DANIEL SILVA DE AZEVEDO

**Hemodinâmica encefálica na sepse avaliada pelo
Doppler transcraniano**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Dr. Ricardo de Carvalho Nogueira

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Daniel Silva de
Hemodinâmica encefálica na sepse avaliada pelo
Doppler transcraniano / Daniel Silva de Azevedo. --
São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Ricardo de Carvalho Nogueira.

Descritores: 1.Sepse 2.Encefalopatia associada a
sepse 3.Doppler transcraniano na sepse
4.Hemodinâmica cerebrais na sepse 5.Autorregulação
cerebral em sepse 6.Ultrassonografia Doppler
transcraniana

USP/FM/DBD-495/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Gostaria de dedicar esta tese aos meus pais,
porque, sem o esforço e a dedicação deles, eu
não teria chegado até aqui!*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Edson Bor-Seng-Shu, por seus ensinamentos, amizade, pelas oportunidades que me proporcionou e pelo exemplo de dedicação à medicina.

À Dra. Ângela Salomão Macedo Salinet, pelo importante e fundamental auxílio na realização deste estudo e auxílio nesta tese.

Ao Prof. Dr. Ronney B. Panerai, pela contribuição fundamental de conhecimento para que este trabalho fosse realizado e pelo seu exemplo de dedicação à ciência e à docência.

Ao Dr. Marcelo de Lima Oliveira, pela amizade e auxílio na realização deste estudo.

À Dra. Juliana Ribeiro Caldas, pela amizade, pela parceria e auxílio na realização deste estudo.

À Dra. Fabíola Prior Caltabeloti e ao Dr. Sérgio Roberto Silveira da Fonseca, pelo importante auxílio na realização deste estudo.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Leandro Utino Taniguchi, Dra. Ângela Salomão Macedo Salinet e Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva, pelas sugestões que contribuíram para que esta tese fosse concretizada.

Aos demais professores, colegas e funcionários da Unidade de Terapia Intensiva da Anestesiologia e da Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seus ensinamentos e apoio.

Aos pacientes e voluntários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que colaboraram no sentido de que este trabalho pudesse ser realizado.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Esta tese está de acordo com 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo Geral	7
2.2	Objetivos Específicos	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral	10
3.2	Mecanismos Regulatórios que Afetam o Tônus das Arteríolas Pré-Capilares	13
3.3	Outros Mecanismos Reguladores do Fluxo Sanguíneo cerebral	15
3.4	Produtos da Interação dos Mecanismos que Modificam o Leito Vascular	16
3.5	Autorregulação Cerebral.....	17
3.6	Disfunção Endotelial e Inflamação Encefálica na Sepse.....	18
3.7	Métodos Utilizados para Mensuração do FSE	20
3.7.1	Ressonância magnética	21
3.7.2	Tomografia de emissão de pósitrons.....	22
3.7.3	Doppler transcraniano	23
3.8	Métodos Utilizados para Mensuração do FSE na Sepse	23
4	REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A HEMODINÂMICA CEREBRAL NA SEPSE POR MEIO DO DOPPLER TRANSCRANIANO	25
4.1	Introdução	26
4.2	Método	27
4.3	Resultados.....	31
4.3.1	sCA e dCA	34
4.3.2	CRCO2.....	34
4.3.3	Parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral	34
4.3.4	Metanálise	35
4.4	Discussão	39
4.5	Conclusão	44
5	MÉTODOS.....	45
5.1	Desenho do Estudo	46
5.2	Protocolo de Coleta de Dados do Grupo Controle	48
5.3	Protocolo de Coleta de Dados dos Pacientes Sépticos	50
5.4	Protocolo de Avaliação da Autorregulação	51

5.5	Análise da Autorregulação Dinâmica Encefálica e do Comportamento do Fluxo Sanguíneo Encefálico após Aumento da Infusão de Noradrenalina	52
5.6	Avaliação de Desfechos Clínicos	53
5.7	Indivíduos	53
5.8	Análise Estatística.....	54
6	RESULTADOS.....	56
6.1	Características dos Participantes	57
6.2	Parâmetros Hemodinâmicos Sistêmicos e da Hemodinâmica Cerebral	60
6.3	Parâmetros Clínicos e Valores Laboratoriais	61
6.4	Desfechos Clínicos	61
6.5	Correlação Entre Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas.....	61
6.6	Parâmetros da Autorregulação Dinâmica Encefálica e do Comportamento do Fluxo Sanguíneo Encefálico após Aumento da Infusão de Noradrenalina.....	62
7	DISCUSSÃO.....	66
8	CONCLUSÃO.....	73
9	ANEXOS	75
10	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Autorregulação cerebral
ACM	Artéria cerebral média
ANV	Acoplamento neurovascular
ARd	Autorregulação dinâmica
ARI	Índice de autorregulação cerebral
BHE	Barreira hematoencefálica
CAM	<i>Confusion assessment method</i>
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CBFv	<i>Cerebral blood flow velocity</i>
CO	Monóxido de carbono
CrCP	Pressão de fechamento crítica
dAC	Autorregulação cerebral dinâmica
DTC	Doppler transcraniano
eAC	Autorregulação cerebral estática
EAS	Encefalopatia associada à sepse
sCA	Autorregulação estática
eNOS	Óxido nítrico sintase
ePPE	Pressão de perfusão encefálica estimada
FC	Frequência cardíaca
FMO	Falência múltipla de órgãos
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
FSE	Fluxo sanguíneo encefálico
FSEi	Índice de fluxo sanguíneo encefálico
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Índice cardíaco
iNOS	Óxido nítrico sintetase
IP	Índice de pulsatilidade
L-arg	L-arginina
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAP	Pressão arterial média
MRf	Ressonância magnética funcional
NF	Fator nuclear
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PAi	Pressão arterial invasiva
PAM	Pressão arterial média
PCR	Proteína C reativa
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PETCO ₂	Pressão expiratória final de dióxido de carbono

PIC	Pressão intracraniana
PIV	Peptídeo vasoativo intestinal
PPC	Pressão de perfusão cerebral
RAP	Produto da área de resistência
RCO2	Reatividade ao dióxido de carbono
RCV	Resistência cerebrovascular
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
RO2	Reatividade ao oxigênio
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SNC	Sistema nervoso central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPECT	Tomografia por emissão de um fóton
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCP	Tomografia computadorizada de perfusão
TCX	Tomografia computadorizada de xenônio
TDC	Doppler transcraniano
TELE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Velocidade diastólica
VFSC	Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral
VFSE	Velocidade de fluxo sanguíneo encefálico
VM	Velocidade média
VmFSE	Velocidade média de fluxo sanguíneo encefálico
VS	Velocidade sistólica
VSE	Volume sanguíneo encefálico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma modificado dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e seus mecanismos de regulação.....	11
Figura 2 -	Representação esquemática da unidade neurovascular	12
Figura 3 -	Demonstração dos três mecanismos da autorregulação cerebral e outros mecanismos de controle cerebrovascular.....	14
Figura 4 -	Diagramas de fluxo do processo de seleção dos estudos.....	31
Figura 5 -	Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade média do fluxo em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico	38
Figura 6 -	Análise estatística de estudos que avaliaram o IP em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico	38
Figura 7 -	Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade do fluxo sistólico em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico	39
Figura 8 -	Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade do fluxo diastólico em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico	39
Figura 9 -	Comportamento evolutivo da VmFSE durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina.....	63
Figura 10 -	Comportamento evolutivo da RAP durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina.....	63
Figura 11 -	Comportamento evolutivo da CrCP durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina.....	64
Figura 12 -	Comportamento evolutivo da PAM durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina.....	64
Figura 13 -	Comportamento evolutivo da ARI durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina.....	65
Figura 14 -	Resposta ao degrau da PA-CBFv.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Critérios adaptados do PRISMA.....	29
Tabela 2 -	Qualidade dos estudos segundo os critérios propostos pelo PRISMA.....	30
Tabela 3 -	Características dos estudos publicados que avaliaram a hemodinâmica encefálica por meio do coppler transcraniano em pacientes com sepse	32
Tabela 4 -	Valores médios da velocidade de fluxo sanguíneo encefálico (CBFV) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise	36
Tabela 5 -	Valores médios dos Índices de Pulsatilidade (IP) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise.....	36
Tabela 6 -	Valores médios da velocidade de fluxo sanguíneo encefálico sistólica e diastólica (CBFV) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise	37
Tabela 7 -	Principais características das variáveis epidemiológicas e hemodinâmicas sistêmicas entre os controles e os pacientes sépticos.....	57
Tabela 8	Parâmetros clínicos, valores fisiológicos e laboratoriais entre os subgrupos dos pacientes sépticos nos tempos T1 e T2	58
Tabela 9 -	Parâmetros da hemodinâmica encefálica encontrados na avaliação evolutiva nos tempos T1 e T2 dos pacientes sépticos e controles	60
Tabela 10 -	Resultados da análise de regressão logística.....	62
Tabela 11 -	Parâmetros da hemodinâmica encefálica encontrados na avaliação dos pacientes sépticos após aumento da infusão da dose de noradrenalina - Comparação dos intervalos 1, 2 e 3.....	62

RESUMO

Azevedo DS. *Hemodinâmica encefálica na sepse avaliada pelo Doppler transcraniano* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Na sepse, a microcirculação cerebral é gradualmente comprometida com mudanças significativas no fluxo sanguíneo encefálico (FSE), que podem desempenhar um papel na etiologia da encefalopatia associada à sepse (EAS). O objetivo deste estudo foi avaliar a autorregulação cerebral dinâmica (dCA) durante a fase aguda e subaguda da sepse. **MÉTODOS:** Pacientes admitidos na UTI nas primeiras 24 horas do diagnóstico de sepse foram incluídos no estudo. Indivíduos saudáveis (controles pareados por idade e sexo) também foram recrutados. Gravações contínuas bilaterais das velocidades fluxo sanguíneo (CBFv) utilizando DTC e monitorização da pressão arterial invasiva (IBP) foram obtidas durante um basal de 5 min. O CO₂ final (EtCO₂) foi monitorado durante a gravação. A análise da função de transferência da relação IBP-CBFv foi realizada para obter a resposta em degrau do CBFv. O índice de autorregulação (ARI) foi atribuído a cada gravação, usando o melhor ajuste de mínimos quadrados entre a resposta em degrau CBFv e uma das 10 curvas ARI modelo propostas por Tiecks *et al.* O ARI foi calculado para cada controle/paciente para ambos os hemisférios no início, porém os dados dos hemisférios direito e esquerdo foram agrupados. O teste t de Student foi usado para comparar os valores médios de ARI entre controles (cARI) e pacientes sépticos (sARI). **RESULTADOS:** Um total de 36 indivíduos controles (19 mulheres) e 40 (20 mulheres) pacientes sépticos foram incluídos no estudo. A idade média dos controles e participantes sépticos foi de 64 (± 10) anos e 57 (± 16) anos, respectivamente. Não foi encontrada diferença significativamente estatística entre os grupos no índice de pulsatilidade (IP) basal e no 5min-EtCO₂. sARI (4.1 ± 2.7) foi significativamente menor que o cARI (5.5 ± 1.5 ; $p = 0.03$). **CONCLUSÕES:** Nossos resultados mostraram que a dCA é significativamente menor na fase aguda da sepse. Alterações na perfusão encefálica durante a sepse contribuem para lesões cerebrais secundárias e pior prognóstico. A compreensão dos mecanismos de regulação do FSE na sepse é extremamente importante para melhor manejo do paciente e favorece um melhor prognóstico.

Descritores: Sepse; Encefalopatia associada a sepse; Doppler transcraniano na sepse; Hemodinâmica cerebrais na sepse; Autorregulação cerebral em sepse; Ultrassonografia Doppler transcraniana.

ABSTRACT

Azevedo DS. *Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: In sepsis, cerebral microcirculation is gradually compromised with significant changes in cerebral blood flow (CBF) that may play a role in the etiology of encephalopathy associated with sepsis (EAS). The objective of this study was to assess dynamic cerebral autoregulation (dCA) during the acute and subacute phase of sepsis. **METHODS:** Patients admitted in ICU in first 24 hours of the diagnostic of sepsis were enrolled in the study. Age- and sex-matched controls were also recruited. Continuous recordings of bilateral CBF velocities (CBFv) using TCD and invasive arterial blood pressure (IBP) monitoring were obtained during 5min baseline. End-tidal CO₂ (EtCO₂) was monitored during the recording. Transfer function analysis of the IBP-CBFv relationship was performed to obtain the CBFv step response. The autoregulatory index (ARI) was assigned to each recording by using the best least-squares fit between the CBFv step response and one of the 10 model ARI curves proposed by Tiecks et al. ARI was calculated for each control/patient for both hemispheres at baseline, however the data of right and left hemispheres were pooled. Student's t-test was used to compare mean ARI values between controls (cARI) and septic patients (sARI). **RESULTS:** A total of 36 (19 female) control subjects and 40 (20 female) septic patients were enrolled into the study. The mean age of the controls and septic participants were 64 (± 10.1) yr and 57 (± 16) yr, respectively. No difference between groups in baseline pulsatility index (IP) and 5min-EtCO₂ were found. sARI (4.1 ± 2.7) was significantly lower than cARI (5.5 ± 1.5 ; $p=0.03$). **CONCLUSIONS:** Our results showed that dCA is significantly declined in acute phase of sepsis. Alterations in encephalic perfusion during sepsis contribute to the secondary brain lesions and worse prognosis. Understanding of the CBF regulation mechanisms in sepsis is extremely important for better patient management and favoring a better prognosis.

Descriptors: Sepsis; Sepsis-associated encephalopathy; Transcranial Doppler in sepsis; Cerebral hemodynamics in sepsis; Cerebral autoregulation in sepsis; Ultrasonography, Doppler, transcranial.

1 INTRODUÇÃO

Sepse e choque séptico ainda representam a maior causa de mortalidade e de morbidade em pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo¹⁻⁴. Há uma estimativa, nos EUA, de incidência anual de 751.000 casos (3 casos/1.000 habitantes) e de evolução para óbito em 215.000 casos (28,6%)⁵. No Brasil, um estudo observou 521 casos de seps (16,7%), com mortalidade de 46,6%, em 3.128 pacientes admitidos no período entre 1 e 30 de setembro de 2013, em 75 UTI's de 65 hospitais⁶.

A incidência relatada de seps nos últimos anos está aumentando^{7,8}. Provavelmente, é o resultado do envelhecimento da população com mais comorbidades^{9,10}. É também uma grande preocupação para a saúde pública, uma vez que representa mais de US \$ 20 bilhões (5,2%) do total dos custos hospitalares¹¹. Além disso, há uma crescente conscientização de que os pacientes que sobrevivem à seps, muitas vezes, têm sequelas físicas, psicológicas e cognitivas de longo prazo¹². Desta forma, entende-se que é uma condição clínica de grande importância epidemiológica e que sua melhor compreensão pode aumentar a eficácia dos protocolos de manejo clínico e a redução de sua letalidade.

Seps é a resposta do hospedeiro a um patógeno infectante que pode ser ampliada por fatores endógenos^{13,14}. É reconhecida pela ativação precoce de respostas pró e anti-inflamatórias¹⁵, além das modificações importantes nos sistemas cardiovascular, neuronal, autonômico, hormonal, bioenergético, metabólico e de

coagulação^{13,16,17}, todos que têm significado prognóstico.

Sepse está associada à falência múltipla de órgãos (FMO), que é causada pelo comprometimento metabólico tecidual decorrente da disfunção da microcirculação¹⁸. O estímulo infeccioso está associado à liberação de numerosas moléculas pró-inflamatórias que causam disfunção endotelial¹⁹. A disfunção encefálica ocorre precocemente durante a seps e é comumente caracterizada pela alteração aguda do estado mental²⁰.

Encefalopatia associada à seps (EAS) é uma disfunção cerebral que se desenvolve em mais de 50% dos pacientes da UTI e é uma das causas mais comuns de delirium em UTIs²¹⁻²³. Além disso, a EAS está associada ao aumento da mortalidade²⁰.

A EAS pode ser definida como disfunção encefálica difusa ou multifocal associada a quadro infeccioso sem evidência clínica ou laboratorial de infecção intracraniana e/ou de condições que poderiam significativamente alterar a função cerebral. Lesões estruturais decorrentes de doenças do sistema nervoso central (SNC) devem ser excluídas, bem como, outras doenças neurológicas, causas tóxico-metabólicas, embolia gordurosa e lesão cerebral anóxica²⁴. As mais comuns manifestações da EAS são desorientação, letargia, esturpor e coma²⁵. Frequentemente, o exame neurológico não evidencia déficits focais. Estes, quando presentes, podem ser decorrentes de lesões estruturais cerebrais secundárias à isquemia ou à embolia séptica. Mioclonia, asterixes e rigidez são raras e podem apontar para uma causa tóxico-metabólica. Os nervos cranianos, frequentemente, não estão alterados, porém os nervos periféricos mostram alterações, principalmente diminuição dos reflexos osteotendíneos, que pode estar relacionada com polineuropatia do doente crítico²⁶.

A EAS é, ainda, uma condição pouco conhecida e sua fisiopatologia é multifatorial²⁷. O comprometimento da perfusão encefálica tem sido considerado como seu principal determinante²⁸.

Existem vários métodos que podem ser aplicados para avaliar fluxo sanguíneo encefálico (FSE) durante a sepse. No entanto, até o momento, não há estudos suficientes que indiquem qual o melhor²⁸⁻³⁰. Neste contexto, o Doppler transcraniano (DTC) é uma opção atraente devido à sua portabilidade e à sua capacidade, em tempo real, de detecção das mudanças na hemodinâmica encefálica à beira leito^{31,32}. A medida da velocidade fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) com DTC pode ser considerada um substituto do FSE, quando se supõe que o diâmetro do vaso permanece constante. Desta forma, as alterações na VFSE detectadas pelo DTC podem representar as alterações hemodinâmicas mediadas pela microcirculação³³.

A mensuração simultânea da VFSE com outras variáveis, como a pressão arterial e o ETCO₂, pode fornecer informações significativas sobre os mecanismos envolvidos na regulação do FSE³⁴⁻³⁶. Assim, o monitoramento de pacientes sépticos pelo DTC pode fornecer informações valiosas sobre mudanças na hemodinâmica encefálica, correlacionadas com os determinantes prognósticos da doença. Além disso, o estudo da hemodinâmica cerebral na fase aguda da sepse pode elucidar alguns aspectos fisiopatológicos ainda desconhecidos.

Não há na literatura muitas informações sobre a relação entre os parâmetros de DTC e as modificações longitudinais na hemodinâmica cerebral durante a sepse^{31,33}. Por isso, faz-se necessário avaliar sistematicamente os estudos de DTC em pacientes com sepse e identificar os padrões hemodinâmicos cerebrais desta doença.

O presente estudo clínico observacional, prospectivo, controlado e consecutivo foi conduzido para avaliação da hemodinâmica encefálica pelo DTC, com avaliações seriadas da autorregulação cerebral dinâmica em pacientes sépticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a hemodinâmica encefálica em pacientes com sepse por meio do Doppler transcraniano.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar as alterações evolutivas do fluxo sanguíneo nas artérias encefálicas por meio da medida das velocidades de fluxo e do índice de Pulsatilidade.
- Avaliar a autorregulação dinâmica encefálica de modo longitudinal.
- Avaliar a autorregulação dinâmica encefálica após aumento da infusão de noradrenalina.
- Identificar as variáveis hemodinâmicas encefálicas associadas a desfecho clínico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os mecanismos reguladores do FSE em seres humanos são múltiplos e complexos. Novos conceitos sobre autorregulação cerebral (AC) surgem enquanto novas descobertas são feitas. Assim, a compreensão da hemodinâmica cerebral sob uma visão mais dinâmica e expandida precisa ser alcançada para melhorar o manejo clínico de pacientes com AVC, lesão cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea e sepse. Nessas condições, os padrões hemodinâmicos cerebrais e o metabolismo cerebral estão profundamente alterados. O objetivo desta revisão é promover uma nova visão dinâmica de todos os mecanismos de regulação do FSE com foco em seu principal componente: a microcirculação cerebral. Esta abordagem é dirigida, principalmente, à sepse, em que a AC está prejudicada, e destaca o conhecimento atual sobre os mecanismos regulatórios do FSE afetados. A melhor compreensão do funcionamento dos mecanismos de regulação do FSE é extremamente importante para o melhor cuidado do paciente e para favorecer melhor prognóstico.

Os resultados derivados dos estudos sobre os mecanismos reguladores do FSE realizados nas últimas décadas geraram novos conceitos que podem mudar os paradigmas clássicos³⁷⁻⁴¹. A introdução do Doppler transcraniano (TCD), em 1982, por Rune Aaslid^{42,43}, trouxe uma nova perspectiva de compreensão da circulação cerebral e de seus mecanismos regulatórios.

A compreensão dos mecanismos de regulação do FSE é essencial para melhorar o manejo clínico de pacientes com doenças neurológicas que alteram profundamente os padrões hemodinâmicos e o metabolismo cerebral, como a sepse⁴⁴.

A avaliação dos padrões hemodinâmicos cerebrais na fase aguda dessas condições pode contribuir para um planejamento mais eficaz das estratégias terapêuticas para prevenir ou reduzir lesões cerebrais secundárias⁴⁵.

O estudo da hemodinâmica cerebral compreende: entendimento da influência neural e humoral sobre sistema cardiovascular, AC e acoplamento neurovascular (ANV). O objetivo desta revisão é promover uma nova visão dinâmica de todos os mecanismos de regulação do FSE com foco em seu principal componente: a microcirculação cerebral.

3.1 Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral

O objetivo principal de manter o FSE em níveis ideais é permitir uma oxigenação efetiva do tecido cerebral. O FSE é influenciado diretamente pela pressão de perfusão cerebral (PPC), definida como a diferença entre pressão arterial (PA) e pressão intracraniana (PIC), e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular (RCV) (a soma da resistência vascular ao fluxo, particularmente no nível das artérias pias pequenas e das arteríolas pré-capilares penetrantes). Sob condições em que PIC é normal e constante, sua influência é, muitas vezes, ignorada e a PA se torna o principal determinante da PPC⁴⁴.

A regulação do fluxo sanguíneo no cérebro humano é extremamente complexa. Existem vários mecanismos regulatórios sobrepostos e vários componentes estruturais-chave. Três principais mecanismos reguladores são responsáveis pela configuração e pela mudança do tônus das arteríolas pré-capilares: neurogênico, miogênico e metabólico (Figura 1). A interação desses componentes é responsável pelo controle do CBF e pode ser entendida como ANV quando relacionada à demanda metabólica do tecido cerebral⁴⁶.

Fonte: Adaptado de Panerai⁴⁶.

O leito vascular inclui pequenas artérias e arteríolas que controlam a resistência vascular, por meio das mudanças no diâmetro da artéria exercidas pelo músculo liso. PA, pressão arterial sistêmica; PPC, a pressão de perfusão cerebral; PIC, pressão intracraniana; VSC, volume de sangue cerebral; LCR, líquido cefalorraquidiano.

Figura 1 - Fluxograma modificado dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e seus mecanismos de regulação

O ANV é modulado por muitas vias de sinalização celular e molecular⁴⁷. Um crescente número de evidências indica que neurônios, células da glia (astrocitos, microglia, oligodendrocitos) e células vasculares (endotélio, células musculares lisas e pericitos) estão intimamente relacionados (no desenvolvimento, na estrutura e na funcionalidade)^{37,38,48-50}. Devido à proximidade das células endoteliais aos podócitos dos astrócitos dentro de microvasos e ao apoio dos astrócitos aos neurônios, sugeriu-se que a comunicação (vias de sinalização) também pode ser direcionada de microvasos para os neurônios e vice-versa (Figura 2)^{37,39,49}.

Fonte: Iadecola (2004)¹.

Figura 2 - Representação esquemática da unidade neurovascular

Entre os principais determinantes do FSE, encontra-se o leito vascular, incluindo pequenas artérias e arteríolas que controlam a resistência vascular devido a alterações no diâmetro arterial exercidas pelo músculo liso⁴⁶. Os ajustes microvasculares, influenciados predominantemente por mecanismos metabólicos e pela atividade miogênica^{40,41}, sugerem a presença de forças antagônicas (vasoconstrição e vasodilatação da microcirculação) que interagem para alcançar um equilíbrio e para manter o FSE relativamente estável⁵¹. Os agentes químicos, tais como óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO), produtos de eicosanoides, radicais livres derivados de oxigênio, endotelinas, K^+ , H^+ e adenosinas influenciam o músculo liso da microcirculação e também podem provocar respostas miogênicas⁴⁴.

¹ Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347-60.

3.2 Mecanismos Regulatórios que Afetam o Tônus das Arteríolas Pré-Capilares

O mecanismo neurogênico baseia-se na presença de uma rica inervação de vasos cerebrais por ambos os nervos parassimpático e simpático⁵². Os efeitos exatos dos nervos autonômicos em microvasos cerebrovasculares continuam sendo uma questão de debate. A estimulação simpática parece ser tonicamente ativa para manter o FSE de repouso constante ao exercer vasoconstrição mediada por neurotransmissores^{53,54}. Por outro lado, alguns estudos sugeriram que o sistema parassimpático tonicamente equilibra a vasoconstrição simpática com vasodilatação ativa⁵⁵. Em seres humanos, estudos que monitoraram a velocidade de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média (ACM) mostraram que ela diminui em resposta à estimulação do gânglio trigeminal⁵⁶ e aumenta após o bloqueio ganglionar estrelado⁵⁷. A estimulação dos nervos simpáticos cerebrais pode causar uma redução acentuada no FSE, em condições em que a pressão arterial média (PAM) não é influenciada por um débito cardíaco restrito. Portanto, a estimulação dos nervos simpáticos do cérebro, sob condições normais, causa uma redução acentuada no FSE, enquanto que, em outras condições, este efeito é praticamente nulo⁵⁸.

A resposta miogênica é intrínseca ao músculo liso vascular e pode ser modulada por forças de tensão transmural e fatores extrínsecos do endotélio^{59,60}. É, geralmente, aceito que o alongamento altera a configuração dos canais de membrana que afetam a permeabilidade iônica ao Ca^{2+} e ao K^{+} . Em resposta ao aumento da PA, o aumento da tensão da parede arterial evoca a despolarização do potencial da membrana, levando a um influxo de Ca^{2+} por meio de canais de cálcio voltagem dependentes⁶¹. O influxo de Ca^{2+} ativa uma cadeia de mecanismos moleculares que regulam a contração e o relaxamento dos vasos de resistência⁶². Além disso, foi

proposto que o endotélio tenha propriedades mecanorreceptoras que respondam diretamente ao estiramento⁵⁹. O estresse por cisalhamento aumenta a atividade da óxido nítrico sintase (eNOS) do endotélio levando a uma liberação de NO, que se difunde para células de músculo liso adjacentes e induz vasodilatação por meio da ativação de canais de K^+ e/ou fechamento de canais de Ca^{2+} voltagem dependentes nas células⁶³⁻⁶⁵. Por outro lado, outros fatores produzidos pelo endotélio, como endotelina-1 e prostaglandina F2a, podem induzir vasoconstrição⁶⁰.

Na regulação metabólica do FSE, a resistência arterial é modificada por produtos de resíduos do metabolismo energético, pressão parcial de O_2 e liberação de substâncias vasoativas específicas, como a adenosina de neurônios, em resposta ao fornecimento insuficiente de sangue (Figura 3)⁶⁶.

Fonte: Adaptado de Taccone *et al.*³⁴

L-arg, L-arginina; NO, óxido nítrico; PaCO₂, pressão parcial de CO₂; PIV, Peptídeo vasoativo intestinal; PA, pressão arterial.

Figura 3 - Demonstração dos três mecanismos da autorregulação cerebral e outros mecanismos de controle cerebrovascular

3.3 Outros Mecanismos Reguladores do Fluxo Sanguíneo cerebral

A reatividade microcirculatória ao CO_2 corresponde à capacidade da cerebrovasculatura de responder aos estímulos vasoativos ao CO_2 ⁶⁷. O papel do CO_2 é mediado, principalmente, por mudanças de pH no espaço perivascular⁶⁸. O mecanismo da vasodilatação hipercápica parece envolver um efeito direto do H^+ extracelular no músculo liso vascular. O PaCO_2 é um forte vasodilatador da vasculatura cerebral. O aumento da PaCO_2 pode levar à elevação do FSE em 100% durante a hipercapnia grave⁶⁸. Por outro lado, diminuir a pressão do CO_2 por meio da hiperventilação causa vasoconstrição⁶⁸. Portanto, a hipercapnia pode aumentar o FSE, o volume sanguíneo encefálico (VSE) e a PIC, enquanto a hipocapnia (hiperventilação induzida) diminui FSE, VSE e PIC devido à vasoconstrição cerebral⁴⁴. As mudanças na PaCO_2 que levam a mudanças no FSE são bem conhecidas como mecanismo de reatividade cerebrovascular ao CO_2 (Figura 3)⁶⁹.

A reatividade microcirculatória aos agentes voláteis corresponde à capacidade da vasculatura cerebral de responder aos estímulos vasoativos aos agentes voláteis. Os três agentes voláteis mais comumente usados, halotano, enflurano e isoflurano, aumentam o FSE devido à ação vasodilatadora direta. Todos os agentes reduzem a taxa metabólica cerebral do oxigênio. No entanto, há diferenças importantes, entre elas: os valores de concentração alveolar mínima em comparação com a magnitude do aumento do FSE são maiores com halotano e menor com isoflurano⁷⁰⁻⁷².

Reatividade microcirculatória às aminas vasoativas: ainda não se conhece o efeito exato das aminas vasoativas no leito vascular cerebral⁷³. Oldendorf *et al.*⁷⁴ mostraram que a noradrenalina tem pouca penetração na barreira hematoencefálica e alguns estudos mostraram que a noradrenalina luminal não afeta o tônus das arteríolas precapilares^{75,76}. Além disso, a densidade dos receptores alfa-adrenérgicos

é baixa em vasos cerebrais^{77,78}. Portanto, os efeitos das aminas vasoativas no FSE podem ser devidos aos seus efeitos sistêmicos e ao aumento do débito cardíaco.

3.4 Produtos da Interação dos Mecanismos que Modificam o Leito Vascular

A interação dinâmica entre mecanismos miogênicos e metabólicos pode ser avaliada por meio da análise da pressão crítica de fechamento (CrCP) e do produto da área de resistência (RAP). CrCP refere-se à pressão de perfusão mínima necessária para manter os vasos sanguíneos patentes contra o tônus vascular e a pressão exercida pelos tecidos adjacentes sobre a parede vascular. Abaixo desta pressão, a pressão transmural não é suficiente para neutralizar a tensão ativa imposta pela camada muscular lisa, e o vaso entra em colapso quando cessa o FSE. Portanto, a CrCP é definida como valor de uma força que explica a influência da tensão da parede ativa sobre os vasos^{40,41,78}. O RAP representa a relação entre a PA estimada e FSE e tem sido usado como um indicador de resistência cerebrovascular, pois também leva em consideração a área transversal do vaso⁷⁹.

Existem evidências de que o CrCP se origina da vasoconstrição e é principalmente afetado por mudanças nos diâmetros da pequena artéria, que são principalmente controlados por caminhos metabólicos. RAP reflete resistência vascular dependente do diâmetro e é geralmente determinada por mudanças nos diâmetros da artéria pial, portanto, sua maior sensibilidade à atividade miogênica^{35,80}. Para manter constante a velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico (VmFSE) sob a mesma PA média, um baixo valor de CrCP pode combinar com um alto valor de RAP, ou, alternativamente, um alto valor de CrCP pode combinar um baixo valor de RAP. Portanto, há um número infinito de combinações de CrCP e RAP que podem determinar aumentos ou reduções na VmFSE para um único ciclo cardíaco⁴¹.

3.5 Autorregulação Cerebral

O conceito clássico de AC baseia-se na capacidade inerente dos vasos sanguíneos cerebrais em manter o FSE constante em uma ampla gama de variação da PA⁴⁴. No entanto, essa compreensão simplifica as interações complexas entre a microvasculatura cerebral e a unidade neurovascular em um mecanismo miogênico reflexo da parede vascular. Existe uma relação complexa entre vários mecanismos utilizados para manter FSE adequado que não são contemplados por este conceito.

Propomos um conceito de AC mais abrangente no qual os vários mecanismos de regulação do FSE estão envolvidos. Portanto, a AC é a capacidade inerente do cérebro em manter o FSE constante e adequado à necessidade do metabolismo tecidual cerebral, através das modificações microcirculatórias do leito vascular, mesmo com variações da PA sistêmica, através dos mecanismos miogênicos, neurogênicos e metabólicos. Além disso, a AC pode ser influenciada pela reatividade microcirculatória ao CO₂ e a outras substâncias.

Esse conceito engloba a compreensão de como um alto valor de CrCP pode combinar um baixo valor de RAP para manter constante o FSE sob a mesma PA média. Portanto, existe uma interação dinâmica dos mecanismos que modificam o leito vascular para manutenção de FSE adequado e constante⁴¹.

O mecanismo AC pode ser avaliado usando duas metodologias diferentes: método de avaliação estático e dinâmico. O tipo de avaliação define o conceito de AC estática (eAC) e AC dinâmica (dAC). eAC é a avaliação do FSE medido em estado estacionário antes e depois da manipulação farmacológica da PA, independente da variação do tempo. A avaliação das variações correspondentes do FSE e da PA, em cada ciclo cardíaco, na análise do tempo de resposta é chamada dAC⁸¹.

Os estudos de dAC têm a principal vantagem de usar flutuações espontâneas da PA e da VmFSE, e esta é a condição mais fisiológica da medida. Além disso, dAC permite a comparação de tempo de resposta contínua, batimento a batimento, entre PA e FSE. Além disso, representa de forma mais confiável os mecanismos de autorregulação⁸².

3.6 Disfunção Endotelial e Inflamação Encefálica na Seps

A inflamação sistêmica, decorrente da liberação de endotoxina, é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias e pela ativação do endotélio dos vasos encefálicos, que passam a expressar moléculas de adesão, com subsequente agregação de leucócitos circulantes e aumento da permeabilidade vascular aos agentes neurotóxicos⁸³. A ativação do fator nuclear (NF)-kB induz superexpressão da enzima óxido nítrico sintetase (iNOS) que aumenta muito a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE)^{84,85}. Isso, então, pode aumentar a concentração de agentes vasoativos que agem diretamente nos vasos intracranianos, e induzem vasoconstrição e diminuição do FSE⁸⁶.

O comprometimento da microcirculação reduz o fluxo sanguíneo local, contribui para o acúmulo de células inflamatórias e para a produção de enzimas lisossomiais e radicais livres do oxigênio⁸⁷. Produtos reativos dos leucócitos interagem com a membrana dos eritrócitos e reduzem sua deformabilidade, o que facilita sua impactação na microcirculação, e exacerba a hipoperfusão tecidual encefálica⁸⁸. Estes eventos, portanto, desenvolvem edema perivascular e contribuem para alteração da perfusão encefálica e para o dano neuronal^{89,90}.

Níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), presentes na endotoxemia, exercem grande influência nos vasos encefálicos⁹¹. Um estudo que avaliou a resposta encefálica à injeção intratecal de TNF-alfa em coelhos demonstrou redução prolongada do FSE e diminuição da captação tecidual de oxigênio, além de aumento da pressão intracraniana e aumento do lactato no líquido⁹². Além disso, TNF-alfa pode promover vasodilatação de arteríolas superficiais e constrição dos vasos intraparenquimatosos.

Endotoxinas podem diminuir a resposta vasoativa das vias dependentes do endotélio, por meio do NO, o que promove vasoconstrição devido aos prostanoídes e às endotelinas⁹³⁻⁹⁵. A ativação da iNOS pelo endotélio é responsável pela superprodução de NO que causa dilatação vascular encefálica e contrabalança a resposta vasoconstritora precoce⁹⁶.

Diminuição precoce do FSE, causada pela vasoconstrição, é a resposta característica da endotoxemia. Este comportamento não tem ligação com hipotensão arterial sistêmica^{97,98}. Além disso, a endotoxemia pode suprimir a atividade neuronal e o metabolismo cerebral. Dessa forma, o FSE mantém-se acoplado ao consumo tecidual de oxigênio^{99,100}.

A complexa interação do endotélio com as endotoxinas e com as citocinas inflamatórias tem sido o objeto de estudo dos pesquisadores. Há resultados conflitantes sobre o efeito da inibição da iNOS na perfusão encefálica durante a sepse, o que sugere que o FSE é controlado por outros mecanismos além do NO¹⁰¹.

As alterações da microcirculação encefálica não foram correlacionadas com mudanças na pressão arterial média, no índice cardíaco (IC) e nem nos níveis séricos de lactato, o que indica que o comprometimento da perfusão tecidual do encéfalo

pode ocorrer mesmo quando níveis pressóricos estiverem adequados. Dados indiretos indicam que a falência microcirculatória ocorre na fase precoce da sepse e pode causar importantes consequências na função celular cerebral¹⁰². Taccone *et al.*¹⁰³ demonstraram que alterações da microcirculação no córtex estavam associadas às mudanças na concentração tecidual de oxigênio, com comprometimento da oferta e crise metabólica tissular.

3.7 Métodos Utilizados para Mensuração do FSE

O método ideal para medir o FSE ainda não foi descoberto. Devido às dificuldades anatômicas inerentes ao acesso ao sistema nervoso central, as medidas quantitativas do FSE não são fáceis. As primeiras medições quantitativas do FSE foram realizadas por Kety *et al.*¹⁰⁴ que usou uma técnica de inalação de gás inerte. Esta técnica baseia-se no princípio de Fick, segundo o qual “a quantidade de qualquer substância absorvida em um dado momento por um órgão do sangue que a perfunde é igual à quantidade total da substância transportada para o órgão pelo fluxo arterial, menos a quantidade removida pela drenagem venosa durante o mesmo período”¹⁰⁴. Em palavras simples, a diferença arteriovenosa de um marcador inerte altamente difusível é proporcional ao fluxo que vai para o cérebro^{104,105}.

Embora o desenvolvimento dessa técnica para medir o FSE em humanos represente uma grande conquista, não é considerada a melhor para o estudo das alterações dinâmicas no FSE devido à sua baixa resolução temporal - são necessários vários minutos para medir um único valor de FSE. A evolução de modelos matemáticos e tecnologias eletrônicas levaram a métodos sofisticados de estimativas de FSE, como tomografia de emissão de pósitrons (PET), tomografia

computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), tomografia computadorizada de xenônio (TCX), ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada de perfusão (TCP). Cada método apresenta características específicas que o tornam mais apropriado para situações clínicas específicas.

3.7.1 Ressonância magnética

A RM forneceu uma resolução de imagem sem precedentes para o estudo estrutural do cérebro e é amplamente utilizada na avaliação de distúrbios cerebrovasculares, por ser um método não invasivo por permitir o uso de diferentes modalidades (difusão ponderada da imagem, espectroscopia de metabólitos etc.). Essas modalidades juntas permitem a avaliação longitudinal combinada da perfusão tecidual, das características morfológicas, do metabolismo e da função cerebral. Além disso, a RM pode detectar as alterações na suscetibilidade durante a passagem de uma injeção compacta em bolus de agentes de contraste e, assim, fornecer informações sobre o padrão de perfusão cerebral^{106,107}.

Mais recentemente, foi desenvolvido um método conhecido como ressonância magnética funcional (RMf), que exibe imagens das reais regiões ativadas do cérebro. Ele não mede diretamente o FSE, porém detecta alterações na concentração de desoxihemoglobina dependentes de uma interação complexa entre fluxo sanguíneo, volume sanguíneo e consumo cerebral de oxigênio. Quando os neurônios aumentam sua atividade em relação ao nível basal, uma modulação da concentração de desoxihemoglobina é induzida, que gera o contraste dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD). A dinâmica BOLD é caracterizada por uma pequena diminuição transitória inicial abaixo da linha de base, devido ao consumo inicial de oxigênio

(queda negativa), seguida por um grande aumento acima da linha de base, devido a uma oferta excessiva de sangue oxigenado, apenas parcialmente compensada por um aumento no volume de sangue venoso desoxigenado^{108,109}. O mesmo estímulo que aumenta o FSE geralmente resulta em uma proporção relativa regional elevada de oxihemoglobina⁶⁶. Apesar de muitos estudos usarem essa técnica para entender o ANV em estados saudáveis e de doença, há estudos limitados de imagens BOLD demonstrando respostas da AC ao desafio vasomotor¹¹⁰.

3.7.2 Tomografia de emissão de pósitrons

PET é uma tecnologia de medicina nuclear que utiliza radionuclídeos de curta duração (carbono-11, oxigênio-15, nitrogênio-13 e flúor-18) ligados a moléculas biológicas para permitir a medição do metabolismo local, fluxo sanguíneo e volume sanguíneo. A determinação da concentração do transmissor pré-sináptico, da densidade do receptor pós-sináptico e do local de ação dos medicamentos também pode ser obtida por meio de marcadores específicos. O tempo de aquisição é de cerca de 5 a 10 minutos, e o intervalo mínimo entre dois exames é de aproximadamente 10 minutos⁶⁶. Embora a PET seja um método confiável para medir o FSE regional^{111,112}, ele não é amplamente utilizado clinicamente devido ao alto custo e disponibilidade limitada. Além disso, muitas vezes requer uma exposição a doses significativas de radiação. O PET tem sido usado para estudar as respostas do FSE à ativação neural, mas não tem sido amplamente empregado em estudos de AC.

3.7.3 Doppler transcraniano

DTC é um dispositivo introduzido por Aaslid *et al.*⁴² que utiliza sondas de ultrassom na faixa de frequência de 1-2 MHz que possibilitam medir as mudanças do FSE a cada ciclo cardíaco, através de regiões mais delgadas do crânio, denominadas janelas acústicas. Desde sua introdução, tornou-se uma ferramenta útil em todo o campo da neurologia, tanto para fins científicos quanto clínicos. A principal vantagem do DTC é sua alta resolução temporal que o torna um excelente método para quantificação de mudanças rápidas no FSE. Juntamente com seu custo relativamente baixo, não invasividade e fácil operação, tornou-se uma das principais ferramentas para o estudo do acoplamento metabólico e de fluxo na circulação cerebral humana^{82,113-115}.

3.8 Métodos Utilizados para Mensuração do FSE na Seps

Vários métodos têm sido utilizados para avaliar o comportamento do FSE em seps. Inicialmente, foi utilizada a técnica de Kety-Schmidt, por meio da cateterização do bulbo jugular, com aplicação do princípio de Fick para estimativa do FSE. Porém, foi considerado método invasivo, dispendioso e com pobre resolução temporal³⁴.

Métodos de imagem como TCP, RMf, PET e SPECT também têm sido usados na prática clínica para avaliação do VSE, do FSE e do metabolismo tecidual cerebral, tanto global como regional, com eficiência e confiabilidade. Contudo, as técnicas de neuroimagem não podem ser usadas como forma de monitorização contínua, apresentam dificuldade de acesso aos pacientes internados em UTI até o departamento de imagem, e os expõem a altas doses de contraste e de radiação¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Outras técnicas como medida do nível de oxigenação sanguínea dependente de contraste pela ressonância magnética, medida intraparenquimatosa de concentração tecidual de oxigênio por cateteres e a espectroscopia por infravermelho podem ser usadas, no entanto, ainda foram pouco estudadas em sepse¹⁰³.

O DTC, neste contexto, surge como um método não invasivo, confiável, capaz de estimar, mesmo que de forma indireta, as velocidades de fluxo sanguíneo encefálico e de estudar a reatividade cerebrovascular às mudanças da pressão arterial sanguínea e da PaCO₂. Por isso, permite o estudo da autorregulação encefálica¹¹⁹.

**4 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DOS
ESTUDOS QUE AVALIARAM A HEMODINÂMICA
CEREBRAL NA SEPSE POR MEIO DO DOPPLER
TRANSCRANIANO**

4.1 Introdução

O comprometimento hemodinâmico é uma característica fundamental da sepse. Nesta condição, a microcirculação cerebral é gradualmente comprometida, com mudanças significativas no fluxo sanguíneo encefálico (FSE), que desempenham principal papel na etiologia da encefalopatia associada à sepse (EAS)¹⁰³. EAS é uma disfunção cerebral que se desenvolve em mais de 50% dos pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) e é uma das causas mais comuns de delirium em UTIs. Além disso, a EAS está associada ao aumento da mortalidade^{20,23}.

Existem vários métodos que podem ser utilizados para avaliar o FSE durante a sepse. No entanto, até o momento, não há estudos suficientes que indiquem qual o melhor a ser utilizado²⁸⁻³⁰. O Doppler Transcraniano (TCD) é uma opção atraente devido à sua portabilidade e capacidade de detectar, em tempo real, mudanças na hemodinâmica cerebrovascular à beira leito^{31,32}. A medida da velocidade de fluxo sanguíneo (VFS) com TCD pode ser considerada um sucedâneo do FSE, quando se supõe que o diâmetro do vaso permanece constante. Portanto, as alterações no FSE detectadas pelo TCD podem representar as alterações hemodinâmicas mediadas pela microcirculação³³. Além disso, a medição simultânea de FSE com outras variáveis, como a pressão arterial e o ETCO₂, podem fornecer informações significativas sobre os mecanismos envolvidos na regulação da FSE³⁴⁻³⁶.

Portanto, o monitoramento por DTC em pacientes com sepse pode fornecer informações valiosas sobre as mudanças na hemodinâmica encefálica, que podem ser correlacionadas com os determinantes prognósticos da doença. Além disso, o estudo da hemodinâmica cerebral, na fase aguda da sepse, pode elucidar alguns aspectos fisiopatológicos da doença. No entanto, a literatura não possui informações sobre a relação entre os parâmetros de TCD e a modificação longitudinal da hemodinâmica cerebral durante a sepse³¹⁻³³.

Os objetivos desta revisão são: (1) avaliar sistematicamente os estudos de TCD em pacientes com sepse; (2) identificar o curso hemodinâmico cerebral da doença; e (3) realizar uma metanálise dos parâmetros hemodinâmicos cerebrais.

4.2 Método

Foram pesquisados estudos que avaliaram alterações hemodinâmicas cerebrais em pacientes com sepse nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE e EMBASE. Foram incluídos na pesquisa artigos com datas de publicação que variaram de janeiro de 1982 a dezembro de 2015. Os termos utilizados para a pesquisa foram: "perfusão cerebral em sepse", "sepse e Doppler transcraniano", ou "Encefalopatia Associada à Sepse e Doppler transcraniano". As referências bibliográficas dos artigos obtidos também foram analisadas e incluídas, se relevante. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) estudos prospectivos em que TCD foi o método aplicado para avaliação da hemodinâmica cerebral; (2) estudos que incluíram pacientes com sepse ou choque séptico de acordo com os critérios de diagnóstico padronizados internacionalmente; e (3) estudos que foram aprovados por um comitê de ética institucional. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1)

estudos que incluíram pacientes menores de 18 anos; (2) estudos que incluíram pacientes com comprometimento neurológico prévio; (3) estudos experimentais em humanos; (4) estudos não humanos; e (5) publicações que não estavam na Língua Inglesa.

Dois pesquisadores independentes (D.S.A. e A.S.M.S.) avaliaram a qualidade dos estudos selecionados por meio de uma lista de verificação de 12 itens (Tabelas 1, 2), de acordo com o "PRISMA Stament"¹²⁰. Para a análise descritiva de cada estudo, foram extraídos os seguintes dados: número de pacientes incluídos, tipo de estudo, metodologia, principais achados da avaliação hemodinâmica cerebral, resultados, limitações do estudo, conclusões e avaliação de qualidade do artigo.

Tabela 1 - Critérios adaptados do PRISMA

Itens Avaliados	Critérios	
Sumário e metodologia		
Objetivos e hipóteses descritas na introdução ou na metodologia	Os objetivos e hipóteses dos pesquisadores são descritas na introdução ou na metodologia.	A
Descrição da população estudada	A população do estudo é detalhadamente descrita (idade, comorbidades etc.).	B
Princípios éticos com consentimento informado	Consentimento informado foi obtido dos pacientes/ controles de acordo com o aprovado pelo Comitê de Ética local.	C
Critérios de inclusão e de exclusão	Critérios de inclusão e de exclusão são claramente descritos.	D
Relação entre as variáveis são apresentadas com testes de validação estatística.	Relação entre as vaiáveis dependentes e independentes é testada com teste de significância estatística.	E
Medidas do FSE, FSEi, IP, ARe, Ard e RCO ₂ são claramente apresentadas e consistentes.	Cálculo do FSE, FSEi, IP, ARe, Ard e RCO ₂ é apresentado.	F
Resultados		
Especificação das características relevantes dos pacientes	Idade, gravidade, classificação da sepse, etc., são apresentadas.	G
Gráficos e tabelas resume os resultados.	Apresentação de gráficos e de tabelas com resumo dos resultados relevantes para a conclusão do estudo	H
Dados de reprodutibilidade	O estudo testou a validade das medidas, dos dados baseados em outros estudos com validade já estabelecida.	I
Discussão		
Considerações e alternativas aos resultados encontrados	O resultado de cada objetivo cumprido é discutido.	J
Discussão das limitações	As limitações do estudo são apresentadas e discutidas.	K
Futuras pesquisas	Sugestões para futuras pesquisas são feitas.	L

Tabela 2 - Qualidade dos estudos segundo os critérios propostos pelo PRISMA

Estudo	Critério												TOTAL
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
Pierrakos, <i>et al.</i> ³¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Pierrakos, <i>et al.</i> ³⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Fulesdi, <i>et al.</i> ¹⁰⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	11
Szatmári, <i>et al.</i> ¹¹¹	1	1	1	1	1	1		1	1	1		1	10
Taccone, <i>et al.</i> ¹⁰²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Steiner, <i>et al.</i> ¹⁰⁹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		11
Pfister, <i>et al.</i> ¹⁰⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Kadoi, <i>et al.</i> ¹¹³	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		11
Thess, <i>et al.</i> ¹¹⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	11
Bowie, <i>et al.</i> ¹¹⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Terborg, <i>et al.</i> ¹¹²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			10
Matta, <i>et al.</i> ¹¹⁰		1	1	1	1	1	1	1	1	1			9
TOTAL	11	12	12	12	12	12	11	12	12	12	7	8	

Os artigos foram agrupados de acordo com parâmetros derivados dos estudos de DTC, da seguinte forma: parâmetros de FSE (CBFV médio, mCBFv, CBFV sistólico, sCBFv, CBFV diastólico, dCBFv, índice de pulsatilidade (IP); autorregulação cerebral estática e/ou dinâmica (sCA e dCA, respectivamente); e reatividade ao gás carbônico (CRCO₂).

Para a metanálise, as variáveis foram comparadas nas fases sepse *versus* não sepse e/ou nos estágios precoce e tardio (24 e 48 horas após o diagnóstico, respectivamente). O *software* utilizado foi o *OpenMetaAnalyst* (Center for Evidence-based Medicine, Brown University School of Public Health, Providence, RI, EUA). A análise estatística foi realizada utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Para os dados de medição, foi utilizada a diferença média ponderada (MD) e o intervalo de confiança de 95% (IC) foi usado como indicador de efeito para as variáveis dicotômicas. A hipótese de heterogeneidade foi verificada pelo teste Q baseado em V2.

4.3 Resultados

As pesquisas em PUBMED, MEDLINE e EMBASE recuperaram 152 artigos. Depois de analisar o título e o resumo, e descartar duplicatas, 46 artigos foram considerados adequados. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, deixando 16 artigos para posterior análise (Figura 4). Conforme apresentado na Tabela 2, a pontuação média da lista de verificação de qualidade proposta foi de 11 em 12 (intervalo 9-12). Um resumo das principais conclusões de cada artigo é fornecido na Tabela 3.

Figura 4 - Diagramas de fluxo do processo de seleção dos estudos

Depois de agrupar os artigos com base nas variáveis derivadas do DTC pré-especificadas, os achados comuns foram os seguintes:

Tabela 3 - Características dos estudos publicados que avaliaram a hemodinâmica encefálica por meio do coppler transcraniano em pacientes com sepse

<i>Estudo</i>	<i>Desenho</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Idade</i>	<i>Classificação</i>	<i>Momento da avaliação</i>	<i>Tempo</i>	<i>FSE</i>	<i>IP</i>	<i>FSEi</i>	<i>ARe</i>	<i>ARd</i>	<i>RO2</i>	<i>RCO2</i>	<i>Rnora</i>	<i>Sedativos</i>	<i>Desfecho clínico</i>
Pierrakos, <i>et al.</i> ³²	Prospectivo, observacional	38	67	Sepse (25) e choque séptico (14)	<24 e >72h	10 seg	Diminui <24h e aumenta ou normaliza >72h	Aumenta <24h e diminui ou normaliza >72h	Diminui <24h e aumenta ou normaliza >72h	-	-	-	-	-	-	Maior delirium nos pacientes com aumento do IP em <24h (P 0,03)
Pierrakos, <i>et al.</i> ³¹	Prospectivo, observacional, controlado	36	67	Sepse	<48 e >72h	-	Não houve diferença entre os grupos	Aumentado no grupo sepse (P 0,01)	Não houve diferença entre os grupos	-	-	-	-	-	Propofol ou midazolam (P 0,63)	-
Fulesdi, <i>et al.</i> ¹²²	Prospectivo, observacional, controlado	16	70	Sepse e sepse grave	<24h	20 mim	Não houve diferença entre os grupos	Aumentado no grupo sepse (P 0,01)	-	-	-	-	-	-	-	-
Szatzmári, <i>et al.</i> ¹²⁴	Prospectivo, observacional, controlado	34	-	sepse	-	20 mim	Menores velocidades diastólicas no grupo sepse	Aumentado no grupo sepse	-	-	-	-	Comprometida/diminuída no grupo sepse	-	-	-
Taccone, <i>et al.</i> ¹⁰³	Prospectivo, observacional	21	65	Choque séptico	<72h	20 mim	-	-	-	Comprometida	-	-	-	-	-	-
Steiner, <i>et al.</i> ¹²³	Prospectivo, observacional	23	68	Sepse grave e choque séptico	-	60 mim	-	-	-	-	Comprometida	-	-	-	-	-
Pfister, <i>et al.</i> ¹¹⁹	Prospectivo, observacional	16	75	Sepse, sepse grave e choque séptico	>48h	-	-	-	-	Comprometida	-	-	Normal	-	-	Maior delirium em pacientes com comprometimento da autorregulação
Kadoi, <i>et al.</i> ¹²⁶	Prospectivo, observacional	20	65	Sepse grave	<72h	5 - 10mim	-	-	-	-	-	-	Diminuída (pior no grupo que usou dexmedetomidina)	-	Dexmedetomidina ou propofol	-

Continua

Conclusão

<i>Estudo</i>	<i>Desenho</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Idade</i>	<i>Classificação</i>	<i>Momento da avaliação</i>	<i>Tempo</i>	<i>FSE</i>	<i>IP</i>	<i>FSEi</i>	<i>ARe</i>	<i>ARd</i>	<i>RO2</i>	<i>RCO2</i>	<i>Rnora</i>	<i>Sedativos</i>	<i>Desfecho clínico</i>
Thess, <i>et al.</i> ¹²⁷	Prospectivo, observacional	10	50	Sepse grave	>48h	40 mim	Normal	-	-	-	-	Normal	Normal	-	Propofol e sulfentanil	-
Bowie, <i>et al.</i> ¹²⁸	Prospectivo, observacional	12	68	Sepse grave e choque séptico	>24h	-	-	-	-	-	-	-	Variável	-	-	Não houve diferença estatisticamente significativa
Terborg, <i>et al.</i> ¹²⁵	Prospectivo, observacional	8	60	Sepse grave	-	-	Aumentado	-	-	-	-	-	Comprometida	-	-	-
Matta, <i>et al.</i> ¹²¹	Prospectivo, observacional	10	60	Sepse, seps grave e choque séptico	<24h	-	-	-	-	Normal	-	-	Normal	-	-	-

4.3.1 sCA e dCA

sCA ou dCA foram avaliados em quatro estudos, todos observacionais, com um total de 70 pacientes incluídos. Três estudos avaliaram sCA^{103,119,121} e um avaliou dCA¹²². Eles demonstraram que a autorregulação está prejudicada na fase de sepse tardia^{103,119,123} e que está inalterada na fase precoce¹²¹. A pontuação média na lista de verificação de qualidade proposta desses estudos foi de 11 (intervalo 9-12). As limitações foram um pequeno número de pacientes avaliados e a variabilidade metodológica das análises da CA.

4.3.2 CRCO2

Sete estudos, todos observacionais (um controlado), avaliaram o CRCO2, com um total de 110 pacientes incluídos. Três estudos mostraram uma redução do CRCO2 em pacientes sépticos¹²⁴⁻¹²⁶, três estudos descreveram a reatividade ao CO2 como inalterada^{119,123,127} e um estudo demonstrou que a reatividade ao CO2 era variável¹²⁸. A pontuação média na lista de verificação de qualidade proposta desses estudos foi de 11 (intervalo 9-12). As limitações foram um pequeno número de pacientes avaliados, diferentes estímulos vasodilatadores (CO2 ou acetazolamida), diferentes valores de corte e variabilidade metodológica das análises de CRCO2.

4.3.3 Parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral

Sete estudos, todos observacionais e prospectivos (quatro controlados), avaliaram as variáveis de DTC, com um total de 152 pacientes incluídos. O principal achado da maioria dos estudos foi a diminuição do mCBFv na sepse^{122,124-126}. No

entanto, um estudo mostrou aumento no mCBFv, e um estudo demonstrou que este parâmetro não foi alterado. Três estudos avaliaram a dCBFv e dois a sCBFv. Eles concluíram que, na sepse, há um aumento na velocidade sistólica (VS)^{31,128}, e uma diminuição da velocidade diastólica (VD)^{31,122,124}. Todos os estudos demonstraram aumento do IP na sepse^{31,32,122,124-127}. A pontuação média na lista de verificação de qualidade proposta dos estudos foi 11 (intervalo 10-12). As limitações foram diferentes estágios de avaliação dos parâmetros de CBF e heterogeneidade dos grupos avaliados.

4.3.4 Metanálise

Para a metanálise, apenas as variáveis mCBFV, sCBFv, dCBFv e IP permaneceram adequadas. As demais variáveis tiveram que ser excluídas por diferentes metodologias, diferentes estímulos e diferentes valores de corte.

Os estudos que avaliaram CBFV em pacientes sépticos *versus* não sépticos mostraram que uma diminuição não significativa do mCBFV na sepse (média -1,42, heterogeneidade $p = 0,151$ e IC95% - 5,22 a 2,37 - Tabela 4), e foi associada a significativo aumento do IP (média 0,18; heterogeneidade $p < 0,001$ e IC 95% 0,03-0,33 - Tabela 5). A velocidade sistólica mostrou um aumento não significativo na sepse (média 8,09, heterogeneidade $p = 0,177$ e IC 95% -6,41 a 22,60 - Tabela 6), mas uma diminuição não significativa da velocidade diastólica foi encontrada (média -7,83; heterogeneidade $p = 0,092$ e IC a 95%: 16,63 a 0,96 - Tabela 6).

Tabela 4 - Valores médios da velocidade de fluxo sanguíneo encefálico (CBFV) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise

Estudo	CBFV, cm.s ⁻¹				
	Controles		Pacientes		Média (95%IC)
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Pierrakos <i>et al.</i> ¹⁰	36	99 (28,0)	36	110 (34,0)	11 (-3,3 a 25,3)
Fulesdi <i>et al.</i> ¹²	16	56,6 (10,7)	16	52,9 (29,4)	-3,7 (-19 a 1,6)
Szatmari <i>et al.</i> ¹⁴	20	58,2 (12,0)	14	47,9 (14,5)	-10,3 (-19,5 a -1,0)
Kadoi <i>et al.</i> ¹⁹	20	37,6 (4,75)	20	36,8 (4,1)	-0,7 (-3,5 a 2,0)
Terborg <i>et al.</i> ¹⁸	8	37,6 (4,75)	8	36,8 (4,16)	-0,7 (-5,1 a 3,6)
TOTAL	100		94		-1,4 (-5,2 a 2,3)*

* Heterogeneidade: p = 0.15

Tabela 5 - Valores médios dos Índices de Pulsatilidade (IP) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise

Estudo	IP				
	Controles		Pacientes		Média (95%IC)
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Pierrakos <i>et al.</i> ¹⁰	36	0,98 (0,16)	36	1,15 (0,25)	0,17 (-0,07 to 0,26)
Fulesdi <i>et al.</i> ¹²	16	0,84 (0,21)	16	1,16 (0,24)	0,32 (0,16 to 0,47)
Szatmari <i>et al.</i> ¹⁴	20	0,85 (0,20)	14	1,15 (0,35)	0,30 (0,09 to 0,50)
Kadoi <i>et al.</i> ¹⁹	20	1,05 (0,13)	20	1,06 (0,14)	-0,07 (-0,07 to 0,09)
TOTAL	92		86		0,18 (0,03 a 0,33)*

*Heterogeneidade: p < 0,001

Tabela 6 - Valores médios da velocidade de fluxo sanguíneo encefálico sistólica e diastólica (CBFV) nos controles e nos pacientes sépticos incluídos na metanálise

Estudo	sCBFV, cm.s ⁻¹					dCBFV, cm.s ⁻¹				
	Controles		Pacientes		Média (95%IC)	Controles		Pacientes		Média (95%IC)
	n	Média (DP)	n	Média (DP)		n	Média (SD)	n	Média (SD)	
Pierrakos <i>et al.</i> ¹⁰	36	166 (51,0)	36	192 (59,0)	26,0 (0,5 a 51,4)	36	67 (18,0)	36	68 (26,0)	1,0 (-9,3 to 11,3)
Fulesdi <i>et al.</i> ¹²	16	85,4 (13,7)	16	94 (42,2)	8,6 (-13,1 a 30,3)	16	45,2 (8,2)	16	34,8 (23,4)	-10,4 (-22,5 to 1,7)
Szatmari <i>et al.</i> ¹⁴	20	85,9 (13,7)	14	85,4 (20,7)	-0,5 (-12,8 a 11,8)	20	45,6 (8,8)	14	32,5 (12,3)	-13,1 (-20,6 to -5,5)
TOTAL	72		66		8,0 (-6,4 a 22,6)*	72		66		-7,8 (-16,6 a 0,9)**

* Heterogeneidade: p = 0,17

** Heterogeneidade: p = 0,09

Em relação aos estudos que compararam as variáveis nos estágios precoce e tardio, os principais achados foram um aumento não significativo no mCBFV, PI e sCBFV 24 h após o diagnóstico de sepse (média 22,50, heterogeneidade $p < 0,001$ e IC a 95% 11,74 a 56,74; 0,01; heterogeneidade $p = 0,53$ e IC a 95%: 0,07 a 0,03, 2,97; heterogeneidade $p = 0,22$ e IC a 95%; -8,06 a 14,00, respectivamente (Figuras 5, 6 e 7). Por outro lado, dCBFV mostrou uma diminuição não significativa nas primeiras 24h (média -0,37; heterogeneidade $p = 0,20$ e IC 95% -5,05 a 4,29 - Figura 8).

Figura 5 - Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade média do fluxo em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico

Figura 6 - Análise estatística de estudos que avaliaram o IP em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico

Figura 7 - Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade do fluxo sistólico em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico

Figura 8 - Análise estatística de estudos que avaliaram a velocidade do fluxo diastólico em pacientes sépticos antes e 24 horas após o diagnóstico

4.4 Discussão

A contribuição mais importante desta revisão é a identificação de alterações hemodinâmicas cerebrais em pacientes com sepse em comparação com indivíduos-controle, durante os diferentes estágios da doença. A maioria dos parâmetros avaliados na metanálise, porém, não atingiu significância, devido, principalmente, à heterogeneidade dos estudos. Mesmo assim, um padrão de comportamento hemodinâmico pode ser especulado. Em relação aos estágios da sepse, um aumento progressivo da Vm e IP (CA permanece inalterada) na fase precoce da sepse (24 horas após o início dos sintomas da sepse) foi encontrado na maioria dos estudos. Em

contraste, foi descrita uma redução da Vm e IP, e comprometimento da CA na fase mais tardia da sepse (pacientes com sepse grave ou choque séptico). Uma descrição desse fenômeno não foi ainda relatada na literatura. A comparação entre pacientes sépticos e grupo-controle revelou aumento de Vs, diminuição de Vd e consequente elevação de IP. Esses resultados estão de acordo com os relatados na literatura sobre as modificações hemodinâmicas sistêmicas (fluxo sanguíneo e resistência vascular). A visão geral quantitativa fornecida por este estudo fornece evidências de que os parâmetros hemodinâmicos cerebrais se comportam de forma diferente durante as fases da doença.

A elevação significativa do IP pode representar uma maior resistência cerebrovascular na sepse, que tem correlação com maior prevalência de *delirium*³¹ e coma. O IP é a diferença entre as velocidades de fluxo sistólico e diastólico dividido pela velocidade média, e pode representar o tônus da vasculatura cerebrovascular distal, pode ser influenciado pela alta pressão intracraniana, baixa pressão arterial diastólica associada a choque sistêmico, a alterações de PCO₂ e à pressão arterial sistêmica próxima da pressão crítica de fechamento. Portanto, o aumento do IP nesta revisão deve ser visto com cautela.

Um estudo recente¹²⁹ mostrou que PI não pode ser interpretado sozinho como um indicador absoluto de resistência cerebrovascular, mas pode ser associado a outros parâmetros¹³⁰. No entanto, nos estudos incluídos nesta presente revisão, o PCO₂ foi controlado (e não variado) e não se esperava pressão intracraniana elevada.

Quando o comportamento do fluxo sanguíneo foi sistematicamente avaliado em pacientes sépticos em dois momentos diferentes, uma tendência para um aumento de mCBVF, sCBFV e PI foi encontrada 24 horas após o diagnóstico de sepse.

Embora não sejam significativos, esses achados são importantes porque estão correlacionados com os achados fisiopatológicos observados em outros estudos. As células endoteliais dos vasos cerebrais que são prematuramente ativadas por citocinas e endotoxinas pró-inflamatórias podem reduzir a resposta vasoativa do endotélio por meio do óxido nítrico (NO), promovendo a vasoconstrição mediada por prostanoídes e endotelinas^{93,94,126}. A ativação do óxido nítrico sintase (iNOS) pelo endotélio é responsável pela sobreprodução de NO, o que pode levar à dilatação vascular cerebral e contrabalancear a resposta vasoconstritora precoce⁹⁵.

A acumulação gradual de NO que ocorre em todas as fases da sepse (principalmente durante as fases posteriores) pode levar à normalização ou ao aumento do fluxo. O CBF aumentado também é aumentado pela disfunção mitocondrial associada à alta produção de lactato, que é mais comum nas fases mais tardias da sepse¹³¹.

Embora o IP elevado apresente um aumento da resistência cerebrovascular que possa promover uma diminuição do CBFV, esta revisão demonstrou que o aumento do PI, evidente 24h após o diagnóstico de sepse, foi associado a aumentos no sCBFV e no mCBFV. Uma explicação razoável para este fenômeno é que a vasoconstrição sistêmica inicial desencadeia um aumento no débito cardíaco¹³² com um aumento desproporcional no sCBV e uma diminuição no dCBFV, levando a um aumento final no mCBFV.

Embora a avaliação quantitativa da autorregulação cerebral não tenha sido possível incluir na nossa metanálise, 3 dos 4 estudos demonstraram comprometimento na autorregulação, o que indicou que esse fenômeno pode ocorrer durante a sepse. A maioria dos estudos demonstrou que a sepse causa uma redução

na reatividade microvascular devido à acumulação de NO, o que também está associado ao menor consumo de oxigênio nos tecidos^{82,96}. O comprometimento da CA tem sido correlacionado com doenças mais graves, ocorrência mais frequente de EAS, altos níveis de biomarcadores inflamatórios (proteína C-reativa e interleucina-6), danos neuronais (100-beta) e prognósticos desfavoráveis, especialmente durante o período posterior fase¹²¹. Além disso, o comprometimento da CA foi fortemente associado aos níveis de PaCO₂ e não se correlacionou com a disfunção hemodinâmica sistêmica^{103,121,123}. É razoável concluir, com base nesses estudos, que, além de uma mera avaliação da CBF, a investigação da CA durante a sepse pode proporcionar uma melhor compreensão da doença e pode influenciar o manejo clínico do paciente.

Houve resultados conflitantes em relação à reatividade ao CO₂. Em parte, esse achado pode ser devido a diferenças metodologias durante a análise. Em alguns estudos, os pacientes estavam sedados e sob ventilação mecânica, enquanto, em outros estudos, os pacientes apresentavam ventilação espontânea. Além disso, foram adotados diferentes estímulos vasodilatadores (CO₂ ou acetazolamida) e diferentes valores de corte. Por esse motivo, não foi possível realizar uma metanálise para avaliar a reatividade ao CO₂. A redução da reatividade ao CO₂ em pacientes sépticos pode aumentar o risco de baixa perfusão encefálica, o que pode causar lesão encefálica, disfunção neuronal e pior prognóstico neurológico. Pfister *et al.*¹¹⁹ mostraram evidências de que, independentemente das mudanças na pressão arterial média (MAP), a reatividade cerebrovascular do CO₂ foi severamente comprometida. Esta descoberta foi corroborada por Terborg *et al.*¹²⁵, que demonstraram menor reatividade vascular ao CO₂ em pacientes sépticos que receberam sedativos diferentes.

A maioria dos estudos nesta revisão usou o escore de gravidade APACHE II ou o escore SAPS II para classificar pacientes sépticos. Não foi encontrada associação significativa entre os escores e seus resultados. No entanto, Pierrakos *et al.*³² mostraram uma diferença significativa no escore APACHE II no choque séptico, quando IP foi alto. Foram utilizados vasopressores/inotrópicos em pacientes sépticos em todos os estudos incluídos nesta revisão, exceto Szatmári *et al.*¹²⁴ Não foi descrita nenhuma influência significativa no resultado.

Alterações na perfusão encefálica durante a sepse contribuem para a fisiopatologia da EAS. Muitos fatores que levam a alterações de CBF (como alterações na reatividade cerebrovascular e comprometimento da autorregulação) são, frequentemente, resultado de disfunção da microvasculatura cerebral do tecido encefálico devido à liberação de mediadores inflamatórios⁴⁴. Esse fato é mais evidente ao comparar o CBF em dois momentos diferentes após o diagnóstico de sepse.

O uso de TCD para avaliar os padrões hemodinâmicos cerebrais tem algumas vantagens clínicas: (1) O TCD pode ser usado para identificar padrões hemodinâmicos cerebrais na sepse que podem preceder os sinais hemodinâmicos sistêmicos; (2) O IP aumentado em pacientes confusos pode ser um sinal precoce de sepse e ajudar a diminuir o tempo de diagnóstico³¹; e (3) a identificação das alterações de CBF em tempo real com TCD, correlacionando-se com mudanças hemodinâmicas sistêmicas, pode melhorar o manejo clínico da pressão sanguínea e do volume sanguíneo em pacientes sépticos.

As limitações dos estudos incluídos nesta metanálise incluem o pequeno número de pacientes avaliados, a variabilidade metodológica, a heterogeneidade dos

grupos avaliados e a presença de apenas um estudo controlado e não cego, todos os quais deixam esses estudos com pouca potência estatística. Outro fator limitante importante é que o DTC depende do operador. Embora a avaliação do poder estatístico dos estudos seja baixa, a qualidade metodológica global de cada estudo é boa, refletindo a boa qualidade dos principais critérios metodológicos na maioria dos estudos. Isso é muito relevante para a interpretação das descobertas.

4.5 Conclusão

Alguns padrões hemodinâmicos cerebrais ocorrem durante a evolução da sepse. Esses padrões apontam tendência para vasoconstrição cerebral precoce seguida de vasodilatação tardia com aumento do FSE.

Os estudos selecionados demonstraram que o DTC é um método importante, acessível e não invasivo de avaliação da circulação cerebral em pacientes com sepse. Embora os estudos incluíssem um pequeno número de pacientes e com grande heterogeneidade, seus resultados são relevantes devido à boa qualidade da pesquisa. No entanto, novos estudos com um número maior de pacientes e metodologias apropriadas são ainda necessários para permitir melhores correlações das mudanças observadas com as diversas fases da doença. Tais estudos proporcionariam uma melhor compreensão das alterações microvasculares, melhorando, assim, o manejo de pacientes sépticos e, possivelmente, seus resultados clínicos.

5 MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em sessão de 21 de janeiro de 2014, sob o nº 940.024. Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la (Anexos A e B).

Trata-se de estudo observacional longitudinal prospectivo e controlado em que foram avaliados consecutivamente pacientes diagnosticados com sepse admitidos na UTI nas primeiras 24 horas do início dos sintomas e indivíduos controles saudáveis. As avaliações foram realizadas em dois momentos (nas primeiras 24 horas - T1 e após 48 horas - T2 da admissão até alta do paciente da unidade ou óbito). Os pacientes foram monitorizados com pressão sanguínea arterial invasiva, pressão expiratória final de CO₂ (PETCO₂) e velocidade de fluxo sanguíneo encefálico. A rotina de atendimento clínico aos pacientes não foi alterada durante o estudo.

O diagnóstico de sepse foi definido de acordo com o *Third International Consensus for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Task Force*¹³. O *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score* foi usado para classificar o grau de disfunção orgânica

e o *Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3)* foi usado para avaliar a condição, o prognóstico e a mortalidade hospitalar ajustada ao risco dos pacientes¹³⁴⁻¹³⁶.

Pacientes consecutivos admitidos na UTI com diagnóstico de sepse foram orientados para os critérios de inclusão. O pesquisador avaliou diariamente a elegibilidade do paciente, explicava detalhadamente o estudo ao familiar responsável e, após assinatura do TCLE, realizava a inclusão.

Os critérios de inclusão foram: 1) idade maior que 18 anos; 2) sepse diagnosticada em até 24 horas da admissão na UTI; e 3) termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente ou pelos familiares.

Os critérios de exclusão foram: 1) doença encefálica prévia; 2) encefalopatia hepática ou outras encefalopatias metabólicas prévias; 3) doença cardíaca prévia (insuficiência cardíaca, doença coronariana grave e doença valvar grave); 4) doenças crônicas respiratórias graves prévias (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibrose pulmonar); 5) doença carotídea com estenose > 70% e estenose arterial intracraniana crítica; 6) sepse em que o foco infeccioso fosse o SNC; e 7) ausência de janela temporal bilateral.

O mascaramento do estudo se deu em relação aos dados clínicos dos pacientes incluídos e aos seus desfechos. Um avaliador independente treinado preenchia, em cada momento de avaliação, formulários de dados clínicos e prognósticos (Anexo C).

O estudo foi realizado na UTI da clínica médica e na UTI da anestesiologia do Instituto do Central do HC-FMUSP, de março de 2016 a abril de 2017.

5.2 Protocolo de Coleta de Dados do Grupo Controle

Controles pareados por idade, sexo e pressão arterial também foram recrutados. Apenas controles saudáveis foram incluídos no estudo. O método foi explicado a cada voluntário e o consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante.

As medições foram realizadas no laboratório de neurosonologia e hemodinâmica encefálica do HC-FMUSP, com temperatura controlada (20-24° C), livre de distrações. Os voluntários foram solicitados a não fumar ou beber café durante as 12 h antes da gravação porque a nicotina e a cafeína podem afetar, direta ou indiretamente, o tônus muscular vascular cerebral. A pressão de batimento a batimento (a cada ciclo cardíaco) foi registrada continuamente, usando de forma intercambiável o Finapres® (Ohmeda 2300; Finapres, Louisville, CO, EUA) e os dispositivos Finometer® (FMS, Finapres Measurement Systems, Arnhem, Holanda). O manguito do dispositivo foi acoplado ao dedo médio da mão esquerda. O mecanismo auto-corretivo e *Physiocal* foi ligado e desligado e, para o Finapres®, a calibração da PA foi registrada.

A frequência respiratória e o EtCO₂ foram medidos através de cateter nasal por um capnógrafo. A insonação bilateral da ACM foi realizada utilizando um DTC (DWL, *Doppler-Box*) com uma sonda de 2 MHz, que foi fixada na cabeça por um capacete específico para este fim. Esses parâmetros foram registrados simultaneamente em um sistema de software de computador, fornecendo dados para análises subsequentes.

Para a aquisição dos parâmetros fisiológicos, os sujeitos permaneceram na posição supina e todas as instruções detalhadas foram explicadas, antes das

medições. Após um período de 15 minutos de estabilização, foi realizada a gravação dos dados fisiológicos durante 5 minutos.

Os dados foram gravados simultaneamente em um sistema de aquisição de dados para posterior análise off-line. Os sinais de EtCO₂, PA foram amostrados a 500 amostras/s.

A edição dos dados foi concluída usando o software interno desenvolvido pelo Departamento de Medicina Física da Universidade de Leicester. A PA foi calibrada no início de cada gravação. Todos os sinais foram inspecionados visualmente para identificar artefatos e ruído, e pontas estreitas foram removidas por interpolação linear. Os canais velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) foram submetidos a um filtro mediano e todos os sinais foram filtrados por um filtro passa-baixo com uma frequência de corte de 20 Hz. O intervalo R-R foi então automaticamente marcado a partir do ECG e a frequência cardíaca contínua foi plotada contra o tempo. Batimentos ectópicos causaram picos no sinal da frequência cardíaca; estes foram removidos manualmente, observando os intervalos R-R para os pontos no tempo em que ocorreram. Se a frequência cardíaca não pode ser calculada a partir do ECG (devido a um traço de baixa qualidade), a PA batimento a batimento foi usada como alternativa. A PA média, o VFSC, os valores sistólicos/diastólicos, a RAP e a CrCP foram calculados para cada ciclo cardíaco e a interpolação linear foi utilizada para obter estimativas de EtCO₂ sincronizadas ao final de cada ciclo cardíaco. Os dados batimento a batimento foram interpolados e reamostrados em 5 amostras/s para produzir sinais com uma base de tempo uniforme. A relação instantânea entre BP e VFSC foi usada para estimar a CrCP e a RAP para cada ciclo cardíaco, usando o primeiro método harmônico⁴⁰.

5.3 Protocolo de Coleta de Dados dos Pacientes Sépticos

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da hemodinâmica encefálica com medições realizadas em posição supina e discreta elevação da cabeça, com o uso de um travesseiro. A PA invasiva foi instalada no membro superior posicionado ao nível do coração e registrada por monitor multiparamétrico (Philips, IntelliVue MX550). A pressão expiratória final de CO₂ foi medida com capnógrafo por infravermelho acoplado ao tubo endotraqueal (quando os pacientes estavam sob ventilação mecânica) ou a uma máscara facial bem ajustada. As artérias cerebrais médias foram avaliadas bilateralmente, utilizando-se de um transdutor de 2 MHz (DWL, *Doppler-Box*), posicionado na janela do osso temporal e mantido, assim, com um suporte, especialmente desenvolvido para esse fim. A profundidade de insonação utilizada foi de 50 a 55 mm. Dados sobre a pressão arterial invasiva (PAI) e a VFSC foram transferidos continuamente para um computador, para análise posterior. Cada análise foi registrada durante cinco minutos em repouso, após um período de estabilização de, no mínimo, 5 minutos.

Adicionalmente, nos pacientes que estavam em uso de noradrenalina foi realizada análise da resposta do aumento da infusão da dose deste fármaco, conforme descrito a seguir.

A relação instantânea entre PAI e VFSC foi utilizada para estimar a CrCP e o produto de área de resistência (RAP) para cada ciclo cardíaco usando o primeiro método harmônico⁴⁶.

5.4 Protocolo de Avaliação da Autorregulação

Os dados de PA e de VFSC foram obtidos a uma taxa de amostragem de 100 Hz. Todos os sinais foram verificados visualmente para identificar artefatos ou ruídos, eliminando as espículas por interpolação linear. Utilizou-se uma frequência de 20 Hz como *cut-off* para filtragem dos sinais. Foram identificados o início e o fim de cada ciclo cardíaco, calculando os valores médios de VFSC e PA batimento a batimento. Os parâmetros de batimento a batimento foram interpolados com um polinômio de terceira ordem e reamostrados a 5 Hz, para gerar sinais com uma base de tempo uniforme.

A DAC foi avaliada por meio da análise da função de transferência, utilizando flutuações espontâneas da PA como entrada e as alterações correspondentes à VFSC como saída, em gravações com duração de cinco minutos, conforme descrito anteriormente⁸¹. O método de Welch foi adotado para estimativas dos espectros obtidos com a transformação rápida de Fourier (segmentos de 102,4 s com 50% de superposição).

O índice de autorregulação cerebral (ARI) foi calculado por meio da resposta ao degrau da VFSC às flutuações espontâneas da PA^{43,137,138}, e comparado com as curvas dos modelos propostos por Tiecks *et al.*¹³⁹. Para aceitar ou rejeitar as estimativas de ARI, foi adotado um novo procedimento utilizando o erro quadrático médio normalizado para o ajuste dos modelos de Tiecks *et al.*¹³⁹ à resposta ao degrau da VFSC, associado a um limiar mínimo para a função de coerência na faixa de frequência além da área da AR ativa¹⁴⁰.

O índice de Autorregulação (ARI) foi adotado para quantificar o *status* de CA¹³⁸. ARI consiste em 10 níveis, de danificado (ARI = 0) a intacto CA (ARI = 9).

Uma equação diferencial de segunda ordem simula 10 conjuntos de respostas de CBFv a uma mudança de passo ideal na PA. Ao comparar o CBFv gravado com as 10 velocidades simuladas, o ARI é atribuído a cada assunto para ambos os hemisférios usando o melhor ajuste de mínimos quadrados.

Os parâmetros médios da hemodinâmica cerebral de referência são reportados ao longo de uma gravação de 5 min em repouso.

O comportamento evolutivo do FSE foi avaliado nos tempos T1 e T2 por meio do cálculo da VmFSE, do IP e da Pressão de Perfusão Encefálica Estimada (ePPE). Para cálculo de VmFSE, IP e ePPE, foram consideradas as seguintes fórmulas: $VmFSE = v_s + (2.VD)/3$; $IP = (VS-VD)/VM$; $ePPE = PAM.VD/(VM + 14)^{141}$.

5.5 Análise da Autorregulação Dinâmica Encefálica e do Comportamento do Fluxo Sanguíneo Encefálico após Aumento da Infusão de Noradrenalina

Após término da gravação dos dados em repouso, os pacientes que estavam em uso de noradrenalina endovenosa, foram submetidos a aumento escalonado da dose de infusão até a PAM atingir um novo patamar de aumento de 20 mmHg do valor basal prévio.

Cada análise foi registrada durante cinco minutos. A gravação foi iniciada ao mesmo tempo em que se iniciou o aumento escalonado da dose de infusão de noradrenalina. Dados sobre a PAI e a VFSC foram transferidos continuamente para um computador, para análise posterior.

O comportamento evolutivo do FSE foi avaliado durante todo o tempo e foi dividido em 3 intervalos para posterior análise evolutiva. Intervalo 1 (40 a 70 segundos), intervalo 2 (110 a 140 segundos) e intervalo 3 (240 a 270 segundos).

5.6 Avaliação de Desfechos Clínicos

Delirium e óbito na UTI foram considerados desfechos clínicos. Para avaliação de delirium, foi escolhido o *confusion assessment method* (CAM), previamente validado para a Língua Portuguesa^{32,142}, um algoritmo de diagnóstico para determinar a presença ou ausência de *delirium*. A escala tem como objetivo identificar alteração aguda ou flutuação do nível de consciência, desatenção e pensamento desorganizado¹⁴³. Em pacientes sob ventilação mecânica, a avaliação de *delirium* foi realizada com a utilização da escala adaptada, em versão validada para aplicação não verbal do *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU)¹⁴⁴.

A avaliação de delirium foi realizada uma vez ao dia por uma enfermeira treinada, nos tempos T1 e T2, para manter o cegamento do pesquisador principal quanto aos desfechos clínicos.

5.7 Indivíduos

No estudo, foram incluídos 40 pacientes consecutivos, internados na UTI da clínica médica e na UTI da anestesiologia do ICHC-FMUSP no período de 1 de março de 2016 a 25 de abril de 2017. Também foram incluídos no estudo 36 voluntários sadios (controles), pareados por idade e sexo, sem história de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, diabetes mellitus, hipercolesterolemia ou estenose da artéria carótida.

5.8 Análise Estatística

A distribuição da normalidade para variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com inclinação positiva foram normalizadas usando o logaritmo base10 da variável, a fim de ajustá-las aos modelos logísticos multivariáveis. Não foram encontradas diferenças significativas entre os hemisférios cerebrais direito e esquerdo no VFSC e ARI, portanto o valor médio para ambos os hemisférios foi utilizado em análises posteriores.

Os dados demográficos da linha de base foram comparados entre os dois grupos (sepse e controles) usando o teste t (t-Student). Os testes qui-quadrado e Kruskal-Wallis foram utilizados para análise de dados não paramétricos. VFSC, CrCP, RAP e ARI foram comparados usando ANOVA de desenho misto com o grupo de sujeitos como o fator entre sepse 1, sepse 2 e controles. No caso de um efeito de interação significativo, uma ANOVA de um fator com o procedimento post-hoc de Bonferroni foi realizada para identificar a fonte da diferença.

A análise de correlação rho de Spearman foi realizada para avaliar a relação entre VFSC (VFSC 1 e VFSC 2), ARI (ARI 1 e ARI 2) e variáveis clínicas (SAPS 3, SOFA, morte e delírio). A análise de regressão logística foi realizada para determinar as variáveis independentemente associadas ao mau resultado (óbito na UTI). Variáveis com valores de $p < 0,05$ no teste univariado foram incluídas neste modelo. Os dados de medição são expressos como média $\pm$ DP, e os dados de contagem são expressos como a taxa (porcentagem). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana, intervalo interquartil para variáveis que não apresentaram distribuição normal. Um valor de $P < 0,05$ foi

considerado significativo. Os dados foram analisados no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

6 RESULTADOS

6.1 Características dos Participantes

Trinta e seis controles e quarenta pacientes sépticos foram incluídos no estudo (total de 76 indivíduos). Vinte e nove pacientes (74% do grupo sepse) foram admitidos na UTI com choque séptico. As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre os subgrupos controle e sepse (Tabela 7 e 8). A idade média dos participantes controles e sépticos foi de 64 (± 10) e 55 (± 16), respectivamente. Houve predomínio do sexo feminino no grupo sepse.

Tabela 7 - Principais características das variáveis epidemiológicas e hemodinâmicas sistêmicas entre os controles e os pacientes sépticos

	Controle (N = 36)	Sepse (N = 40)
Idade, anos (DP)	64 (10,0)	55,4 (16,1)
Feminino, total%	19 (55)	21 (52)
FC, bpm (DP)	77,9 (3,2)	98,2 (5,2)*
EtCO ₂ , mmHg (DP)	39,7 (0,9)	40,2 (0,2)

*p < 0,05

A maioria dos pacientes do grupo sepse veio do centro cirúrgico 33 (82,5%) pacientes, seguido da enfermaria (5 (12,5%) e do pronto-socorro 2 (5,0%). O foco infeccioso principal mais frequente foi abdome 12 (30%), seguido de pulmão 8 (20%), pele 6 (15%), ossos 4 (10%), sítio cirúrgico 4 (10%), urinário 1 (2,5%), corrente sanguínea 1 (2,5%). Deram entrada na UTI já em choque séptico 29 (74,4%) dos pacientes e 22 (55%) com sinais de encefalopatia.

Tabela 8 Parâmetros clínicos, valores fisiológicos e laboratoriais entre os subgrupos dos pacientes sépticos nos tempos T1 e T2

	Sepse T1 (N = 40)	Sepse T2 (N = 33)
Idade (anos)	55,4 [18-81]	56,3 [18-81]
Sexo Feminino (%)	21 (52,5)	20 (60,6)
SOFA	7,5 [2-19]	7,4 [1-20]
Choque Séptico n(%)	28 (70)	32 (96)
Ventilação Mecânica n(%)	35 (87,5)	23 (69,6)
TSR n(%)	8 (20)	11 (33,3)
ECMO n(%)	2 (5)	0 (0)
Delirium n(%)	2 (5)	2 (6%)
SOFA Neurológico	1,6 [0-4]	1,6 [0-4]
SOFA Cardiológico	3,3 [0-4]	2,1 [0-4]
SOFA Respiratório	1,2 [0-4]	1,0 [0-3]
SOFA Hematológico	0,3 [0-3]	0,7 [0-4]
SOFA Renal	1,3 [0-4]	1,33 [0-4]
SOFA Hepático	0,4 [0-4]	0,4 [0-4]
Sinais de Encefalopatia n(%)	22 (55)	22 (66)
Sonolência n(%)	21 (52)	19 (57)
Agitação n(%)	4 (10)	3 (9)
Flapping n(%)	0 (0)	0 (0)
Convulsão n(%)	1 (2,5)	0 (0)
Mioclonias n(%)	0 (0)	0 (0)
Desorientação n(%)	6 (15)	6 (18)
Paresia n(%)	0 (0)	0 (0)
Outros n(%)	4 (10)	1 (3)
Nenhum n(%)	10 (25)	9 (27)
Hb (mg/dl)	9,4 [6-13,9]	9,0 [6,7-13,8]
Glicose (mg/dl)	140,8 [74-405]	125,1 [68-240]
FC (bpm)	101 [51-146]	97 [54-146]
Temperatura C°	36,4 [34,9-40,4]	36,4 [35-38,7]
Lactato arterial	26,9 [1,2-131]	24,3 [3-47]
PCR	240 [40,8-507,1]	240,3 [15,8-467,5]
PO ₂	110 [63,5-219,5]	89,4 [42,6-155,5]
PCO ₂	39 [24,4-62,9]	38,1 [24,7-49]

Continua

	Conclusão	
	Sepse T1 (N = 40)	Sepse T2 (N = 33)
PH	7,3 [7,1-7,5]	7,9 [7,2-7,5]
BE	-2,9 [-15,1-15,6]	-1,6 [-8,8-12,9]
Sódio	141 [132-157]	143 [133-156]
Balço hídrico	1258,2 [-735-4030]	612 [-2030-4500]
Uso de Sedativo n(%)	23 (57,5)	13 (39,3)
Dexmedetomidina n(%)	7 (17,5)	4 (12,1)
Midazolam n(%)	8 (20)	5 (15,1)
Propofol n(%)	8 (20)	3 (9)
Tiopental n(%)	0 (0)	0 (0)
Outro n(%)	0 (0)	0 (0)
RASS	-3,6 [-5-0]	-3,2 [-5-0]
Analgesia n(%)	33 (82,5)	17 (51,5)
Fentanil n(%)	33 (82,5)	16 (48,4)
Cetamina n(%)	0 (0)	0 (0)
Morfina n(%)	1 (2,5)	0 (0)
Nenhum n(%)	1 (2,5)	9 (27,2)
Fármaco vasoativo n(%)	39 (97,5)	20 (60,6)
Noradrenalina n(%)	39 (97,5)	20 (60,6)
Dobutamina n(%)	3 (7,5)	0 (0)
Adrenalina n(%)	0 (0)	0 (0)
Vasopressina n(%)	4 (10)	5 (15,1)
Azul de metileno n(%)	0 (0)	0 (0)
Nitroprussiato n(%)	0 (0)	0 (0)
Nitroglicerina n(%)	0 (0)	0 (0)
Foco Infeccioso:		
Pulmão n(%)	8 (20)	7 (21,2)
Abdome n(%)	12 (30)	8 (24,2)
Sítio cirúrgico n(%)	4 (10)	3 (9)
Ossos n(%)	4 (10)	4 (12,1)
Pele n(%)	6 (15)	4 (12,1)
Trato urinário (%)	1 (2,5)	1 (3)
Corrente sanguínea (%)	1 (2,5)	1 (3)
Desconhecido (%)	3 (7,4)	3 (9)

*p < 0,05 para comparação entre Sepse T1 e Sepse T2.

6.2 Parâmetros Hemodinâmicos Sistêmicos e da Hemodinâmica Cerebral

Não foram encontradas diferenças entre grupo sepse T1 e grupo controle em IP, ePPE, sCBFv, dCBFv, RAP, CrCP e EtCO₂. O mCBFv e a frequência cardíaca (FC) foram maiores na sepse em comparação ao grupo controle ($p = 0,001$) e a PAM foi menor no grupo sepse T1 ($p = 0,001$). A evolução longitudinal (T1 e T2) revelou aumento nos valores de ePPE, mCBFv e IBP ($p < 0,05$) e não foram encontradas diferenças em IP, sCBFv, dCBFv, RAP e CrCP entre estes subgrupos.

Os valores médios do ARI nos diferentes grupos são comparados na Figura 1 e na Tabela 9, mostrando que o ARI foi significativamente menor no grupo sepse T1 e no grupo sepse T2 em comparação com os controles (Tabela 9, $p = 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente). Em comparação ao grupo controle, os dois momentos (T1 e T2) foram significativamente diferentes ($p = 0,01$) (Anexo D).

Tabela 9 - Parâmetros da hemodinâmica encefálica encontrados na avaliação evolutiva nos tempos T1 e T2 dos pacientes sépticos e controles

	Sepse T1 (N = 40)	Sepse T2 (N = 21)	Controles (N = 36)
ARI (DP)	4,0 (2,2) *	1,6 (0,4) *#	5,5 (1,5)
IP (DP)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	0,68 (0,19)
ePPE, mmHg (DP)	43,8 (7,4)	51,3 (8,7) *#	45,8 (9,7)
VmFSE, cm.s-1 (DP)	65,9 (18,4) *	71,8 (23,4) *#	56,6 (11)
VsFSE, cm.s-1 (DP)	97,2 (28,6)	106,6 (34,4)	93,4 (30,2)
VdFSE, cm.s-1 (DP)	44,9 (10,8)	48,9 (20,1)	41,7 (10,3)
RAP (DP)	1,1 (0,4)	1,0 (0,4)	1,5 (0,3)
CrCP, mmHg (DP)	15,3 (8,7)	16,5 (10,8)	18 (13,3)
PAM, mmHg (DP)	77,4 (11,6) *	87,1 (9,9) *#	95,3 (12,1)

* $p < 0,05$ para comparação com controle.

$p < 0,05$ para comparação entre Sepse T1.

6.3 Parâmetros Clínicos e Valores Laboratoriais

Os parâmetros clínicos e os valores laboratoriais não diferiram entre os grupos em nenhum momento (Tabela 8), o mesmo foi observado para hemoglobina, lactato sanguíneo, excesso base e ânion gap, PaCO₂ venoso-arterial, temperatura e glicemia.

6.4 Desfechos Clínicos

A média do SOFA na admissão da UTI foi 7,5 ($\pm$ 3,1) e o SAPS foi 57,8 ($\pm$ 22,2). Os principais sinais de encefalopatia na admissão foram sonolência (21, 52%), seguida por desorientação (6, 15%), agitação (4, 10%) e convulsões (1, 2,5%). Além disso, 5 pacientes (13,2%) já apresentavam CAM positivo para *delirium* nas primeiras 24 horas da admissão da UTI.

A mortalidade dos pacientes sépticos foi de 47,5% e a principal causa de morte foi choque séptico refratário (74,4%). Não foram encontradas diferenças entre os grupos sepse T1 e sepse T2 em relação ao SOFA, uso de sedativos e uso de drogas vasoativas.

6.5 Correlação Entre Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas

A mortalidade foi correlacionada significativamente com ARI reduzido (comprometimento da AC) no dia 1 ($r = -0,450$, $p = 0,04$). O CBFv reduzido no dia 2 foi associado a escores SAPS3 mais altos ($r = -0,415$, $p = 0,03$). Não foram identificadas correlações significativas entre os ARI (ARI 1 e ARI 2) e as escalas clínicas (SAPS3 e SOFA), CBFv (CBFv1 e CBFv2) ou SOFA. Apenas cinco dos 40 pacientes foram diagnosticados com *delirium*, e nenhuma análise adicional foi realizada. Os resultados da análise de regressão logística são apresentados na Tabela 10, após o ajuste para variáveis significativas na análise univariada.

Tabela 10 - Resultados da análise de regressão logística

	F	R (SE)	p-value
SAPS3	5,8	0,384 (0,15)	0,02
SOFA	10,5	0,486 (0,14)	0,002
CBFv 1	3,1	0,290 (0,16)	0,07
ARI 1	2,2	0,261 (0,17)	0,14

6.6 Parâmetros da Autorregulação Dinâmica Encefálica e do Comportamento do Fluxo Sanguíneo Encefálico após Aumento da Infusão de Noradrenalina

A análise do comportamento evolutivo dos parâmetros de hemodinâmica encefálica evidenciou que, após aumento da infusão da dose de noradrenalina, aumentaram significativamente o ARI ($p = 0,03$), a VmFSE ($p = 0,000$), o RAP ($p = 0,001$) e a PAM ($p = 0,0001$), ao se comparar o efeito da intervenção farmacológica nos 3 intervalos da análise evolutiva. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de CrCP na comparação dos intervalos 1,2 e 3 ao longo do tempo de observação (Tabela 11, Figuras de 9 a 13).

Tabela 11 - Parâmetros da hemodinâmica encefálica encontrados na avaliação dos pacientes sépticos após aumento da infusão da dose de noradrenalina - Comparação dos intervalos 1, 2 e 3

	T1	T2	T3
ARI (DP)	3,1 (2,1)	3,3 (2,3)	4,2 (2,4) *
VmFSE, cm.s-1 (DP)	67,3 (19,6)	71,5 (21,5)	77,2 (22,5) *
RAP (DP)	1,3 (0,4)	1,5 (0,5)	1,6 (0,8) *
CrCP, mmHg (DP)	14 (11,5)	15,2 (11,6)	12,5 (10,8)
PAM, mmHg (DP)			

* $p < 0,05$ para comparação entre os intervalos T1 e T3.

Intervalo 1 (40 a 70 segundos), intervalo 2 (110 a 140 segundos) e intervalo 3 (240 a 270 segundos).

Figura 9 - Comportamento evolutivo da VmFSE durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina

Figura 10 - Comportamento evolutivo da RAP durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina

Figura 11 - Comportamento evolutivo da CrCP durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina

Figura 12 - Comportamento evolutivo da PAM durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina

Figura 13 - Comportamento evolutivo da ARI durante o aumento da infusão da dose de noradrenalina

7 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro estudo que descreve avaliações seriadas longitudinais da AC com o uso de DTC em pacientes sépticos. Nossos resultados fornecem evidências de que a hemodinâmica cerebral está comprometida na sepse e de que a AC diminuiu significativamente na fase aguda da sepse, com piora nas 48 horas após o início da doença. Valores mais baixos de ARI em pacientes sépticos indicam que a resposta ao degrau do CBFv (Figura 14), que reflete o efeito de uma mudança repentina na pressão arterial, mostra uma recuperação mais lenta do seu valor inicial, o que sugere comprometimento da AC. Este fato pode representar maior vulnerabilidade cerebral a lesões por hiper ou por hipoperfusão. Assim, hipóxia cerebral ou hiperemia podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção cerebral associada à sepse (SABD)¹⁴⁵.

Figura 14 - Resposta ao degrau da PA-CBFv

Em uma recente metanálise que incluiu 7 estudos de AC usando métodos diferentes (dAC e sAC), De Azevedo *et al.*¹⁴⁶ demonstraram que 3 em cada 4 estudos tinham comprometimento da AC em pacientes sépticos. Além disso, outros estudos clínicos de dCA¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ também demonstraram comprometimento da AC em estágios posteriores da sepse. Crippa *et al.*¹⁴⁵ em estudo recente mostraram que a dAC foi alterada em metade dos pacientes com sepse e foi associada independentemente à ocorrência de SABD. No entanto, nenhum dos estudos acima mencionados realizou análises sistemáticas longitudinais nas primeiras 24 e 48 horas do início da doença. Nosso estudo não apenas confirmou resultados anteriores, mas também demonstrou que a AC é pior nas 48 horas iniciais da sepse, período em que o cérebro aumenta sua vulnerabilidade à hiper ou a hipoperfusão.

A avaliação longitudinal dos parâmetros hemodinâmicos cerebrais em T1 e T2 demonstrou um aumento no CBFv, ePPE e IBP. Além disso, a PAM é significativamente menor na fase aguda de pacientes sépticos e aumenta em T2. Nesse caso, a ePPE segue a variação da PAM ao longo do tempo, o que pode ser atribuído ao comprometimento da AC. Uma revisão sistemática recente dos estudos de DTC em pacientes com sepse também mostrou que existe primeiro uma tendência em aumentar o CBFv nos estágios iniciais e diminuir nas fases posteriores¹⁴⁶. PAM significativamente mais baixa detectada em T1 pode ser explicada por alterações sistêmicas na fase aguda da sepse, que incluem diminuição da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca que são causados pela perda do tônus simpático nos vasos periféricos e aumento dos impulsos simpáticos ao coração, como demonstrado por estudos experimentais¹⁵⁰⁻¹⁵⁴. Bowton *et al.*²⁸ também demonstraram uma leve redução no FSC em pacientes com sepse, mesmo na ausência de hipotensão sistêmica grave.

Achados fisiopatológicos observados em outros estudos demonstram que, na sepse, as células endoteliais dos vasos cerebrais são ativadas prematuramente por citocinas e endotoxinas pró-inflamatórias que podem reduzir a resposta endotelial vasoativa pelo NO^{93,94,126}. Esse fato promove vasoconstrição aguda mediada por prostanoídes e endotelina^{93-95,126}. Diferentemente dos estudos experimentais^{103,155-157}, nosso estudo é o primeiro estudo clínico em humanos usando DTC que revelou diminuição do tônus vascular das artérias cerebrais, levando ao aumento do CBFV nas primeiras 24-48 horas do início da sepse. Esse achado diferente deve-se possivelmente aos seguintes motivos: 1) metodologia diferente aplicada em nosso estudo, que pretendia estar muito próxima do cenário clínico diário; 2) a regulação cerebrovascular não é modulada apenas nas arteríolas pré-capilares¹⁵⁸⁻¹⁶⁰, mas também tem influência das grandes artérias, que desempenham um papel importante na regulação do CBF¹⁶¹⁻¹⁶³; assim, o achado hemodinâmico no DTC é o produto desses diferentes segmentos vasculares da circulação cerebral, em contraste com estudos experimentais que avaliaram segmentos específicos da circulação cerebral^{103,155-157}. Esse aumento no CBFV pode ser devido à alta produção de lactato, associada à disfunção mitocondrial^{130,131} e ao aumento do CBFv na consequência da AC comprometida. Masse *et al.*¹⁶⁴ também demonstraram que o CBF global avaliado por marcação por spin arterial por ressonância magnética (RM) é maior em pacientes sépticos. Esse achado indica que esses pacientes podem exibir perfusão de luxo com hiperperfusão cerebral absoluta¹⁶⁵.

O curso do ARI e da ePPE observado nas primeiras 48 horas da sepse tem grande importância clínica, pois a descoberta de mecanismos reguladores comprometidos do CBF é essencial para melhorar o manejo clínico dos pacientes.

ARI e ePPE estão reduzidos, e estratégias terapêuticas para prevenir ou reduzir danos cerebrais secundários devem ser adotadas. O comprometimento da AC tem sido associado a danos cerebrais mais graves e ocorrência mais frequente de EAS¹²¹.

O aumento da infusão da dose de noradrenalina aumentou significativamente o ARI, a PAM, a VmFSE e o RAP. Este resultado sugere que a noradrenalina melhorou a dAC, muito provavelmente, por exercer maior influência sobre o mecanismo miogênico da autorregulação, ativado principalmente pelo aumento da pressão sistólica sistêmica. Este achado também sugere que, possivelmente, o foco de tratamento da sepse seja o melhor manejo da PA.

O aumento significativo do RAP com a noradrenalina aponta para sua importância clínica para avaliar a resposta às manobras de intervenção farmacológica nos pacientes sépticos. Desta forma, o manejo pressórico nestes pacientes poderia ser baseado nos parâmetros hemodinâmicos encefálicos.

Em nosso estudo, a morte foi associada significativamente à redução do ARI (comprometimento da AC) no dia 1 (T1) e marginalmente a menor CBFv no dia 1. Da mesma forma, Bindra *et al.*¹⁶⁶ também observaram a associação entre comprometimento alterado da AC e mortalidade. No entanto, eles usaram espectroscopia no infravermelho e não o DTC para avaliar a AC. Em contraste, Crippa *et al.*¹⁴⁵ não observaram associação entre AC alterada e mortalidade. Além disso, segundo eles, a disfunção cerebral em pacientes com sepse não é uma causa direta de morte na fase inicial, mas está associada a alterações cognitivas a longo prazo. Nossa hipótese foi que a correlação positiva entre mortalidade e baixo ARI em nosso estudo também possa estar relacionada à gravidade clínica de pacientes sépticos já admitidos em UTI. Porém, esses achados devem ser comprovados em estudos maiores.

O SOFA e o SAPSII da admissão no grupo séptico foram muito altos, o que representa a gravidade clínica dos pacientes sépticos já na UTI. No entanto, não foram identificadas correlações significativas entre as ARI (ARI1 e ARI2) e as escalas clínicas (SAPS3 e SOFA), e CBFv (CBFv1 e CBFv2) e SOFA. A revisão sistemática de De Azevedo *et al.*¹⁴⁶ também não encontrou associação significativa entre os escores clínicos e os parâmetros hemodinâmicos cerebrais. Embora a maioria dos estudos desta revisão tenha utilizado o escore de gravidade APACHE II ou SAPS II para classificar pacientes sépticos. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre ARI, presença de delirium, mortalidade e escalas de gravidade em nosso estudo.

Nosso estudo tem vários pontos fortes. Até o momento, este é o primeiro estudo clínico prospectivo, controlado, randomizado e observacional a realizar a avaliação hemodinâmica cerebral pelo DTC, com avaliações seriais da AC dinâmica em pacientes sépticos. Avaliamos a AC usando ARI, que é uma avaliação de dAC. Os estudos de dAC têm a principal vantagem de usar flutuações espontâneas de PA e CBFv e essa é a condição mais fisiológica da medida. Além disso, dCA permite a comparação de tempos de resposta contínuos, batimento a batimento, entre PA e CBFv. Portanto, representa a maneira mais robusta de avaliar os mecanismos de autoregulação⁸². A maioria dos pacientes no grupo sepse estava em uso de fármacos vasoativos, estava sob sedação e em ventilação mecânica, porém nenhuma influência significativa no resultado foi encontrada. Foram incluídos pacientes nos quais não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros clínicos e os valores laboratoriais em nenhum momento (o mesmo foi observado para hemoglobina, lactato sanguíneo, excesso de base e ânion gap, PaCO₂ venosa-arterial, temperatura e glicemia).

As limitações deste estudo incluem o pequeno número de pacientes avaliados, contudo, até o momento, é a maior série de avaliações de dAC em pacientes sépticos de maneira sistemática e longitudinal. A alta taxa de mortalidade diminuiu bastante o número de pacientes avaliados em T2. Esse fato diminuiu o poder estatístico da análise das variáveis hemodinâmicas cerebrais ao longo do tempo. Outra limitação importante é o fato de o DTC ser operador dependente. No entanto, neste estudo, todas as avaliações dos parâmetros hemodinâmicos cerebrais foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

Embora o poder estatístico das análises comparativas nos vários estágios da sepse tenha sido enfraquecido pelas perdas, os resultados apontam para um padrão de alterações hemodinâmicas cerebrais que ocorrem no processo evolutivo da doença. Nesse contexto, o DTC pode ser usado para identificar essas alterações em tempo real e pode ajudar a melhorar o manejo clínico da pressão arterial em pacientes sépticos.

Ainda são necessários mais estudos com um número maior de pacientes para permitir melhores correlações das alterações observadas durante os vários estágios da doença e avaliar a eficácia de possíveis intervenções terapêuticas. Tais estudos proporcionariam uma melhor compreensão dos benefícios dessas intervenções e de seus resultados clínicos.

Os resultados deste estudo mostraram que a dAC está significativamente comprometida na fase aguda e subaguda da sepse. O comprometimento da AC foi associado independentemente à mortalidade séptica. Alterações na perfusão cerebral durante a sepse podem contribuir para danos cerebrais secundários e pior prognóstico. Compreender os mecanismos de regulação do CBF na sepse é extremamente importante para um melhor manejo do paciente e um melhor resultado clínico.

8 CONCLUSÃO

a) Dos parâmetros hemodinâmicos encefálicos avaliados, podemos concluir que a AC está comprometida na sepse quando comparada ao grupo controle.

b) Evolutivamente, observou-se que houve significativo aumento da VmFSE nas fases aguda e subaguda da sepse, com piora progressiva significativa da AC, sem alteração nos demais parâmetros da hemodinâmica encefálica.

c) Existe maior comprometimento da AC na fase subaguda da sepse (T2).

d) A infusão de noradrenalina aumentou significativamente o ARI, a PAM, a VmFSE e o RAP. O que sugere que houve melhora da AC por ação do seu mecanismo miogênico.

e) O comprometimento da AC foi independentemente associado à mortalidade séptica.

9 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: HEMODINÂMICA ENCEFÁLICA NA SEPSE AVALIADA PELO DOPPLER TRANSCRANIANO
Pesquisador Responsável: EDSON BOR-SENG-SHU **Versão:** 1
Pesquisador Executante: DANIEL SILVA DE AZEVEDO **CAAE:** 38934014.3.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Edson Bor-Seng-Shu
Instituição: HCFMUSP
Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12923

Número do Parecer: 940.024

Data da Relatoria: 28/01/2014

Apresentação do Projeto: A microcirculação encefálica na sepse é progressivamente comprometida, com importante redução de capilares funcionantes e redução da perfusão sanguínea em pequenos vasos. Estas alterações são a base fisiopatológica da EAS. (Taccone, et al., 2010). Além disso, EAS se desenvolve em mais de 50% dos pacientes com sepse (Papadopoulos, et al., 2000 e Wilson, et al., 2003) e é uma das causas mais comuns de delirium em UTI (Bleck, et al., 1993). É um importante fator prognóstico independente de aumento da mortalidade. (Eidelman, et al., 1996). Em humanos, até o momento, não há um método completamente adequado e aplicável para avaliar a perfusão encefálica. (Sharshar, et al. 2010). Para avaliar o FSE e a microcirculação em sepse, alguns métodos foram usados, porém com limitações por terem sido testados em um número pequeno de pacientes (Bowton, et al., 1989 e Sharshar, et al., 2007). Dessa forma, o TCD tem sido testado como método que pode permitir a avaliação na prática clínica diária da circulação encefálica. A avaliação da autorregulação encefálica pelo TCD permite a avaliação de forma indireta da função da microcirculação. (Pierrakos, et al., 2013).

Objetivo da Pesquisa: OBJETIVO PRINCIPAL: Avaliar a hemodinâmica encefálica em pacientes com sepse, através do Doppler transcraniano. MÉTODO: Estudo observacional longitudinal prospectivo e controlado em que serão avaliados pacientes diagnosticados com sepse e admitidos na UTI nas primeiras 24 horas. Na primeira semana, as avaliações serão realizadas a cada dois dias e, na segunda semana, a cada quatro dias até a alta do paciente da unidade ou óbito. Os pacientes serão monitorizados com pressão sanguínea arterial invasiva, pressão expiratória final de CO₂ (PETCO₂) e velocidade de fluxo sanguíneo encefálico. A rotina de atendimento clínico aos pacientes não será alterada durante o estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Não há riscos para os pacientes. O Doppler transcraniano é um método indolor e não causa dano ao tecido encefálico. A rotina de atendimento clínico dos pacientes não será alterada durante o estudo. Benefícios: Não há benefícios diretos aos pacientes neste estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Estudo relevante, bem desenhado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE escrito em termos claros e simples.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovar.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP: Não

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 28 de Janeiro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP				
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO					
<hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/> DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL					
<p>1. NOME: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº: APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD (.....)</p> <p>2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO: Nº: APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD (.....)</p>					
<hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 10px 0;"/> DADOS SOBRE A PESQUISA					
<p>1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: HEMODINAMICA ENCEFALICA NA SEPSE AVALIADA PELO DOPPLER TRANSCRANIANO.</p> <p>PESQUISADOR : PROF. DR. EDSON BOR-SENG-SHU CARGO/FUNÇÃO: CHEFE DA DIVISAO DE NEUROCIRURGIA - INSCRIÇÃO CRM Nº 79159 UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISAO DE NEUROCIRURGIA</p> <p>3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">RISCO MÍNIMO ☒</td> <td style="width: 50%;">RISCO MÉDIO ☐</td> </tr> <tr> <td>RISCO BAIXO ☐</td> <td>RISCO MAIOR ☐</td> </tr> </table> <p>4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 MESES.</p>		RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐	RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐				
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐				

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

1 – Esta folha contém informações sobre o estudo que tem o objetivo principal avaliar a circulação cerebral em pacientes com sepse.

2 – Neste estudo, a rotina de atendimento clínico aos pacientes (você ou seu familiar) não será alterada. Será realizado ultrassom na cabeça para estudar a circulação cerebral. O método é indolor e não causa dano à saúde.

3 – Os pacientes (você ou seu familiar) serão monitorizados com pressão arterial invasiva e submetidos à punção lombar para coleta de líquido. Estes procedimentos são realizados todos os pacientes de UTI independentemente de participar ou não deste estudo.

4 – Neste estudo, não há benefício direto para o participante (você ou seu familiar). Trata-se de estudo observacional em que será avaliado o comportamento da circulação cerebral durante a doença. Somente no final, poderemos obter algum benefício, ao se entender como a doença (sepse) afeta a circulação cerebral.

7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Edson Bor-Seng-Shu** que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéias de Carvalho, 255, Hospital das Clínicas – Instituto Central – 5º andar – Laboratório Neurosonologia, telefone 2661-7224**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hc.fm.usp.br ;

8 – Você ou seu familiar tem garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais deste estudo a qualquer tempo, desde que os solicite;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante (você ou seu familiar) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Os dados obtidos por esta pesquisa serão usados para produção de conhecimento relacionado à sepse e serão publicados na literatura científica médica.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Hemodinâmica encefálica na sepse avaliada pelo Doppler transcraniano”**.

Eu discuti com o Dr. _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também

que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Versão em português do CAM - *Confusion Assessment Method*

1) Início agudo	
Há evidência de uma mudança aguda do estado mental de base do paciente?	()
2) Distúrbio da atenção*	
2.A) O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?	()
- Ausente em todo o momento da entrevista	()
- Presente em algum momento da entrevista, porém de forma leve	()
- Presente em algum momento da entrevista, de forma marcante	()
- Incerto	()
2.B) Se presente ou anormal, este comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade ?	()
- Sim	()
- Não	()
- Incerto	()
- Não aplicável	()
2.C) Se presente ou anormal, descreva o comportamento:	()
3) Pensamento desorganizado	
O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de idéias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto ?	()
4) Alteração do nível de consciência	
Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente ?	
- Alerta (normal)	()
- Vigilante (hiperalerta, hipersesível a estímulos ambientais, assustando-se facilmente)	()
- Letárgico (sonolento, facilmente acordável)	()
- Estupor (dificuldade para despertar)	()
- Coma	()
- Incerto	()
5) Desorientação	
O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia ?	()
6) Distúrbio (prejuízo) da memória	
O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, tais como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se lembrar de instruções ?	()
7) Distúrbios de percepção	
O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, como por exemplo alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)?	()
8) Agitação psicomotora	
Parte 1 - Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, tais como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e frequente de posição ?	()
Retardo psicomotor	
Parte 2 - Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos?	()
9) Alteração do ciclo sono-vigília	
O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna ?	()

*As perguntas listadas abaixo deste tópico foram repetidas para cada item quando aplicáveis.

Anexo D - Gráficos complementares sobre o comportamento evolutivo dos parâmetros da hemodinâmica encefálica

Valores de ARI dos grupos Controle, Sepses T1 e sepse T2

Comportamento evolutivo do MAP, CBFv e ePPE nos momentos T1 e T2

Valores de ARI nos Tempos T1 e T2

Comportamento evolutivo do ARI nos tempos T1 e T2

10 REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol.* 2007;156:64-74.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
3. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, Francois B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-6.
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. *American Journal of Respiratory and Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
6. Sales Júnior JA, David CM, Hatum R, Souza PC, Japiassú A, Pinheiro CT, et al. An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(1):9-17.

7. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-7.
8. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-74.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
11. Healthcare Cost and Utilization Project (HUCP) Statistical Briefs [Internet]. [cited October 31, 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>.
12. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
13. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock REPLY. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2063.

14. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36-44.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
16. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current Dogma and New Perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):464-76.
17. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004;364(9433):545-8.
18. Singh S, Evans TW. Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):349-60.
19. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):153-9.
20. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy - Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996;275(6):470-3.
21. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med*. 2000;28(8):3019-24.

-
22. Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci s.* 2003;30(2):98-105.
 23. Bleck TP, Smith MC, Pierrelouis SJC, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med.* 1993;21(1):98-103.
 24. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med.* 1990;13(6):297-304.
 25. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):941-50.
 26. Chawla J, Gruener G. Management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *Neurol Clin.* 2010;28(4):961-77.
 27. Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit Care Clin.* 2008;24(1):67-viii.
 28. Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA. Cerebral blood-flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med.* 1989;17(5):399-403.
 29. Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic-associated encephalopathy - Everything starts at a microlevel. *Crit Care.* 2010;14(5):2.
 30. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation.* 2008;5:10.

-
31. Pierrakos C, Antoine A, Velissaris D, Michaux I, Bulpa P, Evrard P, et al. Transcranial doppler assessment of cerebral perfusion in critically ill septic patients: a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2013;3:7.
 32. Pierrakos C, Attou R, Decorte L, Kolyviras A, Malinverni S, Gottignies P, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:45.
 33. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*. 2007;33(5):798-806.
 34. Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, Donadello K, Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(2):170-86.
 35. Nogueira RC, Bor-Seng-Shu E, Santos MR, Negrao CE, Teixeira MJ, Panerai RB. Dynamic cerebral autoregulation changes during sub-maximal handgrip maneuver. *Plos One*. 2013;8(8).
 36. Salinet ASM, Robinson TG, Panerai RB. Effects of cerebral ischemia on human neurovascular coupling, CO₂ reactivity, and dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol*. 2015;118(2):170-7.
 37. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol*. 2006;100(1):328-35.
 38. Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci*. 2009;32(3):160-9.

-
39. Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity - Is nitric-oxide the missing link. *Trends Neurosci.* 1993;16(6):206-14.
 40. Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. *Med Eng Phys.* 2003;25(8):621-32.
 41. Panerai RB, Eyre M, Potter JF. Multivariate modeling of cognitive-motor stimulation on neurovascular coupling: transcranial Doppler used to characterize myogenic and metabolic influences. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(4):R395-407.
 42. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Non-invasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral-arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.
 43. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral auto-regulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52.
 44. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, et al. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(5):357-65.
 45. Dagal A, Lam AM. Cerebral blood flow and the injured brain: how should we monitor and manipulate it? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(2):131-7.
 46. Panerai R. *System Identification of Human Cerebral Blood Flow Regulatory Mechanisms.* Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2004.

-
47. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci*. 2003;6(1):43-50.
 48. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232-43.
 49. del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158(3):972-82.
 50. del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):156-71.
 51. Kleinfeld D, Blinder P, Drew P, Driscoll J, Muller A, Tsai PS, et al. A guide to delineate the logic of neurovascular signaling in the brain. *Front Neuroenergetics*. 2011;3:1-3.
 52. Goadsby P, Edvinsson L. Neurovascular control of the cerebral circulation. In: Edvinsson L, Krause D, editors. *Cerebral blood flow and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 53. Gierthmuhlen J, Allardt A, Sawade M, Wasner G, Baron R. Role of sympathetic nervous system in activity-induced cerebral perfusion. *J Neurol*. 2010;257(11):1798-805.
 54. Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD. Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation*. 2002;106(14):1814-20.

55. Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*. 2012;590(24):6343-52.
56. Visocchi M, Chiappini F, Cioni B, Meglio M. Cerebral blood flow velocities and trigeminal ganglion stimulation - A transcranial Doppler study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66(4):184-92.
57. Umeyama T, Kugimiya T, Ogawa T, Kandori Y, Ishizuka A, Hanaoka K. Changes in cerebral blood-flow estimated after stellate ganglion block by single-photon emission computed-tomography. *J Auton Nerv Syst*. 1995;50(3):339-46.
58. Bill A, Linder J. Sympathetic control of cerebral blood-flow in acute arterial-hypertension. *Acta Physiol Scand*. 1976;96(1):114-21.
59. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:823525.
60. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006;100(1):318-27.
61. Bevan JA, Hwa JJ. Myogenic tone and cerebral vascular auto-regulation - The role of a stretch-dependent mechanism. *Ann Biomed Eng*. 1985;13(3-4):281-6.
62. Walsh MP, Cole WC. The role of actin filament dynamics in the myogenic response of cerebral resistance arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(1):1-12.

63. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Cerebral-circulation - Humoral regulation and effects of chronic hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1(1):53-7.
64. Kuschinsky W, Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular-resistance. *Physiol Rev.* 1978;58(3):656-89.
65. McCarron JG, Osol G, Halpern W. Myogenic responses are independent of the endothelium in rat pressurized posterior cerebral-arteries. *Blood Vessels.* 1989;26(5):315-9
66. Rudziński W, Swiat M, Tomaszewski M, Krejza J. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10:29-42.
67. Regan RE, Fisher JA, Duffin J. Factors affecting the determination of cerebrovascular reactivity. *Brain Behav.* 2014;4(5):775-88.
68. Ursino M, Ter Minassian A, Lodi CA, Beydon L. Cerebral hemodynamics during arterial and CO₂ pressure changes: in vivo prediction by a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(5):H2439-H55.
69. Maggio P, Salinet A, Robinson T, Panerai R. Influence of CO₂ on neurovascular coupling: interaction with dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular reactivity. *Physiol Rep.* 2014;2:e00280.

-
70. Miletich DJ, Ivankovich AD, Albrecht RF, Reimann CR, Rosenberg R, McKissic ED. Absence of autoregulation of cerebral blood-flow during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1976;55(1):100-9.
 71. Eger EI. Isoflurane - A Review. *Anesthesiology*. 1981;55(5):559-76
 72. Nilsson L, Siesjo BK. Influence of anesthetics on balance between production and utilization of energy in brain. *J Neurochem*. 1974;23(1):29-36.
 73. Drummond JC. Cerebral Blood Flow and the Alpha-1 Agonist Bogeyman. *Anesth Analg*. 2012;114(2):478-9.
 74. Oldendorf WH. Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol*. 1971;221(6):1629-39.
 75. Mackenzie ET, McCulloch J, Okeane M, Pickard JD, Harper AM. Cerebral-circulation and norepinephrine - relevance of blood-brain-barrier. *Am J Physiol*. 1976;231(2):483-8.
 76. Olesen J. Effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on regional cerebral blood-flow in man. *Neurology*. 1972;22(9):978-87.
 77. Bevan JA, Duckworth J, Laher I, Oriowo MA, McPherson GA, Bevan RD. Sympathetic control of cerebral-arteries - specialization in receptor type, reserve, affinity, and distribution. *FASEB J*. 1987;1(3):193-8.
 78. Panerai RB, Kelsall AWR, Rennie JM, Evans DH. Estimation of critical closing pressure in the cerebral-circulation of newborns. *Neuropediatrics*. 1995;26(3):168-73.

-
79. Evans DH, Levene MI, Shortland DB, Archer LNJ. Resistance index, blood-flow velocity, and resistance area product in the cerebral-arteries of very low birth-weight infants during the 1st week of life. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14(2):103-10.
 80. Salinet ASM, Robinson TG, Panerai RB. Cerebral blood flow response to neural activation after acute ischemic stroke: a failure of myogenic regulation? *J Neurol.* 2013;260(10):2588-95.
 81. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - A review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998;19(3):305-38.
 82. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res.* 2009;19(4):197-211.
 83. Hofer S, Bopp C, Hoerner C, Plaschke K, Faden RM, Martin E, et al. Injury of the blood brain barrier and up-regulation of ICAM-1 in polymicrobial sepsis. *J Surg Res.* 2008;146(2):276-81.
 84. Mayhan WG. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1998;792(2):353-7.
 85. Hess DC, Bhutwala T, Sheppard JC, Zhao W, Smith J. ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial-cells. *Neurosci Lett.* 1994;168(1-2):201-4.

-
86. Edvinsson L, Hardebo JE, Mackenzie ET, Owman C. Effect of exogenous noradrenaline on local cerebral blood-flow after osmotic opening of blood-brain-barrier in rat. *J Physiol.* 1978;274(Jan):149-56.
 87. Wong C, Crack P. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Curr Med Chem.* 2008;15:1-14.
 88. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1052-61.
 89. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci (Lond).* 1999;96(5):461-6.
 90. Bogdanski R, Blobner M, Becker I, Haanel F, Fink H, Kochs E. Cerebral histopathology following portal venous infusion of bacteria in a chronic porcine model. *Anesthesiology.* 2000;93(3):793-804.
 91. Sibson NR, Blamire AM, Perry VH, Gauldie J, Styles P, Anthony DC. TNF- α reduces cerebral blood volume and disrupts tissue homeostasis via an endothelin- and TNFR2-dependent pathway. *Brain.* 2002;125:2446-59.
 92. Tureen J. Effect of recombinant human tumor-necrosis-factor- α on cerebral oxygen-uptake, cerebrospinal-fluid lactate, and cerebral blood-flow in the rabbit - Role of nitric-oxide. *J Clin Invest.* 1995;95(3):1086-91.

93. Brian JE, Faraci FM. Tumor necrosis factor- α -induced dilatation of cerebral arterioles. *Stroke*. 1998;29(2):509-15.
94. Hernanz R, Alonso MJ, Briones AM, Vila E, Simonsen U, Salaices M. Mechanisms involved in the early increase of serotonin contraction evoked by endotoxin in rat middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol*. 2003;140(4):671-80.
95. Skopal J, Turbucz P, Vastag M, Bori Z, Pek M, deChatel R, et al. Regulation of endothelin release from human brain microvessel endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:S370-S2.
96. Okamoto H, Ito O, Roman RJ, Hudetz AG. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in endotoxin-induced cerebral hyperemia. *Stroke*. 1998;29(6):1209-18.
97. Feng SYS, Samarasinghe T, Phillips DJ, Alexiou T, Hollis JH, Yu VYH, et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(3):R760-R6.
98. Ekstrom-Jodal BE, J Larsson, LE. Early effects of E. Coli endotoxin on superior sagittal sinus blood flow. An experimental study in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1982;26:171-4.
99. Wang XY, Rousset CI, Hagberg H, Mallard C. Lipopolysaccharide-induced inflammation and perinatal brain injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):343-53.

100. Maekawa T, Fujii Y, Sadamitsu D, Yokota K, Soejima Y, Ishikawa T, et al. Cerebral-circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2):139-43.
101. Akrouf N, Sharshar T, Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuroparmacol*. 2009;7(4):296-301.
102. Rosengarten B, Hecht M, Auch D, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):140-7.
103. Taccone FS, Su FH, Pierrakos C, He XR, James S, Dewitte O, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14(4).
104. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man - Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest*. 1948;27(4):476-83.
105. Traystman RJ. The paper that completely altered our thinking about cerebral blood flow measurement. *J Appl Physiol*. 2004;97(5):1601-2.
106. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(7):701-35.

-
107. Detre JA, Samuels OB, Alsop DC, Gonzalez-At JB, Kasner SE, Raps EC. Noninvasive magnetic resonance imaging evaluation of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in patients with cerebrovascular stenosis. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(5):870-5.
108. Donahue MJ, Stevens RD, de Boorder M, Pekar JJ, Hendrikse J, van Zijl PCM. Hemodynamic changes after visual stimulation and breath holding provide evidence for an uncoupling of cerebral blood flow and volume from oxygen metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(1):176-85.
109. Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain*. 2004;127:99-110.
110. Saeed NP, Horsfield MA, Panerai RB, Mistri AK, Robinson TG. Measurement of cerebral blood flow responses to the thigh cuff maneuver: a comparison of TCD with a novel MRI method. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(5):1302-10.
111. Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, Tanaka Y, Hayashida K, Yamaguchi T. Acetazolamide reactivity on I-123 IMP single-photon emission computed-tomography in patients with major cerebral-artery occlusive disease - Correlation with positron emission tomography parameters. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14(5):763-70.

-
112. Ostergaard L, Johannsen P, Host-Poulsen P, Vestergaard-Poulsen P, Asboe H, Gee AD, et al. Cerebral blood flow measurements by magnetic resonance imaging bolus tracking: Comparison with O-15 H₂O positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18(9):935-40.
113. Aries MJH, Elting JW, De Keyser J, Kremer BPH, Vroomen P. Cerebral Autoregulation in stroke a review of transcranial Doppler studies. *Stroke.* 2010;41(11):2697-704.
114. Duschek S, Schandry R. Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology.* 2003;40(3):436-54
115. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods.* 2011;196(2):221-37.
116. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, Lo EH, Gonzalez RG, Wolf GL. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(10):1861-9.
117. Kim HJ, Kim TW, Ryu SY, Yang PS, Kwon MJ, Kim JC, et al. Acetazolamide-challenged perfusion magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis: comparison with technetium-99m-hexamethylpropyleneamine oxime single-photon emission computed tomography. *Clin Imaging.* 2011;35(6):413-20.

118. Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, Schnakers C, Boly M, Bartsch V, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*. 2004;63(5):916-8.
119. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care*. 2008;12(3):R63.
120. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
121. Matta BF, Stow PJ. Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: Indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br J Anaesth*. 1996;76(6):790-4.
122. Fulesdi B, Szatmari S, Antek C, Fulep Z, Sarkany P, Csiba L, et al. Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2012;27(4):337-43.
123. Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, Radolovich D, Smielewski P, Czosnyka M. Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care*. 2009;10(1):122-8.
124. Szatmari S, Vegh T, Csomos A, Hallay J, Takacs I, Molnar C, et al. Research Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care*. 2010;14(2).

-
125. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1231-4.
126. Kadoi Y, Saito S, Kawauchi C, Hinohara H, Kunimoto F. Comparative effects of propofol vs dexmedetomidine on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with septic shock. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):224-9.
127. Thees C, Kaiser M, Scholz M, Semmler A, Heneka MT, Baumgarten G, et al. Cerebral haemodynamics and carbon dioxide reactivity during sepsis syndrome. *Crit Care.* 2007;11(6).
128. Bowie RA, O'Connor PJ, Mahajan RP. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in sepsis syndrome. *Anaesthesia.* 2003;58(3):261-5.
129. de Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, Kaspruwicz M, Zweifel C, Steiner LA, et al. Transcranial Doppler Pulsatility Index: What it is and What it Isn't. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):58-66
130. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: An experimental study. *J Neurosurg.* 1996;84(1):79-84.
131. Oliveira MD, de Azevedo DS, de Azevedo MK, Nogueira RD, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Encephalic hemodynamic phases in subarachnoid hemorrhage: how to improve the protective effect in patient prognoses. *Neural Regen Res.* 2015;10(5):748-52.

132. Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care*. 2013;17(4).
133. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
134. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, DeMendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
135. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.
136. Ledoux D, Canivet JL, Preiser JC, Lefrancq J, Damas P. SAPS 3 admission score: an external validation in a general intensive care population. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1873-7.
137. Panerai RB. Cerebral autoregulation: From models to clinical applications. *Cardiovasc Eng*. 2008;8(1):42-59.
138. Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke*. 1998;29(11):2341-6.

139. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26(6):1014-9.
140. Panerai RB, Haunton VJ, Hanby MF, Salinet ASM, Robinson TG. Statistical criteria for estimation of the cerebral autoregulation index (ARI) at rest. *Physiol Meas*. 2016;37(5):661-72.
141. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg*. 1998;88(5):802-8.
142. Fabbri RMA, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2A):175-9.
143. Inouye SK, Vandyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion - The confusion assessment method - A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
144. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients - Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
145. Crippa IA, Subira C, Vincent JL, Fernandez RF, Hernandez SC, Cavicchi FZ, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care*. 2018;22:9.

146. de Azevedo DS, Salinet ASM, Oliveira MD, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E, Nogueira RD. Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(6):1123-32.
147. Berg RMG, Plovsing RR, Ronit A, Bailey DM, Holstein-Rathlou N-H, Moller K. Disassociation of static and dynamic cerebral autoregulatory performance in healthy volunteers after lipopolysaccharide infusion and in patients with sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(11):R1127-R35.
148. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care.* 2012;16(5):R181.
149. Schramm P, Closhen D, Wojciechowski J, Berres M, Klein KU, Bodenstein M, et al. Cerebrovascular autoregulation in critically ill patients during continuous hemodialysis. *Can J Anaesth.* 2013;60(6):564-9.
150. Piepoli M, Garrard CS, Kontoyannis DA, Bernardi L. AUTONOMIC CONTROL OF THE HEART AND PERIPHERAL VESSELS IN HUMAN SEPTIC SHOCK. *Intensive Care Med.* 1995;21(2):112-9.
151. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock - A spectral analysis approach. *American Journal of Respiratory and Crit Care Med.* 1999;160(2):458-65.

152. Sayk F, Vietheer A, Schaaf B, Wellhoener P, Weitz G, Lehnert H, et al. Endotoxemia causes central downregulation of sympathetic vasomotor tone in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R891-R8.
153. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):3-11.
154. Brassard P, Kim YS, van Lieshout J, Secher NH, Rosenmeier JB. Endotoxemia reduces cerebral perfusion but enhances dynamic cerebrovascular autoregulation at reduced arterial carbon dioxide tension. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1873-8.
155. Ekstromjodal B, Haggendal E, Larsson LE. Cerebral blood-flow and oxygen-uptake in endotoxic-shock - An experimental-study in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1982;26(3):163-70.
156. Hinkelbein J, Schroeck H, Peterkal A, Schubert C, Kuschinsky W, Kalenka A. Local cerebral blood flow is preserved in sepsis. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):39-47.
157. Moller K, Strauss GI, Qvist J, Fonsmark L, Knudsen GM, Larsen FS, et al. Cerebral blood flow and oxidative metabolism during human endotoxemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(10):1262-70..
158. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841-59.

159. Coverdale NS, Gati JS, Opalevych O, Perrotta A, Shoemaker JK. Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. *J Appl Physiol.* 2014;117(10):1090-6.
160. Coverdale NS, Badrov MB, Shoemaker JK. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(1):344-55.
161. McHedlishvili GI. Vascular mechanisms pertaining to intrinsic regulation of cerebral circulation. *Circulation.* 1964;30(4):597-610.
162. Mchedlishvili G, Mitagvaria N, Ormotsadze L. Vascular mechanisms controlling a constant blood supply to the brain ("autoregulation"). *Stroke.* 1973;4:742-50.
163. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral-arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res.* 1990;66(1):8-17.
164. Masse MH, Richard MA, D'Aragnon F, St-Arnaud C, Mayette M, Adhikari NKJ, et al. Early Evidence of Sepsis-Associated Hyperperfusion-A Study of Cerebral Blood Flow Measured With MRI Arterial Spin Labeling in Critically Ill Septic Patients and Control Subjects. *Crit Care Med.* 2018;46(7):E663-E9.
165. Berg RMG, Asghar MS. Luxury perfusion in patients with sepsis? *Crit Care Med.* 2019;47(6):E533-E.

166. Bindra J, Pham P, Chuan A, Jaeger M, Aneman A. Is impaired cerebrovascular autoregulation associated with outcome in patients admitted to the ICU with early septic shock? *Crit Care Resusc.* 2016;18(2):95-101.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo publicado

12/12/2019

Cerebral Hemodynamics in Sepsis Assessed by Transcranial Doppler: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed

FULL TEXT LINKS

[Review](#) > [J Clin Monit Comput](#), 31 (6), 1123-1132 Dec 2017

Cerebral Hemodynamics in Sepsis Assessed by Transcranial Doppler: A Systematic Review and Meta-Analysis

Daniel Silva de Azevedo, Angela Salomao Macedo Salinet ... Ricardo de Carvalho Nogueira

Authors

Daniel Silva de Azevedo ¹, Angela Salomao Macedo Salinet ¹, Marcelo de Lima Oliveira ¹, Manoel Jacobsen Teixeira ¹, Edson Bor-Seng-Shu ², Ricardo de Carvalho Nogueira ¹

Affiliations

- ¹ Neurology Department, School of Medicine, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo, SP, CEP 01246-904, Brazil.
- ² Neurology Department, School of Medicine, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo, SP, CEP 01246-904, Brazil. edsonshu@gmail.com.

PMID: 27757739 DOI: [10.1007/s10877-016-9945-2](https://doi.org/10.1007/s10877-016-9945-2)

Abstract

Cerebral microcirculation is gradually compromised during sepsis, with significant reductions in the function of capillaries and blood perfusion in small vessels. Transcranial Doppler ultrasound (TCD) has been used to assess cerebral circulation in a typical clinical setting. This study was to systematically review TCD studies, assess their methodological quality, and identify trends that can be associated with the temporal evolution of sepsis and its clinical outcome. A meta-analysis of systematic reviews was conducted according to the PRISMA statement. Articles were searched from 1982 until the conclusion of this review in December 2015. Twelve prospective and observational studies were selected. Evaluations of cerebral blood flow, cerebral autoregulation, and carbon dioxide (CO₂) vasoreactivity were summarized. A temporal pattern of the evolution of the illness was found. In early sepsis, the median blood flow velocity (Vm) and pulsatility index (PI) increased, and the cerebral autoregulation (CA) remained unchanged. In contrast, Vm normalization, PI reduction and CA impairment were found in later sepsis (patients with severe sepsis or septic shock). Cerebral haemodynamic is impaired in sepsis. Modifications in cerebral blood flow may be consequence to the endothelial dysfunction of the microvasculature induced by the release of inflammatory mediators. A better understanding of cerebral hemodynamics may improve the clinical management of patients with sepsis and, consequently, improve clinical outcomes.

Keywords: Cerebral autoregulation in sepsis; Cerebral hemodynamics in sepsis; Transcranial Doppler in sepsis.

LinkOut - more resources

Full Text Sources

[Springer](#)

Miscellaneous

[NCI CPTAC Assay Portal](#)
[NCI CPTC Antibody Characterization Program](#)