividade pressórica cerebrovascular e determinar a eficácia das intervenções clínicas e cirúrgicas. **MÉTODOS:** Foram estudados 21 suínos híbridos machos com idade de 3 meses. O modelo experimental simulou o efeito expansivo de uma hemorragia intracerebral espontânea de grande volume quando comparado ao cérebro humano. Foram avaliados volumes de expansão diferentes, distribuídos em três grupos com sete suínos cada. O protocolo anestésico incluiu uma monitoração hemodinâmica invasiva associada a preservação da autorregulação cerebral. Os experimentos foram submetidos a monitoração neurológica multimodal e divididos em 5 fases. O índice de reatividade pressórica cerebrovascular estimou a autorregulação cerebral durante todas as fases, sendo as três primeiras sem intervenções terapêuticas e as duas últimas para avaliar a eficácia das intervenções salina hipertônica e cirurgia. **RESULTADOS:** Os grupos avaliados foram homogêneos e sem diferença estatística quanto ao comprometimento da autorregulação cerebral comparando os diferentes volumes e tempos de compressão durante as duas primeiras horas da expansão do volume intracraniano. O comprometimento do índice de reatividade pressórica cerebrovascular ocorreu em alguns experimentos influenciando nas fases de tratamento subsequentes, salina hipertônica e cirurgia. **CONCLUSÕES:** Volumes expansivos elevados podem comprometer a autorregulação cerebral dinâmica e apresentar desfecho terapêutico desfavorável. A intervenção clínica e cirúrgica tem benefício nos experimentos com preservação do índice de reatividade pressórica cerebrovascular.

Descritores: hemorragia intracerebral espontânea; autorregulação cerebral; reatividade cerebrovascular; hipertensão intracraniana; monitoração multimodal; solução salina hipertônica; neurocirurgia.

ABSTRACT

Patriota GC. *Evaluation of dynamic cerebral autoregulation through cerebrovascular reactivity in a swine model with expansive volume of a balloon simulating an increase of a intracerebral hematoma* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2017.

INTRODUCTION: Cerebral autoregulation represents one of the uncertain pathophysiological mechanisms in spontaneous intracerebral hemorrhage, whose impairment may influence prognostic and therapeutic outcome. The aim of this study was to evaluate the dynamic cerebral autoregulation in the swine model of spontaneous intracerebral hemorrhage through the cerebrovascular reactivity index and to determine the efficacy of clinical and surgical interventions. **METHODS:** Twenty-one male hybrid pigs aged 3 months were studied. The experimental model simulated the expansive effect of a large intracerebral hemorrhage when compared to the human brain. Different volumes were evaluated, distributed in three groups with seven pigs each. Each experiment was divided in five phases. The anesthetic protocol included invasive hemodynamic monitoring associated with the preservation of cerebral autoregulation. Multimodality monitoring was realised in all experiments. The cerebrovascular reactivity index estimated the cerebral autoregulation during all phases. The first three phases were without therapeutic interventions, and the last two phases were with therapeutic intervention of hypertonic saline solution and neurosurgery respectively. **RESULTS:** The evaluated groups were homogeneous and without statistical difference regarding the impairment of the cerebral autoregulation comparing different volumes and compression times during the first two hours of the intracranial volume expansion. **CONCLUSIONS:** Elevated expansive volumes may compromise dynamic cerebral autoregulation and have unfavorable therapeutic outcome. Clinical and surgical intervention had benefit in the experiments with preservation of cerebrovascular reactivity index.

Descriptors: spontaneous intracranial hemorrhage; cerebral autoregulation; cerebrovascular reactivity; intracranial hypertension; multimodal monitoring; hypertonic saline solution; neurosurgical procedures.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia intracerebral espontânea (HICE) representa importante causa de morbimortalidade no mundo, cujo diagnóstico e tratamento precoce podem modificar a história natural da doença ¹. Nas últimas décadas o conhecimento fisiopatológico avançou com a criação e a validação externa de modelos matemáticos para melhor avaliação e tratamento destes pacientes ^{2, 3, 4}. Dentre as variáveis que influenciam independentemente o prognóstico funcional, o volume do hematoma apresenta grande importância ⁵. Hematomas agudos com volume maior que 150 ml, reduzem a pressão de perfusão cerebral a zero e os pacientes morrem. Se o volume do hematoma for menor que 140 ml, a maioria dos pacientes sobreviverão ao “íctus” inicial ⁶. De acordo com o estudo internacional STICH há uma série de situações com pouca expectativa de um bom resultado, tais como: condição neurológica desfavorável, por exemplo, coma ou Escala de Coma de Glasgow (ECGla) < ou 5/15; Idade > 75 anos; hemorragia maciça com a destruição neuronal significativa (> 60 ml com ECGla < 8/15; > 85 ml ou diâmetro de 5,5 centímetros hematoma independente da ECGla); grande hemorragia no hemisfério dominante; gânglio basal (putaminal) ou hemorragia talâmica ⁷. O comprometimento da autorregulação cerebral representa um dos mecanismos importantes na fisiopatologia da hemorragia intracerebral espontânea, tanto do ponto de vista prognóstico, quanto terapêutico ⁸⁻¹¹. Portanto, entender, à beira do leito, a sua funcionalidade em pacientes com hemorragia intracerebral espontânea representa um avanço na terapia intensiva neurológica.

Os modelos experimentais na HICE têm focado nos mecanismos fisiopatológicos, bioquímicos e moleculares, mas também nas terapias farmacológicas, cirúrgicas e de reabilitação. Os dois métodos mais difundidos para desenvolver este modelo são a infusão intracerebral de sangue e a infusão de collagenase bacteriana. O método de expansão por

balão intracerebral foi utilizado em alguns estudos para análise de variáveis fisiopatológicas específicas.

A infusão de sangue autólogo foi utilizada em várias espécies de animais para o desenvolvimento de estudos experimentais: rato, coelho, gato, cachorro, porco e macaco. A Infusão de collagenase foi utilizada em ratos e porco. O modelo de expansão intracerebral de balão foi utilizado primariamente em ratos e depois em suínos. A região ganglionar basal tem sido escolhida para o desenvolvimento da HICE, especialmente em ratos. Em porcos, infusões sangue ou expansões de balão na substância branca frontal permitem o desenvolvimento de hematomas com volumes maiores. O volume do hematoma a ser reproduzido é outro fator limitante nos modelos experimentais, associado ao custo dos experimentos.

Kingman et al. desenvolveram um modelo experimental em ratos, em 1987, através da introdução cerebral de microbalão para determinar o efeito expansivo, a pressão intracraniana e o fluxo sanguíneo perilesional ¹².

Rosenberg et al. desenvolveram um modelo de injeção focal de collagenase com a indução de lesão na matrix extracelular ocasionando uma ruptura vascular e formação de uma hemorragia intracerebral. Este modelo foi desenvolvido primariamente em ratos, mas também foi aplicado em suínos. A relevância deste modelo está no estudo da matrix de metaloproteínases (MMPs) e sua contribuição na abertura da barreira hematoencefálica e formação do edema. Apresenta a vantagem de se assemelhar a ruptura espontânea que ocorre em humanos, porém a fonte do sangramento provém da ruptura de capilares e não de artérias. A desvantagem consiste na avaliação da resposta inflamatória exacerbada pela reação da collagenase ¹³.

Wagner et al. desenvolveram um modelo experimental em suínos, em 1996, para avaliação fisiopatológica e terapêutica (remoção coágulo) que serviu de base para o desenvolvimento do nosso modelo experimental. Neste modelo a formação do hematoma foi realizada gradualmente durante 10-15 minutos. Sua relevância clínica concerne no fato da localização lobar

ser tão comum quanto a ganglionar no humanos, hematomas lobares são frequentes em adultos jovens e a substância branca ser um importante fator de morbidade após a HICE, além de permitir a avaliação da intervenção neurocirúrgica, remoção do coágulo ¹⁴.

Quadro 1 - Comparação entre os modelos experimentais utilizados para o estudo da hemorragia intracerebral espontânea quanto a espécies utilizadas, localização da hemorragia intracerebral, variáveis estudadas, vantagens e desvantagens

Modelos Experimentais	Infusão Sangue Autólogo	Infusão Colagenase	Expansão Por Balão
Espécies	Rato, coelho, gato, cachorro, porco, macaco	Rato, porco	Rato, porco
Localização	Ganglionar basal Lobar	Ganglionar basal Cortical superficial	Lobar
Variáveis Avaliadas	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito expansivo - Hipertensão intracraniana - Alterações no fluxo sanguíneo encefálico e metabolismo - Edema cerebral - Barreira hematoencefálica - Avaliação da autorregulação cerebral. - Estudos de imagem e histopatológicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo das metaloproteinases - Efeitos de medicações em diferentes mecanismos moleculares de lesão - Estudos de imagem e histopatológicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito expansivo - Hipertensão intracraniana - Alterações no fluxo sanguíneo encefálico - Avaliação da autorregulação cerebral.
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Controle relativo do volume do hematoma (extravasamento ventricular, subdural, subaracnóideo, ou extrusão pelo orifício de trepanação óssea) - Avalia os efeitos relacionados a presença dos componentes do sangue no cérebro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reproduz um sangramento semelhante ao que ocorre em humanos - Não há extravasamento significativo de sangue no trajeto da agulha de infusão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Controle rigoroso do volume infundido e retirado. - Controle rigoroso da localização do balão.
Desvantagens	Não reproduz a ruptura arterial que ocorre em humanos.	Inadequado para avaliar resposta inflamatória	Não avalia os efeitos relacionados a presença dos componentes do sangue no cérebro.

Estes modelos apresentam vantagens e desvantagens no planejamento experimental fisiopatológico e terapêutico, necessitando serem desenvolvidos baseados no objetivo do estudo.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

- Avaliação da autorregulação cerebral dinâmica (PRx) em modelo suíno de hemorragia intracerebral espontânea.

SECUNDÁRIOS

- Analisar a eficácia da solução salina hipertônica a 3% no tratamento da hipertensão intracraniana.
- Avaliar a eficácia da intervenção cirúrgica no tratamento da hipertensão intracraniana.

3 CONSIDERAÇÕES SOBRE A LITERATURA

3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A LITERATURA

3.1 ANATOMIA E COMPARTIMENTALIZAÇÃO INTRACRANIANA

Em pacientes normais com fontanelas fechadas, os constituintes do sistema nervoso central, incluindo o cérebro, a medula espinhal, o sangue e o líquido cefalorraquidiano, estão compreendidos no crânio e canal vertebral. Em um adulto, o crânio apresenta em média um volume de 1.475 ml, incluindo 1.300 ml de encéfalo, 65 ml de líquido cefalorraquidiano e 110 ml de sangue ¹⁵. O crânio é dividido em fossas anterior, média e posterior. Septações da duramater são responsáveis pela compartimentalização intracraniana. A tenda do cerebelo separa o compartimento supratentorial (fossa anterior e média) do infratentorial (fossa posterior). A foice cerebral e cerebelar são responsáveis pela compartimentalização inter-hemisférica dos hemisférios cerebrais e cerebelares, respectivamente. Na presença de expansão intracranianas, o gradiente pressórico entre compartimentos gera o deslocamento de tecidos cerebrais (herniações). Exemplos: herniação uncal, herniação subfalcínea, herniação central transtentorial ascendente ou descendente do cerebelo.

Figura 1 - (A) Compartimentalização intracraniana. (B) Herniação uncal sendo observado compressão do pedúnculo cerebral e do terceiro par intracraniano, nervo oculomotor. **Fonte:** Próprio autor

3.2 DOCTRINA DE MONRO E KELLIE

A Doutrina de Monro e Kellie é um conjunto de princípios que servem de base para o entendimento da síndrome de hipertensão intracraniana. Estabelece que o encéfalo reside em um continente inelástico, o crânio, e que o volume intracraniano deve persistir constante. O aumento de um conteúdo deverá ser compensado pela diminuição do outro ou haverá aumento da pressão intracraniana.

Em sua forma original, a doutrina já apresentava imperfeições que foi gradativamente corrigida por outros autores.

Em 1783, Alexander Monro Hipótese relata que o volume do crânio e do seu conteúdo sanguíneo é constante. O cérebro encontra-se dentro de uma estrutura óssea (o crânio) que não pode se expandir; o conteúdo sanguíneo intracraniano é constante ou quase constante. Portanto saída de sangue venoso intracraniano dar-se pela entrada de sangue arterial intracraniano.

Em 1824, George Kellie de Leith adiciona o cérebro como o segundo constituinte da Doutrina de Monro e estabelece a Doutrina de Monro-Kellie. Relata que o cérebro encontra-se hermeticamente fechado e ocupa completamente uma caixa craniana que não pode ser expandida em adultos; o cérebro é pouco compressível; e que seja improvável que qualquer líquido possa ser retirado ou inserido na cavidade craniana sem que haja alterações simultâneas na pressão intracraniana.

Em 1828, John Abercrombie realizou testes em animais dando suporte as observações de Monro e Kellie.

Em 1846, George Burrows modifica a Doutrina de Monro-Kellie adicionando o líquido cefalorraquidiano como o terceiro constituinte.

Em 2012, Sérgio Mascarenhas contesta matematicamente a Doutrina de Monro-Kellie demonstrando um novo paradigma no estudo da neurofisiologia: o crânio é extensível. Relata que a hipótese de um crânio

inextensível após o fechamento das fontanelas não é verdadeiro; variações na pressão intracraniana ocasionam variações no volume craniano; a relação entre a deformidade craniana e a pressão intracraniana é linear, o que permite a monitorização minimamente invasiva da pressão intracraniana.¹⁶

Apesar de contestada desde seu surgimento, a Doutrina de Monro-Kellie apresenta princípios que facilitam o entendimento da hipertensão intracraniana. O avanço tecnológico permitirá adaptações pertinentes até que toda fisiopatologia da hipertensão intracraniana seja completamente entendida.

Figura 2 - (A) Modelo experimental de bancada para demonstração da Doutrina Monro-Kellie. (B) Observa-se balão desinsuflado no espaço subdural sem deformidades cerebrais. (C) Observa-se balão insuflado no espaço subdural com deformidade cerebral.
Fonte: Próprio autor

3.3 CURVA DE ELASTÂNCIA DE LANGFITT

A elastância cerebral é definida a partir do aumento da pressão intracraniana (PIC) por unidade de volume acrescentado ao compartimento intracraniano, e a complascência é o inverso da elastância e definida a partir do volume necessário para elevar a PIC em uma unidade. A curva de elastância cerebral também denominada Curva de Langfitt ^{6,17} expressa graficamente as alterações da pressão intracraniana a partir das variações de volume dentro deste compartimento. Define-se inicialmente uma fase de baixa elastância e alta complascência, e, a seguir, uma fase de alta elastância e baixa complascência quando as reservas compensatórias se esgotam. Pode ser categorizada didaticamente em momentos hemodinâmicos distintos:

Primeiro momento - O aumento do volume expansivo intracraniano é compensado pela saída de líquido cefalorraquidiano e de sangue. Não há aumento da pressão intracraniana.

Segundo momento - Esgotam-se os mecanismos de compensação e surgem episódios de elevação da pressão intracraniana.

Terceiro momento - Alteração do tônus cerebrovascular, evolução da cascata vasodilatadora com aumento do volume sanguíneo encefálico e elevação da pressão intracraniana. A pressão intracraniana apresenta uma elevação exponencial.

Quarto momento - Perda da autorregulação cerebral. A pressão intracraniana apresenta um comportamento semelhante a pressão arterial média.

Figura 3 - Curva de elastância cerebral categorizada em momentos hemodinâmicos distintos. **Fonte:** Próprio autor

3.4 ONDAS PATOLÓGICAS INTRACRANIANAS DE NILS LUNDBERG

O valor normal da pressão intracraniana em adultos é cerca de 1-10 mmHg (Nils Lundberg, 1960)¹⁸. Em decúbito dorsal, os valores da pressão intraventricular e lombar são iguais. Na posição ortostática, a pressão lombar pode atingir valores maiores, a depender da altura do paciente. Valores de pressão intracranianas acima de 20 mmHg estão associados a isquemias focais, e acima de 40 mmHg a isquemia global.

Numa análise de domínio de frequência (Nils Lundberg, 1960) divide as ondas de pressão intracraniana em três componentes: o primeiro e mais rápido componente é proveniente da onda de pulso cardíaca, o segundo componente está associado a respiração e o último componente é chamado de ondas lentas. Utilizando um filtro é possível retirar os efeitos cardíacos e respiratórios a fim de analisar exclusivamente as variações das ondas lentas. Estas ondas lentas são vasogênicas e geradas por sistemas de controle hemodinâmicos cerebrovasculares. Sua presença pode ou não estar associada a um processo patológico.

Desde os primórdios da neurocirurgia a punção ventricular tem sido utilizada com o propósito de reduzir a pressão intracraniana pela retirada de fluídos. Nils Lundberg, 1960, utilizou esta metodologia de punção ventricular para mensurar a pressão do fluído ventricular e avaliar a influência da variação desta pressão na função cerebral.

Figura 4 - Equipamento utilizado para monitoração da pressão intracraniana. Projetado e adaptado por Max Sievert, Stockholm. **Adaptado** Acta Psych Neurol Scand. 1960;36(Suppl 149):1-193

Observou que lesões intracranianas expansivas com hipertensão intracraniana apresentam uma larga variação de ondas rápidas numa curva de pressão fluído. Três tipos de ondas rápidas podem ser identificadas: A, B e C.

Figura 5 - Ondas A são caracterizadas pela aparência em platô, recorrência de intervalo e variação de comprimento. Sua amplitude pode variar de 50 a 100 mmHg, com duração de 5 a 20 minutos. Estão relacionadas ao controle vasomotor da circulação cerebral, uma vasodilatação inicial e subsequente vasoconstricção causa alterações no leito cerebrovascular. Uma diminuição do sistema tampão da pressão intracraniana no crânio são condições necessárias para formação destas ondas. **Adaptado** Acta Psych Neurol Scand. 1960;36(Suppl 149):1-193

Figura 6 - Ondas B são definidas como oscilação rítmicas ocorrendo regularmente 1 por minuto (frequência $\frac{1}{2}$ a 2 por minuto, amplitude até 50 mmHg). Não tem um mecanismo de origem definido. O interesse clínico destas ondas está relacionada a episódios de ventilação periódicos e outras alterações do tronco cerebral. Podem estar superpostas as ondas A.

Adaptado Acta Psych Neurol Scand. 1960;36(Suppl 149):1-193

Figura 7 - Ondas C são definidas como oscilação rítmicas ocorrendo regularmente 6 por minuto (frequência 4 a 8 por minuto, amplitude até 20 mmHg). Estas ondas são observadas comumente na presença de ondas em platô e estágios avançados de hipertensão intracraniana. Pela sua frequência as ondas C são relacionadas às variações rítmicas da pressão arterial sistêmica, denominadas de ondas de Traube-Hering's ou Traube-Hering-Meyer's. **Adaptado** Acta Psych Neurol Scand. 1960;36(Suppl 149):1-193

3.5 COMPONENTES DA ONDA DE PULSO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

A onda de pulso da pressão intracraniana inclui três componentes periódicos: o pulso cardíaco, as ondas respiratórias e as ondas vasogênicas lentas. Apesar de se sobrepor expressarem o valor da PIC média, através de uma análise espectral cada componente pode ser avaliado separadamente. A área sob a curva da onda de PIC apresenta três componentes com as suas características específicas de frequência: frequência cardíaca (50-180 bpm); frequência ventilatória (8-20 ciclos por minuto); frequência de ondas vasogênicas lentas (0,3-3 ciclos por minuto).¹⁹

A onda de pulso apresenta uma frequência fundamental equivalente a frequência cardíaca e alguns componentes harmônicos. A amplitude do componente fundamental é útil para avaliar vários índices que avaliam a dinâmica cerebroespinal. Uma análise em domínio tempo é uma alternativa para avaliar a onda pulso. Ela é utilizada para avaliar a amplitude pulso da PIC a cada batimento cardíaco. Desta forma a amplitude do componente fundamental é pouco influenciada pelas ondas respiratórias e as ondas vasogênicas lentas. Os componentes respiratórios estão relacionados a frequência respiratória (8-20 ciclos por minuto); e os componentes vasogênicos lentos a frequência de ondas vasogênicas lentas (0,3-3 ciclos por minuto, ou seja 20 segundos a 3 minutos).

Figura 8 - Componentes da onda de pulso da pressão intracraniana expostos no domínio de tempo. **Adaptado** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:813-821

Em uma análise grupo, o componente fundamental da onda de pulso da PIC se correlaciona com a PIC média (coeficiente de correlação 0,6 a 0,7). Em pacientes com hipertensão intracraniana refratária a amplitude do componente fundamental correlacionado com a PIC média mostra um ponto inflexão superior a partir do qual os mecanismos fisiológicos cerebrovasculares deterioram. Isto é frequentemente associado a diminuição do fluxo sanguíneo cortical. O valor da amplitude de pulso da PIC se correlaciona com o prognóstico assim como valor da PIC média. Também existe uma correlação positiva entre a amplitude do componente fundamental da onda de PIC com a reserva autoregulatória ($R = 0,4$; 300 pacientes), indicando que quanto maior a onda de pulso, menor é a reserva autorregulatória (avaliação através de doppler transcraniano). O componente vasogênico lento da onda de PIC diminui em pacientes apresentando hipertensão intracraniana refratária.

A morfologia da onda de pulso da pressão intracraniana apresenta três componentes^{20,21}:

- P1 (onda percussão) tem um pico acentuado e é bastante constante em amplitude. Reflete a ejeção de sangue do coração transmitida através do plexo coróide nos ventrículos cerebrais.
- P2 (onda *Tidal*) é muito mais variável em forma e amplitude, e termina no entalhe dicrótico. Reflete a complacência intracraniana. Reflete o compartimento venoso. $P_2=80\%$ de P_1 .
- P3 (onda dicrótica) é o componente que segue imediatamente o entalhe dicrótico. Reflete a oclusão da válvula aorta.

Após a onda dicrótica, a onda de pressão geralmente diminui para sua posição diastólica. Alterações na morfologia das ondas de pulso da pressão intracraniana também inferem a complacência cerebral, $P_2>P_1$ (complacência reduzida).

Figura 9 - Ondas de pulso da pressão intracraniana. Gráfico evidenciando piora da complacência intracraniana observada através da alteração na morfologia da onda. **Fonte:** Próprio autor

Quadro 2 - Interpretação ondas de pulso da pressão intracraniana

Ondas PIC	Interpretação
P ₁ -Onda Percussão	Reflete a ejeção de sangue do coração transmitida através do plexo coróide nos ventrículos cerebrais.
P ₂ -Onda <i>Tidal</i>	Reflete a complacência intracraniana. Reflete o compartimento venoso. $P_2=80\%$ de P_1 .
P ₃ -Onda Dicrotica	Reflete a oclusão da válvula aorta.

Legenda: PIC, pressão intracraniana.

A reserva compensatória da curva de elastância cerebral (Pressão / Volume) pode ser estimada através coeficiente de correlação linear (RAP) entre a amplitude do componente fundamental da onda de pulso da PIC e o valor da PIC média, com extração de dados no intervalo (6-10 segundos) e 40 mensurações consecutivas.

Um coeficiente RAP próximo a zero indica ausência de correlação entre o componente fundamental da onda de pulso da PIC e o valor da PIC média. Isto representa uma boa reserva compensatória quando os valores da PIC estão baixos, ou seja variações no volume produzem pouca ou nenhuma variação na pressão. Um coeficiente RAP próximo a +1 indica uma correlação entre o componente fundamental da onda de pulso da PIC e o valor da PIC média. Isto representa uma baixa reserva compensatória, ou seja variações no volume produzem variações na pressão. Caso haja mais aumento da PIC o componente fundamental da onda de pulso da PIC diminuirá porque a capacidade das arteríolas pré-capilares em dilatar estarão exauridas e ocorrerá colapso passivo, então o RAP tende a zero.

Figura 10 - Índice de reserva compensatória RAP. **Adaptado** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:813-21

3.6 AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL

Autorregulação cerebral é definida pela habilidade intrínseca da vasculatura cerebral em manter um fluxo sanguíneo cerebral constante (50ml/100g/min) mediante variações da pressão arterial média dentro dos limites 60 a 150 mmHg em indivíduos saudáveis.⁸ Estes limites não são precisos na prática clínica e representam pontos de inflexão em que a relação entre o gradiente de pressão e fluxo modificam-se significativamente. Acima ou abaixo dos limites da autorregulação, o fluxo sanguíneo encefálico (FSE) apresenta um comportamento de passividade em relação a pressão de perfusão encefálica (PPE), determinada pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC). Vários mecanismos foram atribuídos a autorregulação cerebral, sendo estes miogênicos, neurogênicos e metabólicos. Entretanto, estudos atuais sugerem a presença de mais de um mecanismo.²² Pacientes portadores de hipertensão arterial crônica deslocam os limites da autorregulação superiormente.²³

A autorregulação cerebral é formada por componentes rápidos e lentos, em termos de alterações na resistência cerebrovascular (RCV), em resposta as pressões de pulsatilidade e pressão de perfusão cerebral média respectivamente. Quantificar o fenômeno de autorregulação cerebral é um processo complexo por existirem variáveis fisiológicas que podem interferir no FSE diretamente ou através de um acoplamento metabólico. A autorregulação estática avalia a autorregulação cerebral mensurando as variações de FSE decorrentes de variações de PPE. Representa, portanto, os componentes lentos da autorregulação. A autorregulação dinâmica avalia os componentes rápidos da autorregulação e tende a ser comprometida precocemente em relação a autorregulação estática. Portanto, existem limitantes técnicos para cada metodologia adotada que necessitam de interpretações adequadas.

Figura 11 - Curva de autorregulação cerebral associada a parâmetros de reatividade cerebrovascular e pressão intracraniana. **Adaptado** Neurocrit Care. 2004;1(3):287-99

Figura 12 - Curva de autorregulação cerebral, evidenciando os padrões de reatividade cerebrovascular otimizados. **Adaptado** Neurocrit Care. 2004;1(3):287-99

3.7 ÍNDICE DE REATIVIDADE PRESSÓRICA CEREBROVASCULAR - PRX

O conceito sobre o índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) foi introduzido por Czosnyka e colaboradores em 1997 baseado no princípio de que em vigência de elevações da pressão arterial média (PAM) haveria uma vasoconstrição cerebral com redução do volume sanguíneo cerebral e consequentemente da pressão intracraniana. O índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) reflete indiretamente a autorregulação cerebral sendo utilizado para otimizar a pressão de perfusão encefálica (PPE). O PRx reflete o tônus da musculatura lisa das artérias e arteríolas cerebrais, às alterações da pressão transmural, fazendo parte de um fenômeno fisiológico mais elaborado denominado autorregulação. Lesões com efeito expansivo alteram a pressão de perfusão encefálica (PPE) podendo descompensar o mecanismo de autorregulação cerebral, responsável por manter um fluxo sanguíneo encefálico (FSE) adequado, 50ml/100g/minuto. Com a redução da PPE há como medida de compensação uma vasodilatação para manter o FSE. Porém, esta cascata vasodilatadora culmina com o aumento importante do volume sanguíneo cerebral e colapso vascular por aumento da hipertensão intracraniana.

O índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) consiste na aferição de 40 medidas (a cada 6-15 segundos) de valores de pressão arterial média e pressão intracraniana estabelecendo uma correlação de Pearson entre estas variáveis. Valores menores que -0,2 representam boa reatividade cerebrovascular, enquanto valores maiores que 0,2 refletem uma reatividade cerebrovascular comprometida.²⁴

Figura 13 - Índice de reatividade cerebrovascular evidenciando em A um leito vascular não reativo e em B um leito vascular reativo.
Adaptado Neurosurgery. 1997;41:11-7

3.8 AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL NA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÂNEA

Pacientes portadores de HICE de pequena e média dimensão apresentam autorregulação preservada, e portanto os valores arteriais pressóricos apenas exercem alterações diretas no fluxo sanguíneo encefálico quando ultrapassam o limite superior da autorregulação. Esta hipótese está em acordo com os estudos clínicos evidenciando que apenas pressões arteriais elevadas (> 190 mmHg) estão associadas a uma piora prognóstica após a HICE, e explica o motivo pelo qual a pressão arterial não está associada com o aumento nas dimensões destes hematomas (tamanho pequeno e médio). Vários métodos foram utilizados para estudar o fluxo sanguíneo encefálico na HICE, entre elas: TC-Xenônio, *single-photon emission computed tomography* (SPECT), *pósitron emission tomography* (PET). Baseado nestes estudos²⁵⁻³⁵, as variações do FSE na HICE são divididas em três fases:

HIBERNAÇÃO - Inicia-se dentro de 48 horas após o evento cerebrovascular hemorrágico, estabelecendo-se uma região de hipoperfusão predominantemente na periferia do hematoma. A extensão desta região de hipoperfusão é variável no hemisfério ipsilateral, podendo ocasionalmente acometer o hemisfério contralateral. Concomitantemente, ocorre uma redução no metabolismo cerebral associado há uma diminuição na oferta e consumo de oxigênio. Evidências preliminares sugerem que a redução do metabolismo é superior ao FSE. Esta primeira fase se caracteriza por uma associação de hipoperfusão e hipometabolismo não havendo portanto uma isquemia tecidual cerebral.

REPERFUSÃO - Inicia-se aproximadamente 48 horas após o evento cerebrovascular hemorrágico. O padrão de restabelecimento do FSE é heterogêneo, persistindo alterações regionais: regiões de hipoperfusão, regiões de melhora perfusional ou com hiperperfusão. A melhora perfusional é evidente em áreas inicialmente com hipoperfusão. Há uma recuperação da

atividade metabólica em regiões de hipometabolismo gradativamente a melhora do FSE, podendo a expansão do hematoma atrasar a melhora do FSE. A hiperperfusão é um fenômeno focal atribuído a acidose tecidual, inflamação e prejuízo da autorregulação em regiões de tecido neuronal intacto.

NORMALIZAÇÃO – Aproximadamente 14 dias após o evento hemorrágico cerebrovascular o FSE assume um padrão mais homogêneo com valores próximos ao normal. Esta fase é atribuída a resolução do hematoma e ao seu efeito expansivo. Outro fator que contribui para o reestabelecimento do FSE é a neovascularização na periferia do tecido cerebral gliótico. No centro do hematoma há um déficit do FSE correspondente a um tecido não viável.

Ainda não há estudos sobre o comportamento da autorregulação cerebral em hematomas com grandes dimensões. Uma hipótese é que estes hematomas poderiam prejudicar a autorregulação permitindo que valores da pressão arterial interferissem diretamente o FSE. Nesta situação, valores pressóricos acima do limite superior da autorregulação possibilitariam o aumento nas dimensões do hematoma.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (Protocolo de Pesquisa N°279/10). Foi desenvolvido na Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em aderência aos princípios do *National Institute of Health* (1985), *The American Physiological Society* (1995) e a Lei 11794 de 8 de Outubro de 2008 da Constituição Federal Brasileira para o cuidado, manipulação e utilização de animais de laboratório.

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software Excel® 2007 foi utilizado na construção de bases de dados para as variáveis PRx, PPE, PAM e PIC. As informações contidas nas bases de dados foram transferidas para o pacote estatístico SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 13.0 e, também, no software estatístico GrapfPad Prism® 6.0 para análise estatística dos dados. As variáveis estudadas foram mensuradas nos níveis das escalas: nominal, intervalar e das razões. Inicialmente, efetuou-se a codificação das variáveis pertinentes, e procedeu-se a consistência dos dados. A seguir, em relação às variáveis inerentes ao objeto de estudo, procedeu-se à análise estatística através da análise exploratória dos dados, correlação de Pearson para a variável PRx e estudos inferenciais através da ANOVA paramétrica de um fator (comparação das médias de 3 grupos independentes). Uso do teste de Qui-Quadrado para tabela de contingência 2 x 2 e da medida de Concordância Kappa. Foi adotado o nível de significância $\alpha=5\%$ ou 0,05. O software GrapfPad Prism® 6.0 foi usado na construção dos gráficos pertinentes para a ANOVA paramétrica.

4.2 ANIMAIS

Foram estudados 28 suínos com idade de 3 meses, machos, híbridos das raças Landrace, Duroc e Pietrain com peso corpóreo aproximado de 18 a 20Kg e provenientes de fazenda privada localizada em Suzano, Brasil. Os animais foram transportados para a Faculdade de Medicina de São Paulo no dia do experimento. Os sete primeiros suínos foram utilizados para desenvolver o modelo experimental.

4.3 PROTOCOLO ANESTESIA

Os suínos foram submetidos a 12 horas de jejum com livre acesso à água, até 1 hora antes do experimento. A técnica anestésica empregada em todos os animais constou da administração de Quetamina (Ketamin-S[®], Cristália) na dose de 5 mg/kg e Midazolan (Dormire[®], Cristália) na dose de 0,25 mg/kg, ambos colocados na mesma seringa e administrados pela via intramuscular, como medicação pré-anestésica.

Figura 14 - Medicação pré-anestésica aplicada a suíno observando-se o relaxamento gradativo após a medicação

Decorridos quinze minutos a veia marginal da orelha foi cateterizada com cateter vascular de calibre 20 ou 22 (BD Insytetm®). Uma vez estabelecido o acesso venoso, realizou-se a indução anestésica, que consistiu na aplicação de propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 5 mg/kg, receberam também um volume inicial de 20 ml/Kg de solução fisiológica (NaCl 0,9%) para compensar a perda volêmica relativa ao jejum.

Figura 15 - Cateterismo veia auricular. Em A, os técnicos de laboratório Cláudio Vidotti e Orival Santana Santos

Os animais foram intubados com sonda endotraqueal de diâmetro 6 (Portex®), sendo a manutenção anestésica feita com propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 3 mg/kg/h e a analgesia mantida com fentanil (Fentanest® - Cristália), por dose inicial de 5 µg/kg seguida de infusão contínua de 0,4 µg/kg/min por via intravenosa (IV).

ANIMAL	13						
Peso do Animal	20	Kg					
Horas de Jejum	10						
Horas de Cirurgia	8

FLUIDOTERAPIA	Horário	09:00 - 10:00	10:00 - 11:00	11:00 - 12:00	12:00 - 13:00	13:00 - 14:00	14:00 - 15:00
	(Rep. Total)	1ª hora	2ª hora	3ª hora	4ª hora	5ª hora	6ª hora
Hidratação (Reposição) (ml/h)	400	200	100	100	0	0	0
Hidratação (Manut.) (ml/h)		200	200	200	200	200	200
Hidratação total (ml/h)		400	300	300	200	200	200
	Total	400	700	1000	1200	1400	1600

Balanco Hídrico (por hora)		330	280	250	140	10	80
Urina Total		70	90	140	200	390	510
Urina (ml/h)		0	20	50	60	190	120

MEDICAÇÕES	ml	mg ou µg	mg/kg ou µg/kg	Conc.
Ketamina K	8	400	20	50 mg/ml
Xilazina	2	40	2	20 mg/ml
Propofol INICIAL	4	40	2	10 mg/ml
Prop Inf. Cont. (ml/h)	10	100	5	10 mg/ml
Fentanil INICIAL	2	100	5	50 µg/ml
Fentanil Inf. Cont. (ml/h de solução)*	40,8	340	17	50 µg/ml

*solução de Fentanil (2500µg/300ml)

Figura 16 - Protocolo de anestesia realizado pelo veterinário anestesiologista Professor Alessandro Belon

Figura 17 - Procedimento de intubação orotraqueal realizada pelo técnico laboratório Cláudio Vidotti

Após intubação endotraqueal os animais foram submetidos à ventilação mecânica controlada ciclada a volume (Ventilador Dixtal® 5010), com volume corrente (VC) de 10 ml/Kg, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 0,30 e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O. Os parâmetros ventilatórios foram ajustados para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg, a PaO₂ entre 100-150 mmHg e o pH entre 7,35-7,45. Para se avaliar a adequação da ventilação foram mensurados continuamente tanto a pressão final de dióxido de carbono expirado (EtCO₂), quanto a saturação periférica da hemoglobina por meio de oximetria de pulso (SpO₂).

Figura 18 - Ajuste ventilação mecânica realizada pelo veterinário anestesista Professor Alessandro Belon

A artéria femoral direita foi cateterizada para monitoração da pressão arterial média invasiva e a esquerda para coleta das amostras de gasometria. Foi realizada gasometria arterial com amostras (0,3 ml) no início do procedimento a fim de estabelecer os parâmetros ventilatórios e após intervenções para avaliar manutenção dos parâmetros fisiológicos. Ao total, foram realizadas 04 coletas de gasometria arterial durante o procedimento.

Figura 19 - Cateterismo da artéria femoral direita e esquerda para monitoração hemodinâmica e coleta de gasometria

Figura 20 - Coleta de gasometrias de controle realizada pelo veterinário anestesista Professor Alessandro Belon

Durante o experimento, os animais receberam fluidoterapia de suporte com solução fisiológica (NaCl 0,9%) de 5 ml/kg/hora. O cateterismo vesical por cistostomia foi realizado a fim de otimizar o balanço hídrico.

Figura 21 - Cateterismo vesical realizado através de minilaparotomia

Foi utilizada anestesia local prévia às incisões cutâneas com xylestesin[®] 2% (20 mg/ml) para reduzir a quantidade de anestesia geral no experimento. Os dados hemodinâmicos foram coletados através do Monitor multiparâmetros Dixtal[®] 2020. A temperatura central foi mantida entre 37-38 °C com a utilização de um colchão térmico e soluções de manutenção previamente aquecidas.

Figura 22 - Colchão térmico utilizado para controle da temperatura

4.4 MODELO EXPERIMENTAL E ALGORITMO DO EXPERIMENTO

Foi simulada uma hemorragia intracraniana espontânea (HICE) frontal esquerda através modificações do método descrito por Wagner KR¹⁴. Após a realização de uma incisão cutânea retilínea de 4 cm para expor a sutura metópica e coronária foi realizada trepanação óssea (3 mm diâmetro) localizada na sutura coronária 1cm lateral (à esquerda) à sutura metópica. Foi introduzido um cateter para monitoração da pressão intracraniana tecidual cerebral com 2 cm de profundidade (modelo Raumedic®, microsensor tipo microchip, Neurovent P) no lobo frontal. Uma trepanação óssea localizada 1 cm lateral (à esquerda) à sutura metópica e 1 cm anterior à sutura coronária com diâmetro de 3 mm permitiu a introdução de sonda vesical pediátrica 8 french com inclinação de 20 graus lateral e profundidade de 2 cm, com o intuito de atingir a substância branca subcortical frontal esquerda. Após indução anestésica, monitoração sistêmica e intracraniana, os suínos foram avaliados por pelo menos 1 hora a fim de estabilização dos parâmetros fisiológicos.

Figura 23 - Visão superolateral esquerda do crânio suíno, demonstrando as suturas cranianas (metópica, coronal e sagital)

Figura 24 - Visão superior crânio suíno, demonstrando a localização da incisão cutânea (A), a localização das trepanações cranianas (B) e o local de inserção dos cateteres (C) de Foley® e de pressão intracraniana

Figura 25 - Cateteres utilizados nos experimentos com padronizações de tamanho, angulação e profundidade. Em **A** e **B**, cateter Foley® desinsuflado e inflado. Em **C**, cateter de pressão intracraniana parenquimal PIC Raumedix®

Figura 26 - Incisão cutânea retilínea vértex craniano com exposição das suturas e suas relações com as trepanações ósseas (**A**). Em **B**, inserção cateteres intracranianos

Figura 27 - Realização de uma craniectomia a fim de exposição córtex superolateral e os pontos de inserção dos cateteres intracranianos. Em **A** com duramater preservada, em **B** sem duramater

Figura 28 - Angulações cateteres intracranianos na substância branca subcortical frontal esquerda. Em **A**, cateter foley® com angulação lateral de 20 graus. Em **B**, cateter PIC com inserção retilínea

Após a fase de estabilização, o balonete é preenchido gradualmente por uma solução de SF 0,9% infundida manualmente durante 15 minutos de forma padronizada. Ao final dos experimentos o volume do balonete foi avaliado.

O Experimento foi dividido aleatoriamente em três grupos (A, B e C) de sete suínos cada. Em média, o peso do encéfalo adulto do sexo masculino é 1.450 g^{15, 36}, e o dos suínos utilizados (3 meses idade; 18-20 Kg de peso corporal; machos) era 75 g, o que corresponde a 5,17% do peso cerebral humano. Assim, no grupo A foi realizada uma HICE com volume de 4 ml, equivalente a hemorragia de aproximadamente 77,37 ml em humano adulto. No grupo B, foi realizada uma HICE com volume inicial de 4 ml e após 1 hora acrescentado mais 3 ml simulando ressangramento e gerando volume final de 7 ml, equivalente a hemorragia de aproximadamente 135,39 ml em humano adulto. No grupo C foi realizada uma HICE com volume de 7 ml, equivalente a hemorragia de aproximadamente 135,39 ml em humano adulto. Os grupos A e C simularam HICE de grande volume (> 60 ml)⁵. O grupo B simulou HICE de grande volume que apresentou um episódio de ressangramento. **QUADRO 3**

Fases Grupos	F1	F2	F3	F4	F5
	GRUPO CONTROLE
A	E 09 E 14 E 17 E 20 E 22 E 24 E 27	4 ml	-	E 09 E 14 E 17 E 20 E 22 E 24 E 27	E 09 E 14 E 17 E 20 E 22 E 24 E 27
B	E 10 E 15 E 18 E 21 E 23 E 25 E 28	4ml	3ml	E 10 E 15 E 18 E 21 E 23 E 25 E 28	E 10 E 15 E 18 E 21 E 23 E 25 E 28
C	E 07 E 08 E 11 E 13 E 16 E 19 E 26	7ml	-	E 07 E 08 E 11 E 13 E 16 E 19 E 26	E 07 E 08 E 11 E 13 E 16 E 19 E 26

Quadro 3 - Grupos, experimentos e fases. As fases tem duração de 1 h cada. **F1**, fase de calibração multiparamétrica. **F2** e **F3**, fase de hipertensão intracraniana. **F4**, fase de intervenção terapêutica com salina hipertônica. **F5**, fase de intervenção terapêutica (cirurgia). Nas fases **F4** e **F5**, em vermelho os experimentos que não melhoraram após intervenção

Cada experimento teve a duração de 5 horas com avaliações em cinco fases (F):

- A primeira fase (F1) representa a monitoração da autorregulação cerebral na primeira hora após a calibração multiparamétrica.
- A segunda fase (F2) representa a monitoração da autorregulação cerebral na primeira hora após a indução da lesão cerebral.
- Nos grupos A e C, a terceira fase (F3) representa a monitoração da autorregulação cerebral na segunda hora após a indução da lesão cerebral. No grupo B, a terceira fase (F3) representa a monitoração da autorregulação cerebral no período de 1 hora após o acréscimo de 3 ml no balonete da sonda (simulando um ressangramento).
- A quarta fase (F4) representa a quarta hora de monitoração da autorregulação cerebral após a intervenção de solução salina hipertônica 3% (8 ml/Kg, tempo de infusão 10 minutos).
- A quinta fase (F5) representa a quinta hora de monitoração da autorregulação cerebral após a intervenção cirúrgica (desinsuflação do balonete com tempo menor a 01 minuto). **FIGURAS 29, 30 e 31.**

Figura 29 - Fluxograma do experimento no grupo A

Figura 30 - Fluxograma do experimento no grupo B

Figura 31 - Fluxograma do experimento no grupo C

A monitoração neurológica multiparâmetros fez-se por meio da avaliação do diâmetro e reatividade pupilar, pressão arterial média invasiva (PAM), pressão intracraniana parenquimal (PIC), pressão de perfusão encefálica (PPE), índice de vasoreatividade cerebrovascular (PR_x) e temperatura central ($^{\circ}C$). A pressão de perfusão cerebral foi avaliada indiretamente através da diferença entre a PAM e a PIC, ($PPE = PAM - PIC$). O índice de reatividade cerebrovascular (PR_x)²⁴ foi obtido pela aferição de 40 medidas (a cada 15 segundos) de valores da pressão arterial média e da pressão intracraniana (através de uma central monitorização da Dixtal®) estabelecendo uma correlação de Pearson entre estas variáveis. **FIGURAS 32 e 33.**

Figura 32 - Avaliação pupilar realizada a cada 15 minutos a fim de monitorar a compressão terceiro par craniano. Acima, pupilas direita e esquerda isocóricas. Abaixo, pupilas direita e esquerda midriáticas e fixas

Figura 33 - Metodologia para aquisição dos dados da pressão arterial média (PAM) e da pressão intracraniana (PIC), e obtenção do índice de reatividade cerebrovascular (PRx)

Após o término do experimento e sacrifício do animal, o encéfalo foi pesado em balança de alta precisão e foram realizados cortes a fim de afastar a possibilidade de acréscimos de volume, por sangramento cerebral, durante a indução da lesão expansiva. **FIGURAS 34 a 37.**

Figura 34 - Após sacrifício animal, o cérebro foi retirado do crânio a fim de ser pesado e avaliado. Acima, passo a passo da retirada do encéfalo com a retirada da abóbada craniana, das meninges, secção dos pares cranianos e por fim, a secção medular na transição crânio cervical. Em A, B e C o técnico de laboratório Orival Santana Santos auxiliando o procedimento

SUÍNOS 3 MESES 18-20 Kg

PESO ENCÉFALO 70-80 g

Figura 35 - Aferição do peso suíno macho de 3 meses de idade e do seu encéfalo. Em **A**, técnico laboratório Cláudio Vidotti mensurando o peso do suíno após medicação pré-anestésica. Em **B**, peso do encéfalo após o término do experimento

Figura 36 - Corte coronal realizado em topografia de lesão cerebral no lobo frontal esquerdo a fim de afastar acréscimo de volume por sangramento cerebral

Figura 37 - Secção coronal realizada em lobo frontal suíno ao término experimento, demonstrando alterações *saclike cavities* a microscopia óptica 100x (A). Em B, cérebro normal

4.5 DESCARTE DOS ANIMAIS

Ao término do experimento, os animais foram sacrificados com a administração de overdose de anestésico, propofol 20 mg/kg e fentanil 10 µg/kg, seguida de 40 ml de solução de cloreto de potássio a 19,1%, por via endovenosa.

Os suínos foram acondicionados em sacos plásticos branco leitosos, com o logotipo “Risco biológico”, identificados com etiquetas onde constam a origem e o conteúdo, assim como o responsável; colocados em um carro cuba com tampa para transporte até o “container” de coleta hospitalar destinada à incineração.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

Experimentos

Os animais dos três grupos pertenceram à mesma população quando avaliados pelas variáveis morfométricas (peso suíno e encéfalo), hemodinâmica encefálica (pressão de perfusão encefálica - PPE e índice de reatividade pressórica cerebrovascular - PRx) e metabólicas (sódio, potássio, pressão parcial arterial de gás carbônico - PaCO₂, pressão parcial de oxigênio-PaO₂, hematócrito e temperatura) na fase F1 (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Variáveis morfométricas (peso suíno e peso encéfalo), hemodinâmica encefálica (PPE e PRx) e bioquímicas (Na⁺, K⁺, hematócrito, PaCO₂, PaO₂, temperatura esofágica °C) dos grupos A, B e C na fase F1

Variáveis	Grupo A (4 ml)	Grupo B (4+3 ml)	Grupo C (7 ml)	P
Peso suíno (Kg)+	18,86 ± 1,93	18,24 ± 0,69	19,03 ± 0,99	p=0,514
Peso encéfalo (g)+	72,00 ± 4,73	74,17 ± 4,71	77,67 ± 9,50	p=0,411
PPE (mmHg)+	80,10 ± 15,86	79,67 ± 12,94	76,37 ± 11,99	p=0,857
PRx ⁺	0,015 ± 0,156	0,017 ± 0,079	-0,017 ± 0,106	p=0,838
Na ⁺ (mEq.L-1) ⁺	136,57 ± 2,23	134,57 ± 3,05	135,71 ± 3,68	p=0,482
K ⁺ (mEq.L-1) ⁺	4,01 ± 0,48	4,29 ± 0,24	3,97 ± 0,63	p=0,457
Hematócrito (%) ⁺	29,67 ± 2,32	30,11 ± 3,95	32,57 ± 4,11	p=0,283
PaCO ₂ (mmHg) ⁺	41,34 ± 2,84	40,21 ± 3,51	39,60 ± 4,03	p=0,646
PaO ₂ (mmHg) ⁺	160,57 ± 18,32	156,57 ± 23,21	158,29 ± 15,07	p=0,926
Temperatura (°C) ⁺	38,36 ± 0,54	38,17 ± 0,44	38,40 ± 0,91	p=0,790

Os valores da tabela são os valores médios e os desvios padrões dos respectivos grupos. ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05. ⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H₀: igualdade de variâncias.

A análise do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) entre os grupos A, B e C na Fase 1 (fase de monitoração) através de ANOVA paramétrica de uma classificação ou um fator apresentaram valores médios e desvios padrões do grupo A ($0,015 \pm 0,156$), grupo B ($0,017 \pm 0,079$) e grupo C ($-0,017 \pm 0,106$) e estimativa por intervalo para o PRx, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ forneceu para os grupos A: $\{-0,130 ; 0,159\}$, B: $\{-0,056 ; 0,089\}$ e C: $\{-0,115 ; 0,081\}$, respectivamente. Fornecendo um resultado não significativo (significância p-valor = $0,838 > 0,05$).

A análise da pressão de perfusão encefálica (PPE) entre os grupos A, B e C na Fase 1 (fase de monitoração) através de ANOVA paramétrica de uma classificação ou um fator apresentou valores médios e desvios padrões do grupo A ($80,10 \pm 15,86$), grupo B ($79,67 \pm 12,94$) e grupo C ($76,37 \pm 11,99$) e estimativa por intervalo para o PPE, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ forneceu para os grupos A: $\{65,44 ; 94,77\}$, B: $\{67,71 ; 91,63\}$ e C: $\{65,28 ; 87,46\}$, respectivamente. Fornecendo um resultado não significativo (significância p-valor = $0,857 > 0,05$). **GRÁFICOS 1 e 2.**

PRx – Índice de Reatividade Cerebrovascular

Gráfico 1 - PRx - fase 1, nos grupos A, B e C

PPE – Pressão de Perfusão Encefálica

Gráfico 2 - PPE - fase 1, nos grupos A, B e C

Na Tabela 2, os valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular e da pressão de perfusão encefálica conforme os experimentos e as fases. No grupo A, não houve comprometimento nos valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular ($PRx > 0,2$) nas fases 2 e 3. No grupo B, houve comprometimento nos valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular na fase 2 (experimentos 10 e 15) e na fase 3 (experimentos 10, 15, 21, 23, 25). No grupo C, houve comprometimento nos valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular na fase 2 (experimentos 7, 8, 13 e 16) e na fase 3 (experimentos 13, 16, 19 e 26).

Tabela 2 - Valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) e da pressão de perfusão encefálica (PPE) nas fases F1, F2, F3, F4 e F5 dos experimentos (EXPER) dos grupos A, B e C

GRUPO	EXPER	PRx (valores médios)					PPE (valores médios)				
		Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
A	E9	-0,057	0,140	-0,003	-0,090	0,167	98,763	87,458	81,133	92,117	96,246
A	E14	0,056	-0,103	0,008	-0,181	0,525	52,304	35,146	44,038	56,750	28,433
A	E17	-0,288	0,123	0,503	0,516	0,418	74,358	48,471	29,371	51,208	62,925
A	E20	0,063	0,092	-0,162	-0,169	-0,206	81,429	58,233	51,513	58,121	73,800
A	E22	0,102	0,031	0,111	-0,186	0,171	95,696	75,400	74,467	80,535	93,221
A	E24	0,018	-0,262	-0,192	-0,317	0,107	86,425	90,146	81,442	80,000	79,425
A	E27	0,210	0,185	-0,192	0,065	-0,196	71,738	50,225	42,325	70,983	82,571
B	E10	-0,104	0,346	0,492	0,502	0,273	95,508	47,419	54,054	9,533	38,483
B	E15	0,033	0,254	0,313	0,012	0,252	57,758	46,142	15,350	14,967	18,633
B	E18	-0,027	-0,040	-0,181	0,134	-0,009	88,838	74,921	61,771	86,496	93,104
B	E21	0,148	-0,252	0,297	-0,412	-0,589	77,599	61,192	69,317	99,317	132,146
B	E23	-0,022	0,157	0,206	-0,294	-0,168	83,188	76,017	57,296	71,242	90,146
B	E25	0,047	0,189	0,963	0,828	0,828	68,400	46,425	11,583	1,479	0,904
B	E28	0,041	0,061	0,013	-0,261	-0,361	86,396	80,400	82,950	114,838	103,838
C	E7	0,078	0,308	-0,190	0,013	0,071	83,008	70,821	65,892	72,838	74,225
C	E8	-0,101	0,323	0,188	-0,151	-0,062	84,625	54,979	72,554	70,642	87,029
C	E11	-0,090	-0,094	-0,176	-0,103	-0,071	65,771	51,563	62,954	64,579	72,842
C	E13	0,024	0,655	0,754	0,934	0,690	65,996	26,858	4,008	0,038	11,150
C	E16	-0,058	0,593	0,301	0,611	0,448	83,417	45,325	34,629	17,688	29,646
C	E19	0,158	0,086	0,206	-0,018	0,222	91,375	72,204	76,429	84,379	95,879
C	E26	-0,128	-0,155	0,490	0,315	-0,376	60,392	25,429	40,721	48,446	69,175

Em negrito, os valores de PR_x maiores 0,2 (comprometimento do índice de reatividade pressórica cerebrovascular).

Na avaliação da influência do volume e tempo no prejuízo do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) e da pressão de perfusão encefálica (PPE) nas fases 2 e 3 (hipertensão intracraniana sem intervenção) observamos:

O volume de 4 ml na fase 3 do grupo A (2 horas de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,011 \pm 0,246$) e PPE ($57,76 \pm 21,05$). O volume de 4 ml na fase 2 do grupo B (1 hora de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,102 \pm 0,200$) e PPE ($61,79 \pm 15,32$). A estimativa por intervalo para o PRx, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{-0,217 ; 0,238\}$ e B: $\{-0,083 ; 0,287\}$, respectivamente. A estimativa por intervalo para a PPE, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{38,29 ; 77,22\}$ e B: $\{47,62 ; 75,96\}$, respectivamente. O teste paramétrico t (comparação das médias de dois grupos independentes) foi aplicado para avaliação do PRx nas fase 3 do grupo A e fase 2 do grupo B, satisfeito a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,460 > 0,05$). O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação da PPE na fase 3 do grupo A e fase 2 do grupo B, satisfeito a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,689 > 0,05$). **GRÁFICOS 3 e 4.**

PRx – Índice de Reatividade Cerebrovascular

Gráfico 3 - PRx – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais A e B. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo B Fase 2) versus 2 h (Grupo A Fase 3)**

PPE – Pressão de Perfusão Encefálica

Gráfico 4 - PPE – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais A e B. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo B Fase 2) versus 2 h (Grupo A Fase 3)**

O volume de 7 ml na fase 3 do grupo B (1 hora de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,300 \pm 0,365$) e PPE ($50,33 \pm 26,90$). O volume de 7ml na fase 2 do grupo C (1 hora de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,245 \pm 0,316$) e PPE ($49,60 \pm 18,77$). A estimativa por intervalo para o PRx, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos B: $\{-0,037 ; 0,638\}$ e C: $\{-0,047 ; 0,5389\}$, respectivamente. A estimativa por intervalo para a PPE, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos B: $25,45 ; 75,21\}$ e C: $\{32,24 ; 66,96\}$, respectivamente. O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PRx nas fase 3 do grupo B e fase 2 do grupo C, satisfeito a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,768 > 0,05$). O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PPE nas fase 3 do grupo B e fase 2 do grupo C, satisfeito a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,954 > 0,05$). **GRÁFICOS 5 e 6.**

PRx – Índice de Reatividade Cerebrovascular

Gráfico 5 - PRx – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais B e C. **Comparação volume expansivo de 7 ml durante 1 h (Grupo B Fase 3) versus 1 h (Grupo C Fase 2).** O Grupo B provém de um volume expansivo de 4 ml que aumenta para 7 ml na Fase 3

PPE – Pressão de Perfusão Encefálica

Gráfico 6 - PPE – fases 3 e 2, segundo os grupos experimentais B e C. **Comparação volume expansivo de 7 ml durante 1 h (Grupo B Fase 3) versus 1 h (Grupo C Fase 2).** O Grupo B provém de um volume expansivo de 4 ml que aumenta para 7 ml na Fase 3

O volume de 4 ml na fase 2 do grupo A (1 hora de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,029 \pm 0,159$) e PPE ($63,58 \pm 21,05$). O volume de 7 ml na fase 2 do grupo C (1 hora de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,245 \pm 0,316$) e PPE ($49,60 \pm 18,77$). A estimativa por intervalo para o PRx, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{-0,118 ; 0,176\}$ e C: $\{-0,047 ; 0,538\}$, respectivamente. A estimativa por intervalo para a PPE, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{44,11 ; 83,05\}$ e C: $\{32,24 ; 66,96\}$, respectivamente. O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PRx nas fases 2 do grupo B e C, satisfeita a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor= $0,132 > 0,05$). O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PPE nas fase 2 do grupo B e C, satisfeita a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,214 > 0,05$). **GRÁFICOS 7 e 8.**

PRx – Índice de Reatividade Cerebrovascular

Gráfico 7 - PRx – fase 2, segundo os grupos experimentais A e C. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo A Fase 2) versus 7 ml durante 1 h (Grupo C Fase 2)**

PPE – Pressão de Perfusão Encefálica

Gráfico 8 - PPE – fase 2, segundo os grupos experimentais A e C. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 1 h (Grupo A Fase 2) versus 7 ml durante 1 h (Grupo C Fase 2)**

O volume de 4 ml na fase 3 do grupo A (2 horas de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,011 \pm 0,246$) e PPE ($57,76 \pm 21,05$). O volume de 7 ml na fase 3 do grupo C (2 horas de hipertensão intracraniana) apresentou valores médios e desvios padrões do PRx ($0,225 \pm 0,339$) e PPE ($51,03 \pm 26,01$). A estimativa por intervalo para o PRx, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{-0,217 ; 0,238\}$ e C: $\{-0,089 ; 0,538\}$, respectivamente. A estimativa por intervalo para a PPE, ou seja, intervalo de confiança ao nível de 95% de confiança para a verdadeira média μ , forneceu para os grupos A: $\{38,29 ; 77,22\}$ e C: $\{26,98 ; 75,08\}$, respectivamente. O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PRx nas fases 3 do grupo A e C, satisfeita a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor= $0,202 > 0,05$). O teste paramétrico t foi aplicado para avaliação do PPE nas fases 3 do grupo A e C, satisfeita a premissa de normalidade dos dados e igualdade de variâncias, fornecendo resultado não significativo (significância p-valor = $0,604 > 0,05$). **GRÁFICO 9 e 10.**

PRx – Índice de Reatividade Cerebrovascular

Gráfico 9 - PRx – fase 3, segundo os grupos experimentais A e C. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 2 h (Grupo A Fase 3) versus 7 ml durante 2 h (Grupo C Fase 3)**

PPE – Pressão de Perfusão Encefálica

Gráfico 10 - PPE – fase 3, segundo os grupos experimentais A e C. **Comparação volume expansivo de 4 ml durante 2 h (Grupo A Fase 3) versus 7 ml durante 2 h (Grupo C Fase 3)**

A avaliação qualitativa da pressão intracraniana (PIC) após a fase F4 e F5 foi categorizada em redução PIC e em não redução da PIC. Foi considerado redução da PIC após a utilização da SSH3% os experimentos onde houve diminuição da PIC em relação ao valor inicial da Fase 4 durante 60 minutos. Foi considerado redução da PIC após a cirurgia os experimentos onde na, fase 5, a PIC permaneceu menor que 20 mmHg durante 60 minutos após desinsuflar o balonete. **FIGURA 38**

Figura 38 - Curva de pressão intracraniana nas Fases 4 e 5. Em **A** responsividade a SSH3%, em **B** não responsividade a SSH3%. Em **C** responsividade a cirurgia, em **D** não responsividade a cirurgia.

A curva de tendência do PRx apresentou dois padrões nas fase 4 e 5: platô e sinusoidal. No padrão sinusoidal houve o benefício da intervenção, no padrão platô não houve benefício da intervenção. **FIGURA 39.**

Figura 39 - Curva de tendência PRx nas Fases 4 e 5. Em **A**, curva de tendência sinusoidal. Em **B**, curva de tendência em platô

A avaliação da influência da salina hipertônica e cirurgia na pressão intracraniana (PIC) nas fases 4 e 5 respectivamente (anexos), observamos:

GRUPO A:

- FASE 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) apenas o experimento 17 apresentou valores médios do PRx > 0,2 (0,516) não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, apenas o experimento 17 apresentou o padrão platô, não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC com a solução salina em relação ao valor inicial durante 60 minutos.

- FASE 5 (cirurgia), observamos que apresentaram valores médios do PRx > 0,2 os experimentos 14 (0,525) e 17 (0,417) não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, os experimentos 14 e 17 apresentaram o padrão platô não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos.

GRUPO B:

- FASE 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) os experimentos 10 (0,502) e 25 (0,828) apresentaram valores médios do PRx > 0,2 não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, os experimentos 10 e 25 apresentaram o padrão platô, não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC com a solução salina em relação ao valor inicial durante 60 minutos.

- NA FASE 5 (cirurgia), observamos que apresentaram valores médios do PRx > 0,2 os experimentos 10 (0,273) e 25 (0,828) não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, os experimentos 10 e 25 apresentaram o padrão em platô não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos, exceto o experimento 15 (0,25) que apresentou valor médio do PRx na fase 5 > 0,2 e curva de tendência do PRx padrão sinusoidal apresentou redução da PIC.

GRUPO C:

- FASE 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) o experimento 13 (0,934) e 26 (0,315) apresentaram valores médios do PRx > 0,2 não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, os experimentos 13 e 26 apresentaram o padrão platô, não havendo redução da pressão intracraniana em relação ao valor inicial durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC com a solução salina em relação ao valor inicial durante 60 minutos. O experimento 16 (0,611) que apresentou valor médio do PRx na fase 4 > 0,2 e uma curva de tendência do PRx padrão sinusoidal havendo redução da PIC em relação ao valor inicial durante 60 minutos.

- FASE 5 (cirurgia), observamos que apresentaram valores médios do PRx > 0,2 os experimentos 13 (0,690) e 16 (0,448) não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Em relação a curva de tendência do PRx, os experimentos 13 e 16 apresentaram o padrão em platô não havendo redução da pressão intracraniana para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. Os demais experimentos apresentaram redução da PIC para valores menores que 20 mmHg durante 60 minutos. O experimento 19 (0,222) que apresentou valor médio do PRx na fase 5 > 0,2 e curva de tendência PRx padrão sinusoidal apresentou redução da PIC.

Tabela 3 - Comparação dos intervalos de valores do índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) na fase 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) e fase 5 (cirurgia) relacionado ao resultado do tratamento nos grupos A, B e C

Grupo A	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx ≤ -0,2	E24	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E9,E14,E20,E22,E27	-
PRx > 0,2	-	E17
Fase 5 - Cirurgia		
PRx ≤ -0,2	E20	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E9,E22,E24,E27	-
PRx > 0,2	-	E14, E17
Grupo B	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx ≤ -0,2	E21, E23, E28	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E15, E18	-
PRx > 0,2	-	E10, E25
Fase 5 - Cirurgia		
PRx ≤ -0,2	E21, E28	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E18, E23	-
PRx > 0,2	E15	E10, E25
Grupo C	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx ≤ -0,2	-	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E7,E8,E11,E19	-
PRx > 0,2	E16	E13, E26
Fase 5 - Cirurgia		
PRx ≤ -0,2	E26	-
-0,2 < PRx ≤ 0,2	E7, E8, E11	-
PRx > 0,2	E19	E13, E16

Tabela 4 - Comparação dos padrões da curva de tendência do (PRx) na fase 4 (tratamento clínico com solução salina hipertônica 3% - SSH3%) e fase 5 (cirurgia) relacionado ao resultado do tratamento nos grupos A, B e C

Grupo A	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx Sinusoidal	E9,E14,E20,E22,E24,E27	-
PRx Platô	-	E17
Fase 5 - Cirurgia		
PRx Sinusoidal	E9,E20,E22,E24,E27	-
PRx Platô	-	E14, E17
Grupo B	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx Sinusoidal	E15,E18, E21, E23, E28	-
PRx Platô	-	E10, E25
Fase 5 - Cirurgia		
PRx Sinusoidal	E15 ,E18, E21, E23, E28	-
PRx Platô	-	E10, E25
Grupo C	Redução da PIC	Não redução da PIC
Fase 4 - SSH 3%		
PRx Sinusoidal	E7, E8, E11, E16 , E19	-
PRx Platô	-	E13, E26
Fase 5 - Cirurgia		
PRx Sinusoidal	E7, E8, E11, E16, E19	-
PRx Platô	-	E13, E26

Tabela 5 - Concordância do PRx com as intervenções: Fase 4 (Salina 3%) x Fase 5 (Cirurgia)

Fase 4 –Salina3%	Total		Fase 5 - Cirurgia				Teste de χ^2 (+) Sig. p-valor
			Redução da PIC		Não redução da PIC		
	n	%	n	%	N	%	
Redução da PIC	16	76,2	14	93,3	2	33,3	p=0,011
Não redução da PIC	5	23,8	1	6,7	4	66,7	
Total	21	100	15	100	6	100	

(+) Teste Exato de Fisher (3 células apresentam freq. esperada < 5), resultado significativo, p-valor = 0,011 < 0,05 Medida de Concordância Kappa: K = 0,632, indicando resultado significativo, p-valor = 0,004 < 0,05

A concordância do índice de reatividade pressórica cerebrovascular em relação as intervenções salina 3% (Fase 4) e cirurgia (Fase 5) evidenciou que houve uma medida de concordância Kappa 0,632 (substancial), indicando um resultado significativo, p = 0,004.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O modelo experimental desenvolvido avaliou o efeito de uma lesão cerebral expansiva com progressão em minutos cuja fisiopatologia se assemelha a de uma hemorragia intracerebral espontânea. O modelo apresentou grupos homogêneos o que permitiu a análise dos grupos entre si. Diferentemente dos estudos na literatura, foram avaliados hematomas intracerebrais espontâneos com grandes volumes⁵ e avaliado a repercussão do ressangramento sobre o índice de reatividade pressórica cerebrovascular.

Observou-se pelos resultados que volumes expansivos do grupo A ($V_{FINAL} = 4$ ml), do grupo B e C ($V_{FINAL} = 7$ ml) podem interferir nos valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular nas primeiras duas horas de hipertensão intracraniana sem intervenção (Fase 2 e 3).

A avaliação comparativa da influência das diferentes lesões expansivas com grandes volumes e do fator tempo sobre o índice de reatividade pressórica cerebrovascular não foi estatisticamente significativa entre os grupos estudados nas diversas combinações realizadas nestas duas horas de hipertensão intracraniana sem intervenção (Fase 2 e 3). Na fase de hipertensão intracraniana com intervenção, Fase 4 (salina hipertônica 3%) e Fase 5 (cirurgia), houve melhora após intervenção naqueles experimentos cujos valores médios do PRx apresentavam-se menor que 0,2 e cuja curva de tendência do PRx foi padrão sinusoidal.

Particularidades ocorreram nos experimentos (E15 Fase 5; E16 Fase 4 e E19 Fase 5), onde apesar valor médio do PRx $> 0,2$ houve uma curva de tendência do PRx padrão sinusoidal e o benefício da intervenção. Este fato, corrobora o fenômeno da autorregulação cerebral ser um mecanismo fisiológico mais elaborado que o índice de reatividade pressórica cerebrovascular. A avaliação do índice de reatividade pressórica

cerebrovascular (PRx) através de seus valores médios e através de sua curva de tendência minimiza erros de interpretação.

Outro resultado importante deste trabalho que traz à tona o papel da autorregulação cerebral como variável para avaliar o benefício das intervenções é a correlação Kappa entre a solução salina hipertônica (Fase 4) e a cirurgia (Fase 5). Com este resultado podemos inferir que pacientes que apresentam comprometimento nos valores médios do índice de reatividade pressórica cerebrovascular e não apresentarem benefício com a solução salina hipertônica, não apresentarão benefício (concordância substancial kappa) com a cirurgia.

A autorregulação cerebral é formada por componentes rápidos e lentos, em termos de alterações na resistência cerebrovascular (RCV), em resposta as pressões de pulsatilidade e pressão de perfusão encefálica (PPE), respectivamente. Quantificar o fenômeno de autorregulação cerebral é um processo complexo por existirem variáveis fisiológicas que podem interferir no fluxo sanguíneo encefálico (FSE) diretamente ou através de um acoplamento metabólico. A autorregulação estática mensura as variações do FSE decorrentes de variações de PPE. Representa, portanto, os componentes lentos da autorregulação. A autorregulação dinâmica avalia os componentes rápidos da autorregulação e tende a ser comprometida precocemente em relação a autorregulação estática^{24, 37, 38, 39, 40, 41, 42}. Estudos que analisam a autorregulação cerebral em pacientes portadores de hemorragia intracerebral espontânea são escassos e utilizam metodologias diferentes (estáticas ou dinâmicas):

Czosnyka et al., em 1997, desenvolveram o conceito de índice de reatividade pressórica cerebrovascular (PRx) baseado no princípio de que em vigência de elevações da pressão arterial média (PAM) haveria vasoconstrição cerebral com redução do volume sanguíneo cerebral e consequentemente da pressão intracraniana. O índice de reatividade pressórica cerebral (PRx) reflete indiretamente a autorregulação cerebral sendo utilizado para otimizar a pressão de perfusão encefálica (PPE). O PRx

reflete o tônus da musculatura lisa das artérias e arteríolas cerebrais, as alterações da pressão transmural, fazendo parte de um fenômeno mais elaborado denominado autorregulação cerebral. Lesões com efeito expansivo alteram a pressão de perfusão encefálica (PPE) podendo descompensar o mecanismo de autorregulação cerebral, responsável por manter fluxo sanguíneo encefálico (FSE) adequado. Com a redução da PPE há como medida de compensação vasodilatação para manter o FSE. Porém, esta cascata vasodilatadora culmina com o aumento importante do volume sanguíneo encefálico e colapso vascular por aumento da hipertensão craniana. O índice de reatividade cerebrovascular (PRx) consiste na aferição de 40 medidas (a cada 5-15 segundos) de valores de pressão arterial média e pressão intracraniana estabelecendo uma correlação de Pearson entre estas variáveis. Valores menores que -0,2 representam boa reatividade cerebrovascular, enquanto valores maiores que 0,2 refletem uma reatividade cerebrovascular comprometida. A presença de uma correlação positiva entre a PAM e a PIC significa acometimento da reatividade cerebrovascular. Quando a variação dos valores entre a PAM e PIC são independentes, a reatividade cerebrovascular está adequada, havendo, assim, melhor prognóstico funcional ²⁴.

Zazulia et al., em 2001, estudando a autorregulação cerebral em 19 pacientes através de *PET*, observaram que pacientes com hematomas intracerebrais pequenos e médios (1 - 45 ml) avaliados nas primeiras horas após o ictus neurológico (6 - 22 h) apresentavam autorregulação cerebral preservada na região peri-hematoma ³⁴.

Diedler et al., em 2009, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica em 20 pacientes com hemorragia intracerebral espontânea por meio do índice de reatividade cerebrovascular (PRx), observaram o comprometimento da autorregulação cerebral dinâmica e justificaram o mesmo devido às flutuações da pressão de perfusão cerebral ⁴³.

Diedler et al., em 2010, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica em 5 pacientes com hemorragia intracerebral em gânglios da base,

observaram que a região perilesional apresentava comprometimento regional da autorregulação (ORx, correlação entre $P_{br}O_2$ e a pressão de perfusão cerebral) enquanto o comprometimento global da autorregulação (PRx, correlação entre a pressão intracraniana e a pressão arterial média) apenas ocorreu em 1 paciente. Apesar de poucos casos, foi aventada a hipótese que o PRx representa a reatividade cerebrovascular global (macrovasculatura), não sendo capaz de avaliar a reatividade cerebrovascular local (microvasculatura) localizada na região perilesional ⁴⁴.

Reinhard et al., em 2010, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (doppler) em 26 pacientes com hemorragia intracerebral espontânea, observaram que a autorregulação cerebral encontra-se preservada inicialmente, porém a piora ipsilateral ao hematoma pode ocorrer secundariamente (entre o 3 e 5 dias pós ictus neurológico) estando associada a quadro clínico grave, hemorragia intraventricular, baixa pressão de perfusão cerebral e mau prognóstico funcional ⁴⁵.

Nakagawa et al., em 2011, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (doppler) em 21 pacientes (< 72 h) com hemorragia intracerebral espontânea, verificaram que estes pacientes apresentavam elevados ganhos em uma ampla variação de frequência comparado ao grupo controle. Estes achados sugerem que a autorregulação cerebral dinâmica pode estar prejudicada precocemente nestes pacientes ⁴⁶.

Santos et al., em 2011, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (PRx) em 18 pacientes com hemorragia intracerebral não traumática, observaram que a análise do PRx com baixa amostragem L-PRx (1 Hz) se correlaciona com o prognóstico tão bem quanto o PRx ⁴⁷.

Santos et al., em 2012, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (PRx) em modelo experimental de hemorragia intracerebral espontânea em 17 suínos, evidenciaram que valores de PRx > 0,2 se correlacionam com as alterações na microdiálise durante eventos de hipóxia ⁴⁸.

Andrade et al., em 2013, descreveram um novo modelo experimental em suíno com hipertensão intracraniana (HIC) simulando um hematoma

intracerebral expansivo. Sob anestesia, a HIC foi simulada através da insuflação de um balão. As variáveis da HIC foram analisadas através da monitoração da pressão intracraniana (PIC) parenquimal, epidural, oximetria cerebral, e doppler transcraniano. A PIC epidural evidenciou elevação mais lenta em comparação a PIC parenquimal. Observou-se correlação entre PIC e oximetria cerebral. O modelo descrito mostrou-se útil para compreender algumas das características fisiopatológicas da HIC aguda ⁴⁹.

Oeinck et al., em 2013, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (Doppler) em 26 pacientes com hemorragia intracerebral espontânea nos dias 1, 3 e 5 pós-ictus neurológico, observaram que a autorregulação cerebral encontra-se, em geral, preservada, porém o seu comprometimento encontra-se associado a grandes volumes de hematomas, hipotensão arterial e mau prognóstico funcional ⁵⁰.

Diedler et al., em 2014, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (PRx) em 38 pacientes com hemorragia intracerebral espontânea, numa análise retrospectiva, observaram prejuízo no PRx em 47% dos pacientes, concluindo que o tempo de comprometimento da autorregulação e o volume do hematoma são fatores independentes de prognóstico em 3 meses ⁵¹.

Schmidt et al., em 2015, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (PRx e Mx) em pacientes vítimas de TCE grave e patologias cerebrovasculares, evidenciaram a correlação com o prognóstico funcional em 3 meses ⁵².

Patriota et al., em 2015, avaliando a autorregulação cerebral dinâmica (PRx) em um caso de hemorragia intracerebral espontânea, evidenciaram o comportamento dinâmico da autorregulação cerebral ressaltando a importância desta metodologia no contexto da monitorização multimodal ⁵³.

Valores do PRx variam de -1 a +1, dado que são coeficientes de correlação. Valores positivos inferem um leito vascular não reativo, pois demonstram que o aumento da pressão arterial média resulta em aumento da pressão intracraniana. Valores negativos inferem um leito vascular reativo, sendo o comportamento da pressão arterial média independente da pressão intracraniana. Enquanto o significado fisiológico dos valores extremos do PRx tem evidência própria, o valor intermediário que discrimina um leito vascular reativo para não reativo ainda não está bem estabelecido. Valores intermediários de 0 a 0,25 foram avaliados na literatura sendo este último valor obtido através de regressão logística.^{54,55} Optamos neste trabalho por manter o valor intermediário do estudo original para análise comparativa.⁵⁶

Este modelo experimental apresenta as limitações de não representar exatamente uma situação clínica de HICE, apresentar pela idade do suíno uma imaturidade do sistema vascular encefálico. Destaca-se também a limitação da autorregulação cerebral dinâmica, através do índice de reatividade pressórico cerebrovascular, representar apenas o controle miogênico da autorregulação cerebral. Entretanto, trata-se de um estudo experimental controlado com lesões cerebrais de elevados e diferentes volumes, permitindo a avaliação de episódios de hipertensão intracraniana, de prejuízo da autorregulação dinâmica e benefício de intervenções clínicas e cirúrgicas.

O presente estudo avalia a índice de reatividade pressórico cerebrovascular em modelo experimental de HICE de grandes volumes, acrescentando a literatura médica a possibilidade de prejuízo da autorregulação cerebral dinâmica e o não benefício das intervenções clínicas e cirúrgicas.

Quadro 4 - Resumo dos trabalhos organizados por autor, ano, método e desfecho

Autor/Ano	Método	Desfecho
Zazulia A.R. et al/ 2001	PET; N°19; HICE pequeno, médio	AR preservada (6-22h)
Diedler J. et al/ 2009	PRx; N° 20; HICE pequeno, médio, grande	AR comprometida (Variações PPC)
Diedler J. et al/ 2010	PRx, ORx; N° 5; HICE pequeno, médio, grande	AR comprometido Macrovasculatura (PRx) 01 AR comprometido Microvasculatura (ORx) 05
Reinhard M. et al/ 2010	Doppler; N°26; HICE pequeno, médio	AR preservada inicialmente
Nakagawa K. et al/2011	Doppler; N°21; HICE pequeno, médio, grande	AR comprometida inicialmente
Santos E. et al/ 2011	L-PRx, N°18; HICE pequeno, médio, grande	L-PRx (1 Hz) semelhante ao PRx na correlação prognóstica
Santos E. et al/ 2012	PRx, N° 17; Modelo experimental Suíno	PRx > 0,2 se correlaciona com a microdiálise
Andrade AF et al/ 2013	PIC, oximetria cerebral e doppler; Modelo experimental HICE	Correlação entre os valores da pressão intracraniana e oximetria cerebral
Oeinck M et al/ 2013	Doppler; N° 26; HICE pequeno, médio	AR preservada inicialmente; piora com aumento volume hematoma e hipotensão arterial.
Diedler J et al/ 2014	PRx; N° 38; HICE	PRx comprometido em 47%; Tempo de comprometimento AR se correlaciona ao prognóstico
Schmidt B et al/2015	PRx; Mx; TCE (N°20) e cerebrovascular (N°21)	AR dinâmica se correlaciona ao prognóstico
Patriota GC et al/2015	PRx; HICE grande	AR dinâmica comprometida

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Experimentos simulando hemorragia intracerebral espontânea de grande volume podem apresentar comprometimento do índice de reatividade pressórica cerebrovascular nas primeiras duas horas do íctus neurológico.

A intervenção clínica (SSH 3%) tem benefício nos experimentos com preservação do índice de reatividade pressórica cerebrovascular ($PRx < 0.2$ e curva de tendência PRx padrão sinusoidal).

A intervenção cirúrgica (desinsuflar balão) tem benefício nos experimentos com preservação do índice de reatividade pressórica cerebrovascular ($PRx < 0.2$ e curva de tendência PRx padrão sinusoidal).

8 REFERÊNCIAS

8 Referências

1. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
2. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891-7.
3. Patriota GC, Silva-Júnior JM, Barcellos AC, et al. Determining ICH Score: can we go beyond? *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3A):605-8.
4. Patriota GC. Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):146-7.
5. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-93.
6. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*. 1965;15:622-41.
7. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-97.

8. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183-238.
9. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52.
10. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161-92.
11. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1(5852):507-10.
12. Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, et al. Experimental intracerebral mass: time-related effects on local cerebral blood flow. *J Neurosurg.* 1987;67:732-8.
13. Rosemberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, et al. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 1990;21:801-7.
14. Wagner KR, Xi G, Hua Y, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke.* 1996;27:490-7.
15. Doczi T. Volume regulation of the brain tissue-a survey. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;121:1-8.
16. Mascarenhas S, Vilela GH, Carlotti C, et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monroe-Kellie doctrine is not valid. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:117-20.
17. Lofgren J, von Essen C, Zwetnow NN. The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs. *Acta Neurol Scand.* 1973;49:557-74.

18. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psych Neurol Scand*. 1960;36(Suppl 149):1-193.
19. Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, et al. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(2):131-41.
20. Germon, K. Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance. *J Neuroscience Nurs*. 1988;20:344-9.
21. Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1983;59(5):817-21.
22. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-92.
23. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J*. 1973;1(5852):507-10.
24. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997;41:11-19.
25. Kitahara T, Yamashita T, Kashiwagi S, et al. Hemodynamics of hypertensive putaminal hemorrhage evaluated by Xenon-enhanced computed tomography and acetazolamide test. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996;166:139-43.
26. Miyazawa N, Mitsuka S, Asahara T, et al. Clinical features of relative focal hyperfusion in patients with intracerebral hemorrhage detected by contrast-enhanced Xenon CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1741-6.

27. Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. *Stroke*. 1998;29:1791-8.
28. Rousseaux M, Steinling M, Huglo D, et al. Perfusion mapping with Tc-HMPAO in cerebral haematomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54:1040-3.
29. Siddique MS, Fernandes HM, Arene NU, et al. Changes in cerebral blood flow as measured by HMPAO SPECT in patients following spontaneous intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl. (Wien)* 2000; 76:517-620.
30. Hirano T, Read SJ, Abbott DF, et al. No evidence of hypoxic tissue on 18F fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1999;53:2179-82.
31. Qureshi AI, Hanel RA, Kirmani JF, et al. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2002; 13(3):355-70.
32. Diringer MN, Adams RE, Dunford-Shore J, et al. Cerebral blood flow is symmetrically reduced in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1998;50:A338.
33. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57: 18–24.
34. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21: 804–10.

-
35. Suzuki R, Ohno K, Matsushima Y, et al. Serial changes in focal hyperemia associated with hypertensive putaminal hemorrhage. *Stroke*. 1988;19:322-5.
 36. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*. 1978;4(4):345-56.
 37. Puppo C, López L, Caragna E, et al. One-minute dynamic cerebral autoregulation in severe head injury patients and its comparison with static autoregulation. A transcranial Doppler study. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):344-52.
 38. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, et al. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26(6):1014-9.
 39. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1998;19(3):305-38.
 40. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG et al. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(5):352-6.
 41. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, et al. Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E10.
 42. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):373-86.
 43. Diedler J, Sykora M, Rupp A, et al. Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(3):815-9.

44. Diedler J, Karpel-Massler G, Sykora M, et al. Autoregulation and brain metabolism in the perihematomal region of spontaneous intracerebral hemorrhage: an observational pilot study. *J Neurol Sci.* 2010;295(1-2):16-22.
45. Reinhard M, Neunhoeffler F, Gerds TA, et al. Secondary decline of cerebral autoregulation is associated with worse outcome after intracerebral hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):264-71.
46. Nakagawa K, Serrador JM, LaRose SL, et al. Dynamic cerebral autoregulation after intracerebral hemorrhage: A case-control study. *BMC Neurol.* 2011;11:108.
47. Santos E, Diedler J, Sykora M, et al. Low-frequency sampling for PRx calculation does not reduce prognostication and produces similar CPPopt in intracerebral haemorrhage patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(11):2189-95.
48. Santos E, Orakcioglu B, Kentar MM, et al. Pressure reactivity index correlates with metabolic dysfunction in a porcine model of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:363-7.
49. Andrade AF, Soares MS, Patriota GC, et al. Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(10):802-6.
50. Oeinck M, Neunhoeffler F, Buttler KJ, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(10):2722-8.
51. Diedler J, Santos E, Poli S, et al. Optimal cerebral perfusion pressure in patients with intracerebral hemorrhage: an observational case series. *Crit Care.* 2014;18(2):R51.

52. Schmidt B, Reinhard M, Lezaic V, et al. Autoregulation monitoring and outcome prediction in neurocritical care patients: Does one index fit all? *J Clin Monit Comput.* 2016;30(3):367-75.
53. Patriota GC, Andrade AF, Belon AR, et al. Clinical relevance of cerebral autoregulation following spontaneous intracerebral haemorrhage. *EMJ Neurol.* 2015;3(1):63-8.
54. Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2012 Apr;16(2):258-66.
55. Zeiler FA, Donnelly J, Calviello L, et al. Pressure Autoregulation Measurement Techniques in Adult Traumatic Brain Injury, Part II: A Scoping Review of Continuous Methods. *J Neurotrauma.* 2017 Sep 26.
56. Czosnyka M, Czosnyka Z, Smielewski P. Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Aug 28.

ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DO EXPERIMENTO.

Etapas Iniciais

EtCO₂
FR
Diuresi
PIC
Gasometria

Massa Expansiva ml

EtCO2
FR
Diurese
PIC Inicial
PIC Final

EtCO₂
FR
Diuresi
PIC
Gasometria

Experimento
. 2010
Macho
Peso=

[illegible]

SSH 3% (8ml/Kg em 10 minutos)

EtCO₂
FR
Diurese
PIC Inicial
PIC Final
Gasometria

Desinsuflar Balão

EtCO₂
FR
Diurese
PIC Inicial
PIC Final
Gasometria

Término

[illegible]

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE ANESTESIA.

<u>ANIMAL</u>	13						
Peso do Animal	20	Kg					
Horas de Jejum	10						
Horas de Cirurgia	8						
FLUIDOTERAPIA	Horário	09:00 - 10:00	10:00 - 11:00	11:00 - 12:00	12:00 - 13:00	13:00 - 14:00	14:00 - 15:00
	(Rep. Total)	1ª hora	2ª hora	3ª hora	4ª hora	5ª hora	6ª hora
Hidratação (Reposição) (ml/h)	400	200	100	100	0	0	0
Hidratação (Manut.) (ml/h)		200	200	200	200	200	200
Hidratação total (ml/h)		400	300	300	200	200	200
	Total	400	700	1000	1200	1400	1600
Balanço Hídrico (por hora)		330	280	250	140	10	80
Urina Total		70	90	140	200	390	510
Urina (ml/h)		0	20	50	60	190	120
MEDICAÇÕES							
	ml	mg ou µg	mg/kg ou µg/kg	Conc.			
Ketamina K	8	400	20	50 mg/ml			
Xilazina	2	40	2	20 mg/ml			
Propofol INICIAL	4	40	2	10 mg/ml			
Prop Inf. Cont. (ml/h)	10	100	5	10 mg/ml			
Fentanil INICIAL	2	100	5	50 µg/ml			
Fentanil Inf. Cont. (ml/h de solução)*	40,8	340	17	50 µg/ml			
*solução de Fentanil (2500µg/300ml)							

ANEXO 3 - ANÁLISE DAS GASOMETRIAS NOS GRUPOS SEGUNDO AS FASES.

Tabela 1a. Comparação das médias da gasometria Sódio segundo os grupos de experimentos

FASES	Gasometria - SÓDIO			ANOVA Sig. p-valor
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Fase-1 ⁽⁺⁾	136,57 ± 2,23	134,57 ± 3,05	135,71 ± 3,68	p=0,482
Fases-2 e 3 ⁽⁺⁾	134,71 ± 2,14	135,14 ± 3,34	134,57 ± 3,99	p=0,943
Fase-4 ⁽⁺⁾	139,71 ± 3,55	138,86 ± 4,49	139,29 ± 3,96	p=0,929
Fase-5 ⁽⁺⁾	151,86 ± 21,97	151,17 ± 30,78	154,25 ± 22,47	p=0,751

ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05

⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H_0 : igualdade de variâncias

A ANOVA de um fator (one-way) aplicada na Tabela 1, para comparação das médias da gasometria Sódio para cada uma das fases 1, 2 - 3, 4 e 5, segundo os grupos experimentais A, B e C, não apresentou diferença significativa (valor- $p > 0,05$) em nenhuma das fases.

Tabela 2a. Comparação das médias da gasometria Potássio segundo os grupos de experimentos

FASES	Gasometria - POTÁSSIO			ANOVA Sig. p-valor
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Fase-1 ⁽⁺⁾	4,01 ± 0,48	4,29 ± 0,24	3,97 ± 0,63	p=0,457
Fases-2 e 3 ⁽⁺⁾	4,61 ± 0,41	4,51 ± 0,56	4,30 ± 0,68	p=0,540
Fase-4 ^{(+), (1)}	4,70 ^a ± 0,57	4,19 ^{ab} ± 0,51	4,03 ^b ± 0,28	p=0,039*
Fase-5 ⁽⁺⁾	4,91 ± 1,05	4,46 ± 0,61	3,89 ± 0,43	p=0,057

ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05 e significativo: p-valor < 0,05

⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H_0 : igualdade de variâncias

⁽¹⁾ Teste Post-hoc de Tukey (comparações múltiplas), letras diferentes (ex. $a \neq b$), diferença significativa entre as médias.

A ANOVA de um fator (one-way) aplicada na Tabela 2, para comparação das médias da gasometria Potássio para cada uma das fases 1, 2 - 3, 4 e 5, segundo os grupos experimentais A, B e C, apresentou diferença significativa (*valor- $p < 0,05$) apenas na fase 4 (SSH 3%).

Tabela 3a. Comparação das médias da gasometria Hematócrito segundo os grupos de experimentos

FASES	Gasometria - HEMATÓCRITO			ANOVA Sig. p-valor
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Fase-1 ⁽⁺⁾	29,67 ± 2,32	30,11 ± 3,95	32,57 ± 4,11	p=0,283
Fases-2 e 3 ⁽⁺⁾	31,23 ± 2,64	30,39 ± 6,90	34,17 ± 8,12	p=0,515
Fase-4 ⁽⁺⁾	28,54 ± 2,66	30,29 ± 3,86	33,24 ± 6,16	p=0,167
Fase-5 ⁽⁺⁾	29,27 ± 1,67	31,54 ± 4,09	30,73 ± 4,08	p=0,478

ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05

⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H_0 : igualdade de variâncias

A ANOVA de um fator (one-way) aplicada na Tabela 3, para comparação das médias da gasometria Hematócrito para cada uma das fases 1, 2 - 3, 4 e 5, segundo os grupos experimentais A, B e C, não apresentou diferença significativa (valor- $p > 0,05$) em nenhuma das fases.

Tabela 4a. Comparação das médias da gasometria PaCO₂ segundo os grupos de experimentos

FASES	Gasometria - PaCO ₂			ANOVA Sig. p-valor
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Fase-1 ⁽⁺⁾	41,34 ± 2,84	40,21 ± 3,51	39,60 ± 4,03	p=0,646
Fases-2 e 3 ⁽⁺⁾	40,80 ± 3,51	40,49 ± 4,71	40,03 ± 4,51	p=0,944
Fase-4 ⁽⁺⁾	41,63 ± 3,24	41,49 ± 3,63	42,49 ± 4,95	p=0,881
Fase-5 ⁽⁺⁾	42,59 ± 6,44	43,89 ± 10,57	39,39 ± 3,39	p=0,517

ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05 (nível de signific. adotado)

⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H_0 : igualdade de variâncias

A ANOVA de um fator (one-way) aplicada na Tabela 4, para comparação das médias da gasometria PaCO₂ para cada uma das fases 1, 2 - 3, 4 e 5, segundo os grupos experimentais A, B e C, não apresentou diferença significativa (valor-p>0,05) em nenhuma das fases.

Tabela 5a. Comparação das médias da gasometria PaO₂ segundo os grupos de experimentos

FASES	Gasometria - PaO ₂			ANOVA Sig. p-valor
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Fase-1 ⁽⁺⁾	160,57 ± 18,32	156,57 ± 23,21	158,29 ± 15,07	p=0,926
Fases-2 e 3 ⁽⁺⁾	158,43 ± 18,34	155,71 ± 23,38	155,71 ± 13,61	p=0,953
Fase-4 ⁽⁺⁾	153,43 ± 20,44	143,29 ± 29,61	148,86 ± 13,99	p=0,700
Fase-5 ⁽⁺⁾	151,86 ± 21,97	151,17 ± 30,78	159,71 ± 14,13	p=0,751

ANOVA one-way, resultado não-significativo: p-valor > 0,05 (nível de signific. adotado)

⁽⁺⁾ Teste de homogeneidade de variâncias: não rejeita a hipótese nula H₀: igualdade de variâncias

A ANOVA de um fator (one-way) aplicada na Tabela 5, para comparação das médias da gasometria PaO₂ para cada uma das fases 1, 2 - 3, 4 e 5, segundo os grupos experimentais A, B e C, não apresentou diferença significativa (valor-p>0,05) em nenhuma das fases.

ANEXO 4: GRÁFICOS COM DADOS DE PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC), PRESSÃO DE PERFUSÃO ENCEFÁLICA (PPE) E ÍNDICE DE REATIVIDADE CEREBROVASCULAR (PRX) DOS EXPERIMENTOS NA FASE 4 E 5.

GRUPO A

Figura 1a. Experimento 9, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 2a. Experimento 9, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 3a. Experimento 14, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 4a. Experimento 14, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 5a. Experimento 17, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 6a. Experimento 17, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 7a. Experimento 20, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 8a. Experimento 20, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 9a. Experimento 22, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 10a. Experimento 22, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 11a. Experimento 24, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 12a. Experimento 24, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 13a. Experimento 27, Grupo A, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 14a. Experimento 27, Grupo A, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

GRUPO B

Figura 15a. Experimento 10, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 16a. Experimento 10, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 17a. Experimento 15, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 18a. Experimento 15, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 19a. Experimento 18, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 20a. Experimento 18, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 21a. Experimento 21, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 22a. Experimento 21, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 23a. Experimento 23, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 24a. Experimento 23, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 25a. Experimento 25, Grupo B, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 26a. Experimento 25, Grupo B, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 27a. Experimento 28,Grupo B,Fase 4:Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 28a. Experimento 28,Grupo B,Fase 5:Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

GRUPO C

Figura 29a. Experimento 7, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 30a. Experimento 7, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 31a. Experimento 8,Grupo C,Fase 4:Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 32a. Experimento 8,Grupo C,Fase 5:Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 33a. Experimento 11, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 34a. Experimento 11, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 35a. Experimento 13, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 36a. Experimento 13, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 37a. Experimento 16, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 38a. Experimento 16, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(PLATÔ)

Figura 39a. Experimento 19, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 40a. Experimento 19, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 41a. Experimento 26, Grupo C, Fase 4: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

Figura 42a. Experimento 26, Grupo C, Fase 5: Curvas da PIC, PPE e PRx(SINUSOIDAL)

ANEXO 5: TABELAS DE AVALIAÇÃO PUPILAR POR GRUPOS E FASES.**AVALIAÇÃO PUPILAR GRUPO A****(HIPERTENSÃO INTRACRANIANA BALÃO 4ML)**Tabela 1a - Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 9.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 2a - Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 14.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 3a. Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 17.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
02:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
03:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
04:00 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
F5		
04:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 4a. Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 20**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 5a. Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 22.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 6a. Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 24**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 7a. Avaliação pupilar Grupo A **Experimento 27.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

AVALIAÇÃO PUPILAR GRUPO B**(HIPERTENSÃO INTRACRANIANA BALÃO 4ML + 3ML)**Tabela 8a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 10.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 9a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 15.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 10a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 18.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 11a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 21.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 12a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 23.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 13a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 25.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
02:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 14a. Avaliação pupilar Grupo B **Experimento 28.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA

AVALIAÇÃO PUPILAR GRUPO C
(HIPERTENSÃO INTRACRANIANA BALÃO 7ML)

Tabela 15a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 7.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 16a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 8.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
01:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F3		
02:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 17a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 11.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

Tabela 18a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 13.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
01:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F3		
02:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 19a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 16.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
01:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F3		
02:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
05:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA

Tabela 20a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 19.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F3		
02:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
02:45 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:00 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F4		
03:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:30 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
03:45 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:00 H	MIDRIASE E FIXA	MIDRIASE E FIXA
F5		
04:15 H	MÉDIO E FIXA	MIDRIASE E FIXA
04:30 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
04:45 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
05:00 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA

Tabela 21a. Avaliação pupilar Grupo C **Experimento 26.**

Tempo Horas (H)	Pupila Direita	Pupila Esquerda
F1		
00:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
00:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
01:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F2		
01:15 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
01:30 H	MÉDIO E FIXA	MÉDIO E FIXA
01:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F3		
02:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
02:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F4		
03:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
03:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA
F5		
04:15 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:30 H	MIÓTICA	MIÓTICA
04:45 H	MIÓTICA	MIÓTICA
05:00 H	MIÓTICA	MIÓTICA

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Carta de aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética.

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20.10.10, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **279/10** intitulado: **"AVALIAÇÃO DA AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL DINÂMICA ATRAVÉS DA REATIVIDADE CEREBROVASCULAR EM SUINO ADULTO COM VOLUME EXPANSIVO POR BALÃO SIMULANDO AUMENTO DE HEMATOMA INTRACEREBRAL"** que utilizará **21 animais da espécie suínos adultos híbridos**, apresentado pelo **Departamento de Neurologia**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei No 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Almir Ferreira de Andrade
Francisco Luiz Poli de Figueiredo

Pesquisador (a) Executante: Gustavo Cartaxo Patriota

CEP-FMUSP, 20 de outubro de 2010.

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

Prof. Dr. Eduardo Massad
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

APÊNDICE 2: Carta de autorização pela Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da FMUSP no LIM26.

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa "**Avaliação da autorregulação cerebral dinâmica através da reatividade cerebrovascular em suíno adulto com volume expansivo por balão simulando aumento de hematoma intracerebral**", orientador **Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade** co-orientador **Dr. Edson Bor Seng Shu** e pesquisador executante **Dr. Gustavo Cartaxo Patriota** está autorizado para ser desenvolvido na Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da FMUSP no LIM 26.

São Paulo, 09 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo
Prof. Titular da Disc. de Téc. Cirúrgica e Cirurgia Experimental
Departamento de Cirurgia - FMUSP

APÊNDICE 3: Certificado de apresentação oral no XIV Simposium Internacional de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico” Celebrado en el Hotel Alimara de Barcelona, del 16 al 20 de noviembre de 2010. Escolhido entre os três melhores trabalhos.

APÊNDICE 4: Artigo sobre o modelo experimental publicado previamente a tese na íntegra na revista: Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria.

DOI: 10.1590/0004-282X20130126

ARTICLE

Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine

Modelo Experimental de Hipertensão Intracraniana com monitorização multiparamétrica contínua em suínos

Almir Ferreira de Andrade¹, Matheus Schmidt Soares¹, Gustavo Cartaxo Patriota², Alessandro Rodrigo Belon², Wellingson Silva Paiva¹, Edson Bor-Seng-Shu¹, Marcelo de Lima Oliveira¹, Clarissa Nóbrega Nascimento¹, Gustavo Sousa Noleto¹, Aderaldo Costa Alves Junior², Eberval Gadelha Figueiredo¹, José Pinhata Otoch², Manoel Jacobsen Teixeira¹

ABSTRACT

Objective: Intracranial hypertension (IH) develops in approximately 50% of all patients with severe traumatic brain injury (TBI). Therefore, it is very important to identify a suitable animal model to study and understand the pathophysiology of refractory IH to develop effective treatments. **Methods:** We describe a new experimental porcine model designed to simulate expansive brain hematoma causing IH. Under anesthesia, IH was simulated with a balloon insufflation. The IH variables were measured with intracranial pressure (ICP) parenchymal monitoring, epidural, cerebral oximetry, and transcranial Doppler (TCD). **Results:** None of the animals died during the experiment. The ICP epidural showed a slower rise compared with parenchymal ICP. We found a correlation between ICP and cerebral oximetry. **Conclusion:** The model described here seems useful to understand some of the pathophysiological characteristics of acute IH.

Keywords: experimental model, intracranial hypertension, transcranial doppler sonography.

APÊNDICE 5: Resumo trabalho apresentado no 11º Simpósio Internacional da Sociedade de Neurotrauma em Budapeste, Hungria, 2014. Journal of Neurotrauma 31:a-1–a-73 (March 1, 2014). DOI: 10.1089/neu.2014.9937

Abstracts from
The 11th Symposium
of the International Neurotrauma Society

March 19–23, 2014
Budapest, Hungary

INTRACRANIAL HYPERTENSION MODEL IN PIGS: ASSESSMENT WITH TRANSCRANIAL DOPPLER AND INTRACRANIAL PRESSURE MONITORING

Almir Ferreira de Andrade, Matheus S, Gustavo C Patriota, Alessandro Belon, Wellingson S Paiva, Brasil P Jeng, Edson Bor-Seng-Shu, Marcelo Oliveira, Clarissa Nascimento, Robson Amorim, Eberval G Figueiredo, Jose P Otoch, Manoel J Teixeira

Division of Neurosurgery and Laboratory of Surgical Technique at University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

Objective: Intracranial hypertension (IH) develops in approximately 50% of all patients with severe traumatic brain injury (TBI). Therefore, it is very important to identify a suitable animal model to study and understand the pathophysiology of refractory IH to develop effective treatments. **Methods:** We describe a new experimental porcine model designed to simulate expansive brain hematoma causing IH. Under anesthesia, IH was simulated with a balloon insufflation. The IH variables were measured with intracranial pressure (ICP) parenchymal monitoring, epidural, cerebral oximetry, and transcranial Doppler (TCD). **Results:** None of the animals died during the experiment. The ICP epidural showed a slower rise compared with parenchymal ICP. We found a correlation between ICP and cerebral oximetry. **Conclusion:** The model described here seems useful to understand some of the pathophysiological characteristics of acute IH.

APÊNDICE 6: Artigo sobre autorregulação cerebral na hemorragia intracerebral espontânea, publicado previamente a tese na íntegra na revista: *European Medical Journal of Neurology*.

**CLINICAL RELEVANCE OF CEREBRAL
AUTOREGULATION FOLLOWING SPONTANEOUS
INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE**

***Gustavo Cartaxo Patriota,¹ Almir Ferreira de Andrade,² Alessandro
Rodrigo Belon,¹ Edson Bor-Seng-Shu,² Wellingson Silva Paiva,^{1,2} Manoel
Jacobsen Teixeira²**

1. Experimental Surgery Laboratory, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

2. Division of Neurological Surgery, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

**Correspondence to patriotamed@gmail.com.br*

Disclosure: The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 24.02.15 **Accepted:** 26.05.15

Citation: *EMJ Neurol.* 2015;3[1]: - .

ABSTRACT

Hypertensive intracranial haemorrhage is a common neurological emergency in clinical practice. The presence of an intracranial lesion of expansive focal nature can compress vascular structures and cause ischaemic effects. It is very common for these patients to have hypertensive peaks at admission, which may progress to rebleeding and neurological worsening. The safety of blood pressure reduction in patients with hypertension and intracranial haematomas is still a

debatable subject due to lack of studies on cerebral autoregulation in this situation. The aim of this study is to discuss cerebral autoregulation in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage based on scientific and personal evidence.