UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MATHEUS FERNANDO MANZOLLI BALLESTERO

Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave

Ribeirão Preto
2021

MATHEUS FERNANDO MANZOLLI BALLESTERO

Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica.

Linha de pesquisa: Estudos morfofuncionais em cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Santos de Oliveira

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ballestero, Matheus Fernando Manzolli
Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave. Ribeirão Preto, 2021
112 p. : il. ; 30 cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.
Orientador: Ricardo Santos de Oliveira.

1. Lesões Encefálicas Traumáticas. 2. Pressão Intracraniana. 3. Edema Encefálico. 4. Hipertensão Intracraniana. 5. Desenvolvimento tecnológico.

BALLESTERO, Matheus Fernando Manzolli

Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica.

Aprovado em / /

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____

DEDICATÓRIA

A minha esposa Jaqueline pela dedicação, companheirismo e amor.

A minha mãe por tudo (sem mais palavras).

Ao meu pai, que continua presente em mim.

A minhas filhas Luiza e Cecília, os pedaços mais importantes da minha vida.

Dedico este trabalho ao professor Sergio Mascarenhas (1928-2021), uma inspiração para os pesquisadores do mundo todo. Espero que possamos refletir ao menos uma pequena parte da genialidade que sempre emanou do senhor.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

Primeiramente à minha amada esposa Jaqueline que, além da compreensão pela minha ausência motivada pela pesquisa, foi de imensa ajuda na revisão final desta tese.

Ao Dr. Ricardo de Oliveira, uma inspiração em todos os campos de atuação médica e acadêmica. Acredito que, de alguma forma, os orientandos reflitam em parte seus orientadores.

Aos participantes do estudo e seus familiares, que passavam por um momento difícil e, muito compreensivelmente, aceitaram participar.

Aos meus tios Elza e Amari, pela solidariedade que dedicam a todos em sua volta e que dedicaram a mim desde sempre, em todos os aspectos da minha vida.

Aos meus irmãos: Michel, Mariana, Bruno e Isabela, “paidrasto” Luís e tia Tânia por enriquecer minha caminhada, suporte, alívio e afeto.

À equipe de residentes do HCFMRP, pelo auxílio na coleta dos dados, em especial dos residentes Rodrigo Augusto Cardoso, Luca Soares Grisi, Edson Luis Zucoloto Júnior, Jean Pablo de Souza dos Santos, Mateus Fernandes da Silva Medeiros, Diego Santana Pereira, Tiago Kiyoshi Kitabayashi Braga e ao coordenador Dr. Guilherme Gozzoli Podolsky Gondim.

Ao Bruno Pádua, pela análise dos dados e Lissa Kido, pela análise estatística.

À empresa Brain4Care, pelo apoio com o material e análise dos dados, em especial ao Dr. Gustavo Frigeri e à Thaise Costa que, muito compreensivamente, repôs o sensor de monitorização todas as vezes em que eu o quebrava.

Ao Prof. Dr. Benedicto Oscar Colli, por autorizar a coleta de dados na Unidade de Emergência do HC-HCFMRP-USP

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP por me proporcionar uma formação médica e acadêmica sólidas, desde a graduação. Com especial destaque ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica pela oportunidade de me tornar pesquisador.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

“A mínima mudança em quase qualquer lugar é suficiente para mudar todo o resto da história”

Richard Dawkins

RESUMO

BALLESTERO, M. F. M. **Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave.** 2021. 112 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A lesão cerebral decorrente de traumatismo cranioencefálico (TCE) ocorre não somente no momento do trauma, mas também devido a insultos secundários ao encéfalo. A monitorização tem importante papel na condução do TCE, pois permite o acesso a múltiplos aspectos da fisiologia do sistema nervoso guiando possíveis intervenções terapêuticas. Entre os diversos parâmetros passíveis de monitorização, a pressão intracraniana (PIC) é a mais utilizada na prática clínica. Muitos indivíduos com TCE grave têm indicação de ter sua PIC monitorizada a fim de identificar a hipertensão intracraniana (HIC) e a baixa perfusão cerebral. Apesar de o valor absoluto da PIC ser utilizado há décadas na prática clínica, alguns parâmetros dessa curva são subutilizados, como a relação de P2/P1 e *time to peak*, entre outros. Os métodos atuais de monitorização da PIC utilizam transdutores invasivos e, portanto, passíveis de complicações, além de apresentarem custos elevados. O objetivo deste estudo foi comparar as curvas de PIC em indivíduos acometidos por TCE grave obtidas de maneira invasiva (PICi) e não invasiva (PICNI) com uso de tecnologia com extensômetros elétricos (Brain4Care), além de comparar os parâmetros das curvas de PIC e também os relacionar com o desfecho clínico e funcional dos indivíduos após 1, 3 e 6 meses. A casuística proposta foi de indivíduos maiores que 14 anos acometidos por TCE grave com indicação de PICi admitidos nos hospitais Santa de Misericórdia de Araraquara/SP, Centro Hospitalar Universitário de São João– Portugal e Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Nesses indivíduos foi realizada monitorização da PICi e PICNI concomitantemente. Vinte e cinco indivíduos foram monitorizados entre 2018 e 2021 com 22 incluídos na amostra, 3 indivíduos não apresentaram dados aproveitáveis para análise. Os resultados mostraram que os indivíduos da casuística do estudo são em sua maioria homens, com idade média de 44,6 anos, vítimas de traumas relacionados ao tráfego. A comparação entre suas curvas de monitorização invasiva e não invasiva apresentou moderada correlação linear e forte correlação não linear. Os parâmetros de P2/P1, TTP e P2/P1xTTP apresentaram alta sensibilidade para predizer o prognóstico em 1, 3 e 6 meses após TCE, porém com baixa especificidade e acurácia e não foram encontradas variações na curva de PICNI que sejam estatisticamente significativas para diagnóstico de hipertensão intracraniana, quando considerado somente o valor absoluto da PIC. O método não invasivo de monitorização da PIC pode ser aplicável à monitorização da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por TCE grave, mas não como único acesso à pressão intracraniana. Apresenta como limitação importante a baixa sensibilidade na previsão de HIC e a baixa especificidade para prever evolução funcional, além de dificuldades inerentes ao posicionamento do sensor superficial na pele, suscetível a muitas interferências.

Palavras-chave: Lesões Encefálicas Traumáticas. Pressão Intracraniana. Edema Encefálico. Hipertensão Intracraniana. Desenvolvimento tecnológico.

ABSTRACT

BALLESTERO, M. F. M. **Non-invasive assessment of intracranial pressure in severe traumatic brain injury individuals.** 2021. 112 f. Thesis (Doctorate) – Medicine College of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Brain injury resulting from traumatic brain injury (TBI) occurs not only at the time of trauma, but also from secondary insults to the brain. Neuromonitoring plays an important role while conducting TBI, as it allows access to various aspects of the physiology of the nervous system to guide possible therapeutic functions. Among the parameters that can be monitored, intracranial pressure (ICP) is the most commonly used in clinical practice. In many individuals with severe TBI, ICP is monitored to detect intracranial hypertension (ICH) and low cerebral perfusion. Although the absolute value of the ICP has been used in clinical practice for decades, some parameters of this curve are underutilized, such as the P2/P1 ratio and time to peak, to name a few. Current ICP monitoring methods use transducers that are invasive and therefore prone to complications, in addition to being costly. The aim of this study was to compare the ICP waveform in TBI using invasive (iICP) and non-invasive (NIICP) methods to monitor ICP, via a technology based on electrical strain gauges (Brain4Care). In addition, the parameters of the ICP curves were compared and related to the clinical and functional outcome of the individuals at 1, 3 and 6 months. For this purpose, 25 individuals aged over 14 years, suffering from severe TBI with indication of ICPI monitoring and admitted to the following hospitals: Santa Casa de Misericórdia in Araraquara/SP, University Hospital Center of São João - Portugal and Emergency Unit of Hospital das Clínicas from the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, were recruited. IICP and NIICP monitoring were performed simultaneously. 25 individuals were monitored between 2018 and 2021, of which 22 were included in the sample, while 3 did not present usable data for analysis. The results showed the predominance of males, with a mean age of 44.6 years, who were victims of traffic-related trauma. Comparison between their invasive and non-invasive monitoring curves showed moderate linear correlation and strong non-linear correlation. The P2/P1, TTP and P2/P1xTTP parameters showed high sensitivity for predicting prognosis at 1, 3, and 6 months after TBI, but with low specificity and accuracy. No statistically significant variations were found in the NIICP for the diagnosis of intracranial hypertension when only the absolute value of the ICP was considered. The non-invasive method of monitoring ICP can be used to the monitoring of intracranial pressure in patients with severe TBI, but not as the sole approach. An important limitation is the low sensitivity for predicting ICH and low specificity for functional prognosis, in addition to the difficulty in positioning the superficial sensor on the skin, which is susceptible to many interferences.

Keywords: Traumatic Brain Injuries. Intracranial Pressure. Brain Edema. Intracranial Hypertension. Technological Development.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia do TCE 21
Figura 2 - Descrição esquemática da relação Pressão-volume 29
Figura 3 - Representação gráfica do comportamento da Curva de PIC 31
Figura 4 - Morfologia da onda de pressão intracraniana 32
Figura 5 - Ilustração representando os principais locais de monitorização da PIC encefálica. 34
Figura 6 - Extensômetro elétrico (*strain gauge*) 41
Figura 7 - Extensômetro aplicado em rato 42
Figura 8 - Representação gráfica comparativa entre sistemas para monitorização da PIC 43
Figura 9 - Sensor PICNI 44
Figura 10 - Comparação entre PIC invasiva, PICMI e PICNI 44
Figura 11 - Fluxograma mostrando a coleta de dados 51
Figura 12 - Sensores de PIC utilizados e monitor Brain4Care 52
Figura 13 - Infográfico ilustrando a monitorização invasiva e não invasiva 53
Figura 14 - Cálculo automatizado dos pulsos, das ondas de P2/P1 e TTP 55
Figura 15 - Fluxograma de análise e filtragem dos dados 55
Figura 16 - Exemplo da obtenção de curva ROC 58
Figura 17 - Fluxograma mostrando os passos utilizados para calcular e projetar Isomap 59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de coma de Glasgow 25
Quadro 2 - Escala de resultados de Glasgow (ERG) 26
Quadro 3 - Classificação tomográfica de Marshall para TCE 27
Quadro 4 - Classificação tomográfica de Rotterdam para TCE 27
Quadro 5 - Principais métodos de monitorização da PIC não invasiva 36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Auto Regulação cerebrovascular e suas relações.....24
Gráfico 2 - Comparação dos grupos de crianças com HCF em relação a P2/P1.....46
Gráfico 3 - Filtragem de sinal ruído realizada na amostra 56
Gráfico 4 - Gráficos comparando PICi e PICNI.....64
Gráfico 5 - Curva ROC para predição de PIC maior que 22 quando P2/P1 >1,2 (PICi) 65
Gráfico 6 - Curva ROC predição de PIC maior que 22 quando P2/P1xTTP >0,31 (PICi).....66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Internações hospitalares no Sistema Único de Saúde 20
Tabela 2 - Escalonamento da gravidade dos parâmetros utilizados para a curva ROC 57
Tabela 3 - Descrição geral das variáveis qualitativas..... 61
Tabela 4 - Descrição geral das variáveis quantitativas..... 62
Tabela 5 - Desfecho funcional..... 62
Tabela 6 - Análise estatística inferencial das variáveis categóricas 63
Tabela 7 - Análise estatística inferencial das variáveis ordinais 63
Tabela 8 - Análise estatística inferencial das variáveis ordinais PO2 e PCO2..... 63
Tabela 9 - Correlação de Pearson entre PICi e PICNI 64
Tabela 10 - Comportamento da onda de PICi e PICNI para prever evolução da PIC..... 65
Tabela 11 - Relação obtida pela curva ROC entre os parâmetros e PICNI..... 66
Tabela 12 - Relação entre PICi média e desfecho funcional em 1, 3 e 6 meses 67
Tabela 13 - Relação entre PICI e PICi com e seus parâmetros P2/P2, TTP e P2/P1xTTP..... 67
Tabela 14 - Relação entre PICI e PICi nas primeiras 72h de monitorização 68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Amplitude de pulso
ATLS	*Advanced Trauma Life Support* – Suporte avançado de vida no trauma
AUC	*Area under curve* – área abaixo da curva
CC	Complacência cerebral
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention* – Centro para Controle e Prevenção de Doenças
CHUSJ	Centro Hospitalar Universitário de São João– Portugal
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DBNO	Diâmetro da bainha do nervo óptico
DLM	Desvio de linha média
DP	Desvio-padrão
DTC	Doppler transcraniano
ECG	Escala de coma de Glasgow
ECG-P	Escala de coma de Glasgow com resposta pupilar
EEG	Eletroencefalograma
ERG	Escala de resultados de Glasgow
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
HCF	Hidrocefalia
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIC	Hipertensão intracraniana
HSCMA	Hospital Santa de Misericórdia de Araraquara/SP
IFSC-USP	Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo
LCP	Lesão cerebral primária
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LCS	Lesões cerebrais secundárias
MD	Mediana
MI	*Mutual information normalized* – Informação Mútua normalizada

MOCAIP	*Morphological Clustering and Analysis of Intracranial Pressure* – Agrupamento morfológico e análise da pressão intracraniana
mV	Milivolts
$PaCO_2$	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAM	Pressão arterial média
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PIC	Pressão intracraniana
PICi	Pressão intracraniana invasiva
PICMI	Pressão intracraniana minimamente invasiva
PICNI	Pressão intracraniana não invasiva
PPC	Pressão de perfusão cerebral
PtiO2	Pressão tissular de oxigênio cerebral
ROC	*Receiver Operating Characteristic* - Característica de Operação do Receptor
RSR	Relação sinal-ruído
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SUS	Sistema único de saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTP	*Time to peak* – Tempo para o pico
UE-HCFMRP-USP	Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 19

1.1 Definição e epidemiologia do traumatismo cranioencefálico 19

1.2 Fisiopatologia do TCE 20

1.3 Avaliação dos indivíduos acometidos por TCE grave 24

1.4 Neuromonitorização 28

1.5 Monitorização invasiva da PIC 34

1.6 Neuromonitorização não invasiva 35

2 OBJETIVOS 48

2.1 Objetivo Geral 48

2.2 Objetivos Específicos 48

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 49

3.1 Casuística 50

3.2 Materiais e Métodos 51

3.3 Considerações éticas 54

3.4 Análise dos dados das curvas de PIC 54

3.5 Relação Sinal Ruído 56

3.6 Curva ROC 56

3.7 Isomap 58

4 RESULTADOS 61

4.1 Análise Descritiva e inferencial 61

4.2 Análise das curvas invasivas e não invasivas da PIC 64

5 DISCUSSÃO 70

5.1 Comportamento da curva de PICNI em indivíduos portadores de TCE grave comparado à curva obtida por meio da monitorização invasiva; 73

5.2 Relação entre parâmetros observados da PCNI com a evolução funcional 74

5.3 Variações na curva de PICNI em HIC 75
5.4 PICNI e complacência cerebral 76
6 LIMITACÕES 79
7 CONCLUSÕES 81
REFERÊNCIAS 83
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 98
APÊNDICE B – QUADRO DE CARTACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NO ESTUDO 100
ANEXO A – DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE VÍNCULO 102
ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HCFMRP-USP 103
ANEXO C – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS EM ARARAQUARA/SP107
ANEXO D – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS - CHUSJ 108
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - CHUSJ 109

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e epidemiologia do traumatismo cranioencefálico

O traumatismo cranioencefálico (TCE) pode ser definido como a presença de danos cerebrais resultantes de forças externas, como consequência de impacto, aceleração ou desaceleração rápida, objeto penetrante ou ondas de impacto de uma explosão; sendo que a natureza, a intensidade, a direção e a duração dessas forças determinam o padrão e a extensão dos danos (CDC, 2014; MENON et al, 2010). Outras definições podem incluir presença de alterações comportamentais ou neuropsicológicas identificadas em algum momento após uma lesão leve. Além disso, indivíduos que, no momento da lesão, têm uma alteração em seu estado mental (por exemplo, confusão, desorientação, pensamento retardado) devem ser classificados como acometidos por TCE (THEADOM et al., 2017).

O TCE, algumas vezes mencionado como a “epidemia silenciosa” (RUSNAK, 2013), continua a ser uma crescente preocupação de saúde pública entre os indivíduos jovens e representa o maior contribuinte para a morte e a incapacidade entre todas as lesões relacionadas ao trauma. Estatísticas recentes atribuem uma incidência de 909/100.000 pessoas na América Latina, com 939/100.000 pessoas no mundo todo (DEWAN et al., 2018). Ademais, estimativas apontam que aproximadamente 5,3 milhões de estadunidenses vivem com alguma sequela permanente de TCE (ZALOSHNJA et al., 2008), com um custo anual de até 78,1 bilhões de dólares em gastos diretos e indiretos (BINDER; ROCRIGAN; LANGLOIS, 2005; MA; CHAN; CARRUTHERS, 2014).

Estudo epidemiológico publicado em 2013 utilizando dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), de 2001 a 2007, mostrou uma demografia do trauma de crânio com prevalência masculina, com 81,5% de homens e 18,5% mulheres. Indivíduos de 14 a 34 anos de idade responderam por 53% dos casos; de 35 a 54 anos, por 34%; e de 55 a 69 anos, por somente 13%. Nesse período, foram registradas cerca de 125.500 hospitalizações por ano, com 9.700 mortes intra-hospitalares (7,7%), fatos que evidenciam o custo social e econômico do TCE (FERNANDES; SILVA, 2013).

Almeida et al. (2016), utilizando dados do DATASUS de 2008 a 2012, mostraram que nesse período houve uma média anual de 125.551 admissões hospitalares relacionadas ao TCE, a um custo médio anual para o Sistema Único de Saúde (SUS) de quase 72 milhões de dólares americanos.

Dados atuais obtidos pelo pesquisador na plataforma DATASUS mostraram que, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020, foram realizadas 1.696.999 internações, a um custo de mais de 2,5 bilhões de reais, uma média de permanência de 5,8 dias e uma mortalidade de 7,6% (Tabela 1).

Tabela 1 - Internações hospitalares no Sistema Único de Saúde de acordo com ano de atendimento, quantidade de internações, valor total, média de permanência em dias e taxa de mortalidade. Brasil, 2021

Ano de Atendimento	Internações	Valor Total (Reais)	Média de Permanência (dias)	Taxa de Mortalidade (%)
2008	109.815	114.350.988	5,6	7,94
2009	125.518	147.976.226	5,3	7,74
2010	131.455	165.721.088	5,5	8,01
2011	133.094	180.869.222	5,7	7,55
2012	132.115	189.569.775	5,8	7,51
2013	133.666	199.249.557	5,8	7,28
2014	138.616	211.477.949	5,8	7,45
2015	136.355	217.670.825	5,9	7,4
2016	135.946	227.779.088	6	7,72
2017	134.175	230.858.632	6	7,5
2018	131.726	231.417.536	5,9	7,62
2019	133.114	237.635.549	5,9	7,3
2020	113.563	208.643.425	5,5	8,03
Total	1.689.158,00	2.563.219.860	5,8	7,6

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (2021).

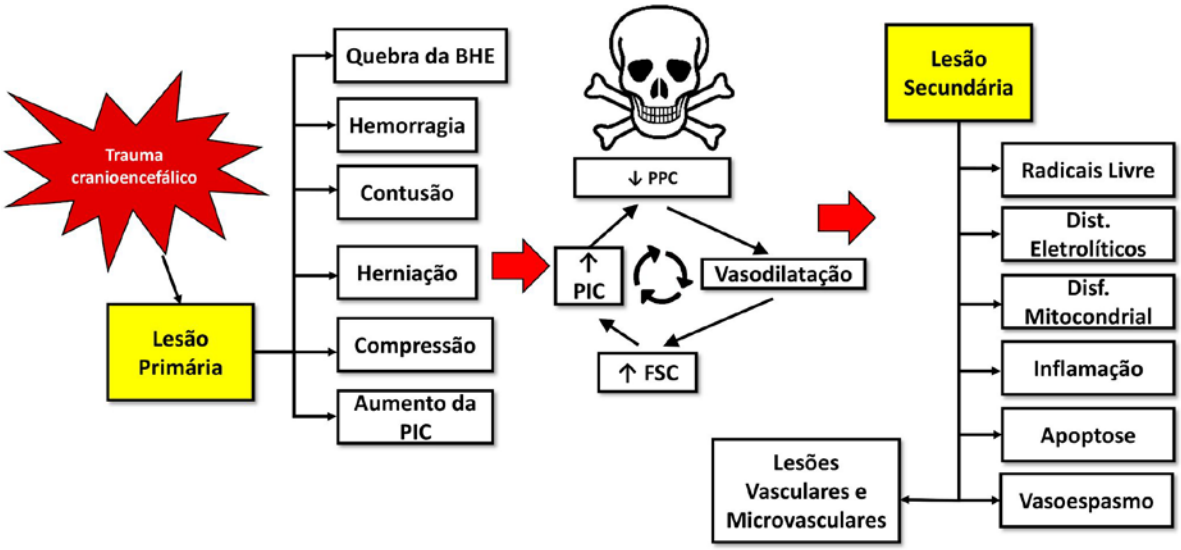
1.2 Fisiopatologia do TCE

A fisiopatologia do TCE e sua morbimortalidade são definidas através das lesões primárias e secundárias. O dano causado pelo impacto direto ou por forças axiais no encéfalo determina a lesão cerebral primária (LCP). Essa injúria causa danos diretos ao encéfalo, cisalhamento entre o córtex e substância branca (lesão axonal difusa – LAD), compressão ou herniação cerebral e lesão por hematomas (SILVER; MCALLISTER; ARCINIEGAS, 2018).

A lesão cerebral secundária (LCS) ocorre devido a uma cascata de eventos celulares e moleculares que se iniciam no momento do trauma podem se perpetuar por dias. Tais eventos incluem: lesões por radicais livres (YI; HAZELL, 2006), distúrbios eletrolíticos (HADDAD; ARABI, 2012), disfunção mitocondrial (KROEMER; GALLUZZI; BRENNER, 2007), resposta inflamatória (MORGANTI-KOSSMANN et al., 2002), apoptose celular (RAGHUPATHI, 2004), isquemia secundária ao vasoespasmo e coagulopatia (PODOLSKY-

GONDIM et al., 2018) e lesões vasculares e microvasculares (OERTEL et al., 2005) (Figura 1).

Figura 2 - Fisiopatologia do TCE mostrando os efeitos da Lesão Primária e Secundária a e cascata de eventos levando à lesão secundária



BHE – Barreira Hematoencefálica; FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral; PIC – Pressão Intracraniana; PPC – Pressão de Perfusão Cerebral

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

Desde a década de 1970 que a literatura científica demonstra que o uso de protocolos de tratamento intensivo pode impactar significativamente na redução da morbidade e da mortalidade em indivíduos com TCE grave (MARSHALL; SMITH; SHAPIRO, 1979; MENDELOW et al., 1985; PATEL et al., 2002; HELMY; VIZCAYCHIPI; GUPTA, 2007). Esses protocolos enfatizam a importância da proteção precoce da via aérea, da ressuscitação em ambiente extra e intra-hospitalar, da tomografia computadorizada (TC), da abordagem cirúrgica de lesões intracranianas com efeito de massa, internação em unidades apropriadas e monitorização invasiva da pressão intracraniana (PIC).

O cuidado intensivo às pessoas com TCE grave é focado em limitar a LCS. Em geral, o tratamento busca o controle da PIC e a manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC), definida como a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC. Outros parâmetros importantes são a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ($PaCO_2$), a pressão arterial sistólica, a temperatura central, a

glicemia, o controle de convulsões e outros insultos cerebrais secundários (TISDALL; SMITH, 2007).

Por meio da autorregulação, o encéfalo normal mantém um fluxo sanguíneo cerebral (FSC) adequado em um amplo espectro de PAMs, que pode variar entre 50 e 150 mmHg. A autorregulação cerebral está alterada em cerca de um terço dos pacientes com TCE grave (BOUMA et al., 1992; BOUMA; MUIZELAAR, 1995). Nesses pacientes, o aumento da PAM pode levar à elevação da PIC devido ao aumento do volume sanguíneo cerebral e hiperemia, enquanto que quedas da PAM podem estar associadas à hipoperfusão e à isquemia (BEAUMONT, 2017).

Um controle rígido do suprimento de oxigênio é fundamental para a adequada homeostase cerebral, especialmente porque o metabolismo oxidativo é o principal meio de produção de energia no cérebro (MAGISTRETTI; PELLERIN, 1999). O controle da oferta de oxigênio no tecido nervoso, medida usualmente pela PaO_2 é essencial para evitar a LCS. O efeito do PCO_2 sobre a PPC ocorre na hipóxia, quando aumenta a taxa metabólica cerebral enquanto que a hiperóxia não a altera. Além disso, o FSC aumenta na hipóxia, mas não se altera durante a hiperóxia (XU et al., 2012). No entanto, o excesso de oxigênio contribui para vasoconstrição arterial, dano oxidativo e piora em inflamação sistêmica (DIRINGER, 2008; STOLMEIJER et al., 2018). Existe a possibilidade de monitorizar continuamente a oxigenação tecidual cerebral de forma direta, pela inserção de um cateter na área de interesse, entretanto, não existe força de evidência que gere recomendação para sua utilização rotineira (CARNEY et al., 2016).

Ajustes nos níveis da $PaCO_2$ e as mudanças associadas no pH alteram o fluxo sanguíneo cerebral através do impacto arterial no tônus vascular (arteríolas pré-capilares). A hipercapnia (aumento na concentração de gás carbônico) aumenta o fluxo sanguíneo cerebral em 1–2 mL / 100 g/min para cada aumento de 1 mmHg na PaCO2 (GRUBB et al., 1974). Por outro lado, reduzindo PaCO2 para 20-25 mmHg o fluxo sanguíneo cerebral diminui em 40-50%, via vasoconstrição cerebral (ALEXANDER et al., 1968).

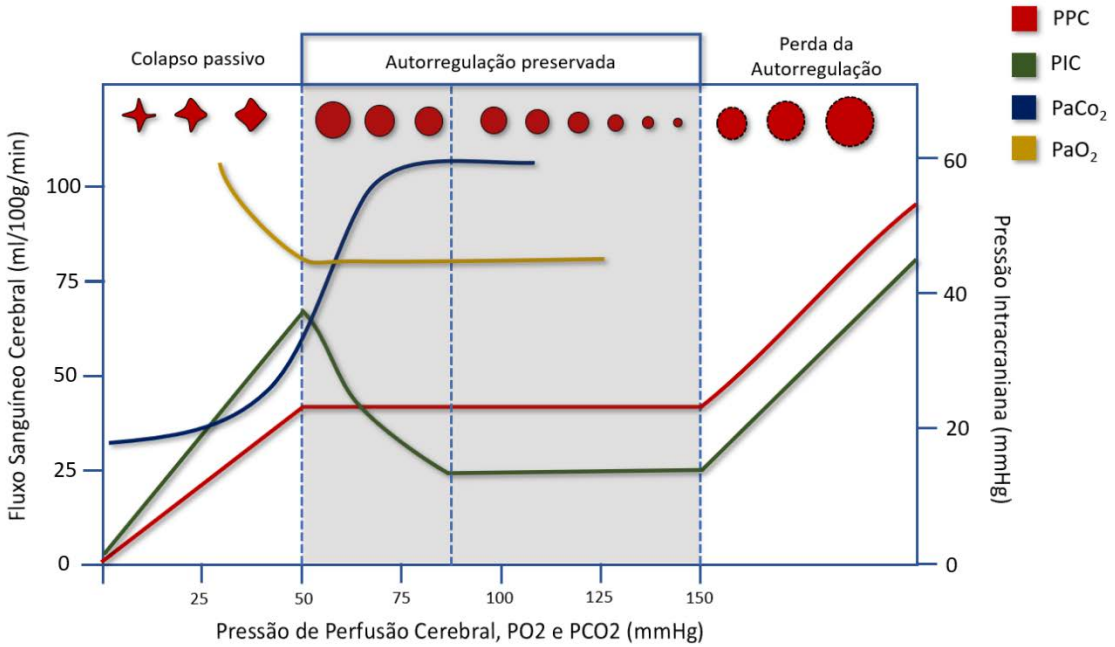
A hipocapnia (diminuição na concentração de gás carbônico) aumenta a excitabilidade neuronal e consequente utilização da glicose. Devido à alcalose respiratória que a acompanha, a curva de dissociação da oxiemoglobina é deslocada para a esquerda, reduzindo a entrega de oxigênio ao tecido cerebral. O desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio na hipocapnia acaba aumentando o risco de isquemia cerebral. Esse fato é de extrema importância ao induzir hipocapnia e hiperventilação no indivíduo acometido por TCE grave, buscando a diminuição do FSC e consequente PIC (MARHONG; FAN, 2014).

O aumento da glicose no sangue correlaciona-se com pior prognóstico após TCE, levando ao uso de protocolos de controle glicêmico rígidos (ROVLIAS; KOTSOU, 2000). Assim, a hiperglicemia contribui para a LCS, sendo potencialmente modificável, bem como a hipotensão, hipóxia e hipertensão intracraniana. Este é um atraente alvo terapêutico, pois os níveis de glicose no sangue podem ser controlados por meio de infusão de insulina. Os mecanismos que ligam a glicose sanguínea elevada a piores prognósticos clínicos estão relacionados à acidose láctica, distúrbios hidroeletrolíticos, inflamação, ruptura da barreira hematoencefálica e hiperpermeabilidade vascular (SHI et al., 2017). Esses insultos prejudicam a autorregulação cerebral, predispondo a cascata de eventos que seguem a LCS (DONNELLY et al., 2014).

A temperatura corporal também exerce uma grande influência na atividade metabólica cerebral. Na prática clínica de terapia intensiva, a monitorização contínua da temperatura central em pacientes com TCE é altamente recomendado. Após uma lesão cerebral, a temperatura do cérebro costuma ser mais alta e pode variar independentemente dos valores sistêmicos. Em casos de lesão cerebral, esse órgão é extremamente sensível e vulnerável a pequenas variações térmicas, desta forma, a prevenção da febre é uma importante ferramenta terapêutica para limitar a LCS. O FSC também muda com a temperatura, e essas alterações são proporcionais às mudanças no metabolismo cerebral induzidas por variações térmicas (SAHUQUILLO, 2007). Devido ao acoplamento fisiológico entre o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral, a diminuição da temperatura induz uma diminuição concomitante do metabolismo e do fluxo sanguíneo, levando à diminuição do volume vascular intracerebral e da PIC (CLIFTON et al., 2001).

Embora a diminuição profilática da temperatura corporal e cerebral, visando a prevenção da LCS, pareça uma estratégia plausível, a hipotermia profilática não demonstrou melhora no prognóstico de indivíduos com TCE grave e em alguns casos até contribuiu para pior desfecho funcional. A diminuição na temperatura corporal pode produzir coagulopatia e imunossupressão, e a hipotermia profunda apresenta o risco adicional de arritmia cardíaca e morte (CHEN et al., 2019). Dessa forma, os *guidelines* mais atuais não recomendam a indução de hipotermia em paciente com TCE (CARNEY et al., 2016).

Gráfico 1 - Autorregulação cerebrovascular e suas relações entre PPC e PIC, PaO2 e FSC, PO2 e FSC, PIC e PPC



Acima do gráfico em vermelho o comportamento das arteríolas pré-capilares e sua relação com a autorregulação.

Fonte: Produção do próprio autor (2021), adaptado de Godoy et al. (2017) e Rose e Mayer (2004).

1.3 Avaliação dos indivíduos acometidos por TCE grave

A avaliação clínica inicial dos pacientes admitidos com TCE grave é comumente realizada por meio da escala de coma de Glasgow (ECG), auxiliando na definição da gravidade, prognóstico e mortalidade. Além disso, é um importante parâmetro neurológico em diversos protocolos e diretrizes utilizados na prática clínica (MOORE et al., 2006; CARNEY et al., 2016).

Desde sua primeira publicação em 1974 (TEASDALE; JENNETT, 1974), a utilização dessa escala difundiu-se na avaliação de pacientes com alterações neurológicas, especialmente na monitorização das vítimas de TCE. A ECG avalia três aspectos da resposta neurológica do paciente: melhor reposta ocular, melhor resposta verbal e melhor resposta motora, classificando o indivíduo em uma escala de 3 a 15 (Quadro 1). Quanto mais alto esse valor, melhor o prognóstico funcional. Por definição, os indivíduos com valores da ECG entre 3 e 8 são classificados como portadores de TCE grave; valores entre 9 e 13, como TCE moderado; e os sujeitos com escores de 14 e 15, como TCE leve (TEASDALE et al., 2014).

Recentemente, uma adequação à ECG foi proposta e uma escala nova foi criada: Escala de coma de Glasgow com resposta pupilar (ECG-P). Nessa nova escala, as alterações pupilares devem ser consideradas (retirando-se um ponto para arreatividade em uma pupila e dois pontos para arreatividade pupilar bilateral) chegando a um novo escore final que varia de 1 até 15 (BRENNAN; MURRAY; TEASDALE, 2018). Embora os resultados preliminares tenham demonstrado uma excelente relação entre mortalidade e ECG-P, essa nova escala ainda não foi incorporada à prática clínica.

Quadro 1 - Escala de coma de Glasgow

Indicadores	Resposta Testada	Escore
Resposta Ocular	Espontânea	4
	Estímulos Verbais	3
	Estímulos Dolorosos	2
	Ausente	1
Resposta Verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons ininteligíveis	2
	Ausente	1
Resposta Motora	Obedece a comandos	6
	Localiza estímulos	5
	Retirada inespecífica	4
	Postura de decorticação	3
	Postura de descerebração	2
	Ausente	1
Total		15

Fonte: Adaptado de Teasdale e Jennett (1974).

Quanto à avaliação do desfecho funcional dos pacientes podem ser utilizadas diversas escalas. Entre as mais utilizadas para pacientes com TCE, destaca-se a Escala de Resultados de Glasgow (ERG).

A ERG é um dos instrumentos de medida da capacidade funcional mais frequentemente utilizados nas pesquisas sobre TCE. Foi publicada em 1975 (JENNETT; BOND, 1975) e classifica o indivíduo de acordo com cinco classes funcionais: boa recuperação, incapacidade moderada, incapacidade grave, estado vegetativo persistente e morte (Quadro 2). Sua principal qualidade está na facilidade e reprodutibilidade de sua aplicação (MCMILLAN et al., 2016).

Quadro 2 - Escala de resultados de Glasgow (ERG)

Categoria	Descrição	Escore
Morte	Atribuída a TCE e suas complicações	1
Estado Vegetativo Persistente	Arresponsivo e sem fala por semanas ou meses após dano cerebral agudo.	2
Incapacidade Grave	Depende de cuidados diários devido a problemas físicos e/ou mentais	3
Incapacidade Moderada	Independente na "vida diária". Capaz para manter o autocuidado e "atividades da vida diária".	4
Boa Recuperação	Retomada da vida normal, embora possa haver menores déficits neurológicos e psicológicos	5

Fonte: Modificado de McMillan et al. (2016).

Após a avaliação e a estabilização inicial, os pacientes com suspeita de TCE grave são submetidos a uma TC de crânio não contrastada, dependendo da presença de outras lesões que exijam atenção mais urgente, segundo diretrizes do *Advanced Trauma Life Support*® (ATLS®) (HENRY; BRASEL; STEWART, 2018). A utilização da TC é justificada por sua acessibilidade e rapidez de realização. Sua maior limitação na avaliação do sistema nervoso está relacionada à investigação de lesões da fossa posterior e do canal medular, além dos riscos relacionados à irradiação, principalmente em crianças menores, em que o uso de tomografias seriadas deve ser ponderado (BRINKMAN et al., 2015; VELLA; CRANDALL; PATEL, 2017).

O uso de algumas escalas mostra-se de grande utilidade para padronização da avaliação tomográfica. Dentre elas, destaca-se a classificação tomográfica de Marshall (Quadro 3) e de Rotterdam (Quadro 4).

A classificação de Marshall considera a presença de sangramentos intracranianos e o desvio das estruturas de linha média (DLM) e classifica as TC de crânio em valores de I a VI (MARSHALL et al., 1992). Esta escala se mostrou efetiva em predizer o prognóstico dos pacientes com TCE, com escores mais altos associados a piores desfechos (MUNAKOMI et al., 2016). Sua utilização é simples e os resultados são semelhantes a escalas mais completas, porém, menos práticas, como a escala de Rotterdam, Stockholm e Helsinki (THELIN et al., 2017).

Quadro 3 - Classificação tomográfica de Marshall para TCE

Categoria	Definição
Marshall I	Sem alterações visíveis na TC
Marshall II	Cisternas base presentes, DLM entre 0-5mm, lesões hiperdensas <25ml
Marshall III	Cisternas da base comprimidas, DLM entre 0-5mm, lesões hiperdensas <25ml
Marshall IV	DLM >5mm, lesões hiperdensas <25ml
Marshall V	Lesões já drenadas cirurgicamente
Marshall VI	Lesões > 25ml não operadas

Fonte: Modificado de Marshall et al. (1992).

A classificação de Rotterdam é mais recente e foi publicada em 2005 (MAARS et al., 2005). Esta escala avalia quatro características pontuadas de forma independente: o grau de compressão das cisternas da base; o grau de desvio da linha média; presença de hematomas epidurais com efeito de massa; e presença de sangue intraventricular e/ou subaracnóideo. Cada uma delas recebe uma pontuação e essas pontuações são computadas com a adição de 1 ao total. Em outras palavras, uma tomografia normal tem uma pontuação de Rotterdam de 1, sendo 6, a pior pontuação possível.

Quadro 4 - Classificação tomográfica de Rotterdam para TCE

Característica Tomográfica		Pontuação
Cisternas da base	Normais Comprimidas Ausentes	0 1 2
Desvio da linha média	≤ 5mm ≥ 5mm	0 1
Lesão epidural com efeito de massa	Presente Ausente	1 0
Hemorragia subaracnóidea e/ou intraventricular	Ausente Presente	0 1
Ajuste		+1

Fonte: Modificado de Maars et al. (2005).

1.4 Neuromonitorização

O objetivo da neuromonitorização é a detecção precoce das LCS, avaliando-se as mudanças nos parâmetros fisiológicos que refletem ou podem levar à morte e à lesão celular. Esses parâmetros incluem PIC, PPC, FSC, oxigenação do tecido cerebral e atividade elétrica cortical (RIVERA LARA; PUTTGEN, 2018; BAILEY et al., 2019). As informações obtidas com esses dados, quando integradas na tomada de decisão clínica e na terapia precoce, podem ajudar a prevenir LCS antes que ocorra um dano irreversível (MAKARENKO et al., 2016; TASNEEM et al., 2017).

Os indivíduos acometidos por TCE e que apresentam escore menor que 9 na ECG e também lesões visíveis à TC, têm maior risco de apresentar hipertensão intracraniana (HIC) e a monitorização da PIC está indicada. A monitorização da PIC em pacientes com TCE grave e sem alterações na TC é indicado se duas das seguintes características estiverem presentes: idade maior que 40 anos; posturas motoras anormais; pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg (BRATTON et al., 2006; CARNEY et al., 2016). A ocorrência de HIC em pacientes com TCE grave e TC normais têm incidência relativamente baixa, aproximadamente entre 10-15% (EISENBERG et al., 1990).

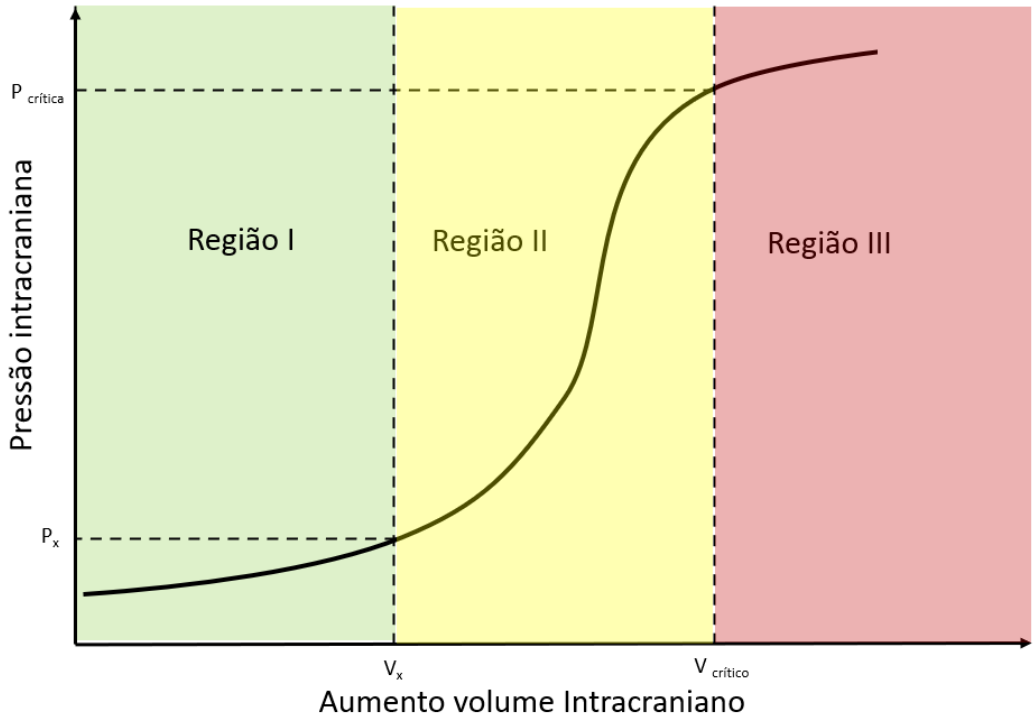
HIC é a elevação da PIC devido a distúrbios que sobrepujem os mecanismos compensatórios intracranianos. A HIC é causado por alterações nos volumes de algum componente intracraniano, seja do parênquima cerebral, do líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue ou a presença de hemorragias, que excedem as capacidades compensatórias do sistema (KIM et al., 2012). O aumento importante da PIC gera condições que podem induzir à LCS por diminuição da perfusão cerebral ou por efeito direto da lesão no parênquima cerebral (VELLA; CRANDALL; PATEL, 2017).

Segundo a doutrina ou hipótese de Monroe-Kellie (1783; 1824 apud WILSON, 2016) o volume da caixa craniana é constante e, portanto, a soma de seus componentes, volume do cérebro, LCR e sangue intracraniano deve ser constante. Um aumento em um deve causar uma diminuição em algum dos restantes. No contexto do TCE, quando ocorre hemorragia ou edema cerebral, deve existir compensação de outro componente do conteúdo intracraniano para manter o volume constante ou o valor numérico da pressão intracraniana invasiva (PICi) irá aumentar, levando à diminuição da PPC, e consequentemente, do FSC.

Em condições normais, o volume do cérebro é tipicamente estático, com PIC média variando principalmente de acordo com o FSC e o equilíbrio entre a produção e a absorção de LCR. A relação observada entre esses componentes intracranianos é denominada complacência cerebral (CC) e matematicamente é definida como a alteração do volume por unidade de

alteração da pressão (CC=ΔV/ΔP) e a elastância é definida com o inverso da complacência (elastância=1/CC). A CC determina a capacidade do compartimento intracraniano de acomodar um aumento de volume sem um grande aumento da PIC. A CC pode ser observada por meio da curva pressão-volume (HANLON, 1977).

Figura 3 - Descrição esquemática da relação Pressão-volume



P – Pressão intracraniana. V - Volume
A região I (verde) representa um estado de boa complacência cerebral, a região, II (amarelo) uma complacência diminuída, A região III (vermelho), perda da regulação cerebrovascular. Vx e Px correspondem ao Volume e a PIC em que o sistema passa da região I para região II e Vcrítico e Pcrítico, o Volume e PIC em que o sistema passa da Região II para Região III.

Fonte: Modificado de Kim et al. (2009).

A curva pressão-volume é construída a partir da relação hipotética entre a alteração no volume do compartimento intracraniano e a PIC é essencialmente dividida em três regiões a saber: Região I, Região II e Região III (MARMAROU; SHULMAN; ROSENDE, 1978; AVEZAAT; VAN EIJNDHOVEN; WYPER, 1979).

A Região I mostra que com um aumento linear da pressão há aumento linear de volume, indicando boa reserva compensatória. Neste estado, a complacência do sistema é independente do aumento da PIC e nessa região, hipoteticamente, estão os pacientes com PIC normal. Na Região II, um aumento no volume intracraniano produz um aumento exponencial da pressão

[pacientes com (HIC)], o que indica uma diminuição na complacência inversamente proporcional ao aumento da pressão. O ponto de transição a partir da evolução linear para exponencial da curva pressão-volume é atribuível ao esgotamento da capacidade de compensação. A Região III, que pode ser observada em valores muito elevados de PIC, é caracterizada por uma diminuição da inclinação da curva pressão-volume e denota deficiência da autorregulação cerebrovascular e mecanismos de isquemia subsequente (CZOSNYKA et al., 2002).

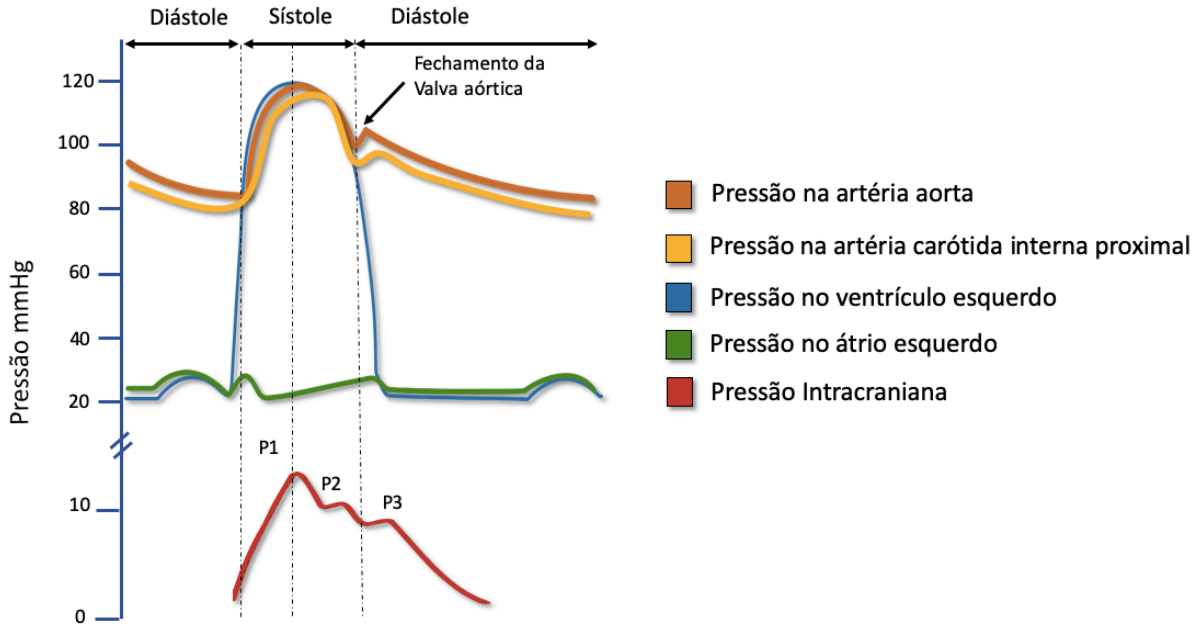
Embora a PIC esteja envolvida em diversos mecanismos fisiopatológicos de lesão cerebral e seu valor normal em adultos esteja definido e varie entre 7–15mm Hg (ALBECK et al., 1991), o valor absoluto, a partir do qual a curva pressão-volume entra na fase II, não é facilmente obtida na prática clínica e varia de um indivíduo ao outro, dependendo de fatores como idade, peso, comorbidades, tipo e extensão da lesão cerebral (CZOSNYKA; PICKARD, 2004).

Os protocolos mais recentes recomendam que a PIC seja tratada quando exceder o valor de 22mmHg (CARNEY et al., 2016). Esse valor foi obtido ao se analisar um banco de dados com 459 indivíduos em que os pacientes que mantinham PIC média abaixo de 22mmHg apresentaram menor mortalidade e melhor desfecho funcional (SORRENTINO et al., 2012). O mesmo estudo demonstrou que subgrupos, como pacientes acima de 55 anos e mulheres, toleraram valores menores de PIC, indicando que o valor absoluto não é constante para toda a população. Além disso, não foram incluídos no estudo indivíduos abaixo de 14 anos.

O valor absoluto da PIC tem seu uso clínico disseminado e aplicado em diversos protocolos. Todavia, alguns parâmetros da onda de PIC, que não seu valor absoluto, têm significado diagnóstico, porém são subutilizados (RONNING et al., 2018; NAG et al., 2019).

A morfologia da onda de PIC possui um traçado próprio, semelhante à onda de pulso arterial, apresentando até cinco picos diferentes, porém três picos são característicos e frequentes: a onda de percussão (P1), a onda *tidal* (P2) e a onda dicrótica (P3). A onda de percussão (P1) é a mais constante em amplitude e deriva da pulsação das grandes artérias cerebrais para o plexo coroide, a onda *tidal* (P2) deriva da elastância cerebral sendo reflexo direto da “reverberação” de P1 sobre o cérebro e caixa craniana. A onda dicrótica (P3) é separada da onda *tidal* pela incisura dicrótica que corresponde ao fechamento da valva aórtica cardíaca (Figura 4) (DAVIES; LINDLEY, 2010; BEAUMONT, 2017; CZOSNYKA; CZOSNYKA, 2020).

Figura 4 - Representação gráfica do comportamento da Curva de PIC em um ciclo cardíaco normal

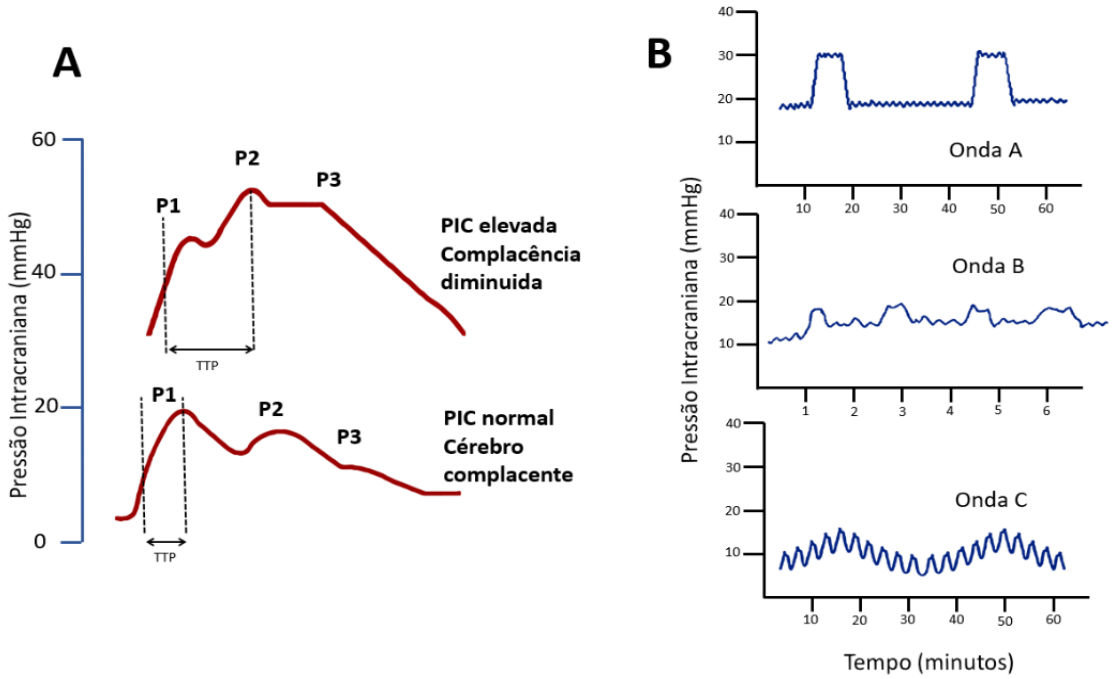


A onda P1 de inicia após o início da sístole quando a pressão na carótida e vertebrais atinge o máximo, P2 no final da sístole e P3 após a incisura dicrótica, que corresponde ao fechamento da valva aórtica cardíaca.

Fonte: Produção do Próprio autor (2021).

Além disso, outros fenômenos que agem nas ondas de PIC podem ocorrer. Esses fenômenos foram chamados de ondas lentas por Lundberg et al. (1960 apud LEMAIRE et al., 2002). Descritas como ondas A, B e C (Figura 5). As ondas A são classificadas como ondas de platô ou ondas vasogênicas e ocorrem durante PIC muito alta (> 50 mmHg) e que persistem por 5-20 minutos, as ondas B são elevações de curta duração na PIC (1 a 2 por minuto) com níveis de pressão variáveis de 30 a 50 mmHg. As ondas C são elevações mais frequentes (cerca de 4–8 ondas por minuto) da PIC média (até cerca de 30 mmHg). As ondas A são claramente graves e com risco elevado de mau prognóstico, enquanto a implicação clínica das ondas B ainda não está determinada. Finalmente, as ondas C são produtos das interações dos ciclos cardíaco e respiratório (HARARY; DOLMANS; GORMLEY, 2018).

Figura 5 - Morfologia da onda de pressão intracraniana



A - Nota-se o comportamento das ondas P1, P2 e P3 em um cérebro complacente e não complacente, na curva superior a onda P1>P2 (cérebro normal) e TTP menor e na curva inferior P2>P1 (falta de complacência do sistema) e TTP mais alto. B – Representação gráfica das ondas tipo A, B e C de Lundberg e sua evolução temporal.

Fonte: Produção do Próprio autor (2021).

Quando a PIC está alta, a amplitude da onda aumenta enquanto a amplitude da onda respiratória diminui, associada a mudanças na relação entre os picos P1, P2 e P3. Diferentes morfologias de ondas podem refletir a capacidade compensatória residual do cérebro, uma vez que as mudanças na forma da onda de PIC são informativas sobre uma entrada ou alteração estabelecida do sistema intracraniano (FRIGERI et al., 2020).

Os estudos apresentados a seguir analisaram a onda de PIC e demonstraram a tendência do componente P2 em aumentar conforme a PIC aumenta, até mesmo ultrapassando o componente P1. Um estudo escocês de 1983 (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983), avaliou 15 pacientes (10 com hidrocefalia, 3 com hipertensão intracraniana idiopática e 2 com hematomas intracranianos) monitorizados com cateter ventricular para aferição da PIC. Verificou-se que, se a PIC estivesse baixa, a onda de pulso apresentaria P1>P2>P3; e, assim que a PIC aumentasse, verificar-se-ia claramente um aumento em P2 e em menor proporção de P3.

Contant (1995) estudou 109 pessoas acometidas por TCE em terapia intensiva, admitidos entre 1989 e 1991, e identificou aumento significativo da amplitude de pulso (AMP) e de P2

quando a PIC aumentou, porém não analisou a relação P2/P1. Fan et al. (2008) estudaram a curva de PIC nas primeiras 48 horas de inserção em 38 pacientes com TCE grave. Embora a relação P2/P1 tenha sido capaz de prever quais pacientes com TCE apresentariam descompensação da PIC, verificou-se que essa relação esteve aumentada em algum momento nos pacientes com HIC.

O número absoluto da PIC pode não traduzir toda a complexidade da dinâmica intracraniana, mesmo porque a PIC máxima tolerada varia de indivíduo a indivíduo. Desta forma, a ondas de PIC e o estudo de sua morfologia podem trazer evidências diferenciais de alterações na CC e mesmo no aumento da PIC (DI IEVA; SCHMITZ; CUSIMANO,2013)

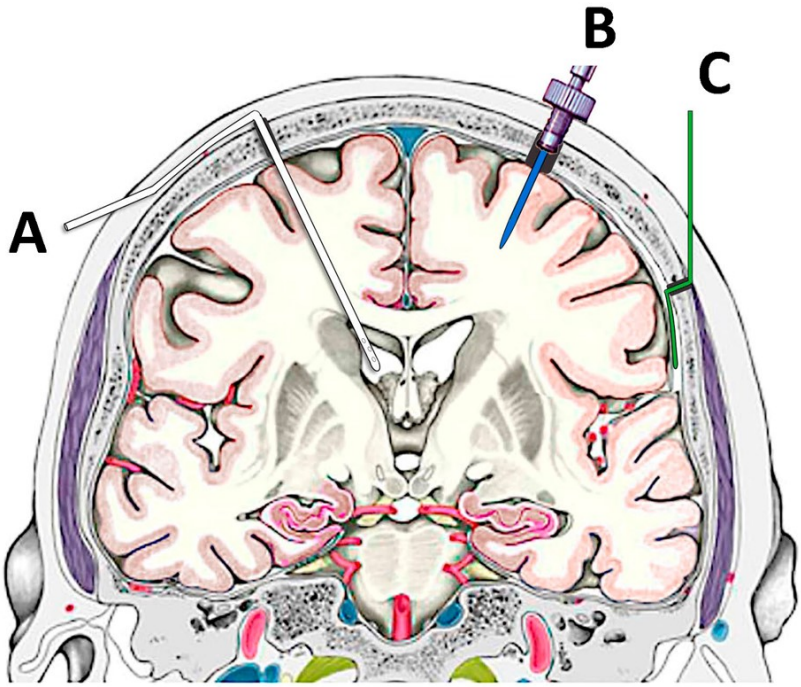
Dias et al. (2014a) avaliaram pacientes com TCE e descreveram as características das ondas de platô da PIC, bem como índices de reserva compensatória cerebral e reatividade cerebrovascular. As ondas de platô (tipo A de Lundberg) ocorrem em situações de reserva compensatória de volume-pressão diminuída (baixa CC), como TCE grave e muitas outras patologias cerebrais. O estudo observou ondas de platô em 44% dos pacientes e que o aumento abrupto da PIC foi associado a um aumento na amplitude de onda de pulso da PIC e também com a diminuição importante no FSC e oxigenação cerebral, apesar das variáveis cardiovasculares como pressão arterial e frequência cardíaca permanecerem estáveis. Ao analisar a forma de onda do pulso de PIC durante as ondas de platô, um aumento estatisticamente significativo na amplitude e uma mudança em sua forma foram observados componentes do pulso PIC com P2>P1.

Outra relação entre as ondas de pulso refere-se ao aspecto morfológico da onda de PIC. Foi observado que, com o aumento da PIC, o formato da onda se torna arredondado em seu pico tornando-se piramidal (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983), resultado do aumento dos picos de P2 e P3. Esse achado morfológico, comumente verificado na prática clínica pode ser acessado matematicamente pelo parâmetro "*time to peak*" ou tempo para o pico (TTP) que é o tempo que a onda de PIC leva de sua porção mais inclinada do seu início até atingir seu valor mais alto (Figura 5). Esse parâmetro recentemente despertou interesse e seu aumento pode estar associada à perda da complacência cerebral, já que um TTP mais alto está associado a P2/P1 maior (GOMES et al., 2021; NUCCI et al., 2016). Para obtenção do TTP, os pulsos de interesses são separados e normalizados, isto é, distribuídos para ter o tamanho de 1 segundo, retirando a influência da frequência cardíaca.

1.5 Monitorização invasiva da PIC

Atualmente, para realizar a monitorização da PIC, de maneira fidedigna, métodos invasivos são utilizados através da inserção cirúrgica de um cateter para obtenção dessa medida. Os três principais locais no sistema intracraniano utilizados para o posicionamento do sensor são: intraventricular, intraparenquimatoso e subdural (Figura 6) (GIUGNO; MAIA; BIZZI, 2002). Em alguns casos, o espaço liquórico intra-raquideo lombar pode ser utilizado para monitorizar a PIC, como em hidrocefalia comunicante, hemorragia subaracnóidea ou meningite por tuberculose ou criptococose. Os valores obtidos por essa via mostraram boa correlação com valores ventriculares (SPECK et al., 2011)

Figura 6 - Ilustração representando os principais locais de monitorização da PIC encefálica



A – Dispositivo intraventricular em que o sensor, com uma sonda, atravessa o parênquima para acessar o ventrículo lateral; B - Dispositivo intraparenquimatoso, onde o sensor é introduzido dentro do parênquima cerebral, nessa ilustração, com uso de "*bolt*" para fixação; C - Dispositivo subdural/epidural

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

Os métodos invasivos, por meio da inserção de sensores para o registro da PIC, podem apresentar complicações, destacando-se as infecciosas, de 0 a 26,6% dos casos (CANGUSSÚ, 2006), e, mais raramente, hemorrágicas, com incidência variando entre 2,8% e 15,3% em pacientes portadores de coagulopatias (MARTINEZ-MANAS et al., 2000). AHL et al. (2019)

recentemente atribuíram um aumento na mortalidade intra-hospitalar em pacientes submetidos à monitorização invasiva.

Dentre os métodos invasivos para o registro da PIC, o método intraventricular é considerado o “padrão ouro” por possibilitar a monitorização e também a drenagem do LCR por meio de um cateter que comunica o ventrículo lateral a um reservatório fechado (NAG et al., 2019). No contexto do TCE, muitas vezes sua inserção nessa localização pode ser tecnicamente difícil, devido à espessura do cateter comparada ao sistema ventricular, usualmente comprimido (SHTAYA et al., 2018).

A retirada de LCR é muito importante por permitir o controle rápido da HIC, porém esse método é o que apresenta os maiores índices de complicações, destacando-se a ocorrência de infecções com uma incidência de até 14% (CANGUSSÚ, 2006) (RANGEL-CASTILLA; GOPINATH; ROBERTSON, 2008). O sensor intraparenquimatoso é tecnicamente fácil de inserir e manter, no entanto, sua principal desvantagem é não permitir a drenagem liquórica, além de poder apresentar mau funcionamento do sensor ao longo do período de monitorização, incluindo imprecisão no registro de até 50% (PIPER et al., 2001; MORGALLA et al., 2002).

1.6 Neuromonitorização não invasiva

Um método de monitorização de PIC não invasivo pode ser definido como uma técnica capaz de acessar a PIC sem penetrar a pele ou o crânio, minimizando assim os riscos para o indivíduo monitorizado.

A monitorização não invasiva da pressão intracraniana tem despertado interesse devido aos riscos inerentes à aplicação de técnicas convencionais e, em países em desenvolvimento, como o Brasil, aos altos custos dos implantes que comumente são de uso único. Recentemente, vários autores revisaram o acesso não invasivo à pressão intracraniana, como Kristiansson et al. (2013), Xu et al. (2016), Robba et al. (2016), Khan et al. (2017), Canac et al. (2020), destacando-se a preocupação, em alguns artigos, de monitorizar TCE em crianças, como Ballestero (2016) e Narayan et al. (2018).

Os métodos mais conhecidos e aplicados em TCE na atualidade utilizam os seguintes parâmetros: pressão na fontanela anterior; diâmetro da bainha do nervo óptico; oftalmodinamometria venosa; timpanometria; análise da ressonância tecidual; tonometria; acustoelasticidade; emissões otoacústicas; doppler transcraniano; eletroencefalograma; espectroscopia no infravermelho próximo (*Near Infrared Spectroscopy)*; e pupilometria (Quadro 5).

Quadro 5 - Principais métodos de monitorização da PIC não invasiva

Método	Descrição	Vantagens	Limitações
Fontanometria	Avalia a pressão da fontanela bregmática em crianças menores	Boa correlação com valores reais de PIC	Utilizado somente em lactentes e limitações de movimento
Diâmetro da bainha do nervo óptico	Avalia o diâmetro da bainha do nervo óptico por Ultrassonografia ou Ressonância magnética	Rápido e acessível	Dependente do operador e das condições do globo ocular e nervo óptico
Oftalmodinamometria venosa	Medida da pressão da artéria ou veia oftálmica por meio da aplicação de uma pressão o globo ocular	Utilizado como triagem	Dependente operador e das condições do globo ocular
Timpanometria	Reflexo estapédio (em comunicação com perilinfa) causam alterações no volume da pressão do ouvido externo.	Rápido e reprodutível	Necessita de aqueduto coclear patente e boas condições do ouvido
Análise da ressonância tecidual	Encéfalo vibra em diferentes frequências quando expostos a uma determinada onda sonora	Boa correlação com valores reais de PIC	Pouco acessível e com poucos estudos
Tonometria	Aferição da pressão intraocular	Acessível e baixo custo	Resultados conflitantes
Acustoelasticidade	Estresse causando no cérebro após movimento de uma onda ultrassônica	Acesso ao valor real da PIC	Carência de estudos cínicos
Emissões otoacústicas	Emissões otoacústicas geradas por meio de oscilações da endo e perilinfa, espontâneas ou evocadas	Boa correlação com alterações na PIC	Necessita de aqueduto coclear patente e boas condições do ouvido
Doppler transcraniano	Utilização de índices do fluxo sanguíneo cerebral para inferir PIC	Acessível, com aferições que reproduzem a CC	Operador dependente, não permite acesso ao valor da PIC
Eletroencefalograma	Avaliar o comportamento eletrofisiológico encefálico no TCE	Acessível e baixo custo	Não acessa diretamente a PIC, mas o metabolismo cerebral
Espectroscopia no infravermelho próximo	Absorção diferencial da luz na faixa do espectro infravermelho no encéfalo	Acessível, com aferições que reproduzem a CC	Pouco acessível
Pupilometria	Avaliar tamanho e forma pupilar	Rápido e operador independente	Pupilômetro pouco acessível. Não acessa valores de PIC

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

1.6.1 Fontanometria

A fontanometria é um método desenvolvido para aferir a pressão fontanelar e, dessa maneira, inferir a PIC. É baseada na colocação de sensores sobre a fontanela dos indivíduos com a fontanela patente, permitindo mensurar a PIC. A fontanela anterior de crianças menores que 2 anos e meio em geral é patente, tornando-se um local disponível para mensurar PIC. Muitos estudos foram conduzidos nas décadas de 1970 e 1980 para investigar a correlação entre a pressão na fontanela anterior e a PIC. Em todos esses estudos, no entanto, a fixação do dispositivo foi um grande problema. O mais conhecido desses dispositivos em uso é o transdutor de Rotterdam® que provou ser uma alternativa viável na prática clínica (VIDYASAGAR; RAJU, 1977).

1.6.2 Diâmetro da bainha do nervo óptico

A bainha do nervo óptico possui continuidade com a dura-máter do encéfalo e é circundada pelo espaço subaracnóideo que contém o LCR. Portanto, quando há um aumento na pressão do LCR, o diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) pode se expandir. Em 1964, Hayreh et al. mostraram que, devido à comunicação do espaço subaracnóideo com a cavidade intracraniana, mudanças na pressão do LCR podem ser transmitidas ao longo da bainha do nervo óptico. A expansão do DBNO pode ser acompanhada de papiledema, mas, ao contrário deste, a expansão do DBNO ocorre segundos após um aumento agudo da PIC (GEERAERTS; DURANTEAU; BENHAMOU, 2008). A medição sonográfica do DBNO é uma modalidade rápida para monitorizar o aumento da PIC. No entanto, é importante mencionar as limitações associadas à medição do DBNO como ser uma modalidade dependente do operador e em que várias condições, incluindo tumores, inflamação, sarcoidose e doença de Graves, podem afetar o DBNO. Também é impossível medir o DBNO em pacientes com lesões na órbita ou no nervo óptico (KHAN et al.,2017).

1.6.3 Oftalmodinamometria

A oftalmodinamometria é a medida da pressão da artéria e veia oftálmica por meio da aplicação de uma pressão conhecida sobre o globo ocular. A veia central da retina passa pelo nervo óptico, que conforme descrito anteriormente é circundado por LCR, fazendo com que o nervo óptico e o veia central da retina sejam afetados por alterações na PIC. Como outras técnicas oftalmológicas de monitorização da PIC, a oftalmodinamometria venosa é uma técnica que pode ser utilizada na triagem de pacientes com suspeita de aumento da PIC. antes de realizar

uma técnica invasiva. O método não pode substituir as técnicas invasivas, embora possa ser usado como investigação de acompanhamento em alguns pacientes (FIRSCHING et al., 2011).

1.6.4 Timpanometria

Timpanometria é um exame utilizado para avaliar o ouvido médio, no qual, após a oclusão do meato acústico externo e emissão de um estímulo sonoro, o reflexo estapédio ou acústico causam alterações no volume da pressão do ouvido externo. Se o aqueduto coclear estiver patente, a PIC é transmitida para perilinfa da cóclea e, desta maneira, desloca o estapédio e altera o reflexo acústico (estapédio). Altas pressões no compartimento liquórico deslocariam o estapédio lateralmente, permitindo uma maior amplitude de movimento medialmente e consequentemente uma maior movimentação timpânica medialmente, que pode ser aferida com a timpanometria. A revisão de Kristiansson et al. (2013) sugere que, se uma PIC de base for estabelecida, então medições repetidas de timpanometria poderiam ser usadas para encontrar mudanças na PIC. Existem, no entanto, certas limitações para o método. Três critérios essenciais são necessários para realizar um teste de timpanometria: aqueduto coclear patente, pressão normal da orelha média e reflexo estapédio intacto (SAMUEL; BURGE; MARCHBANKS, 1998).

1.6.5 Ressonância tecidual

A ressonância tecidual se baseia na premissa que diferentes tecidos vibram em diferentes frequências quando expostos a uma determinada onda sonora. Cada batimento cardíaco envia um pulso ou onda de energia por todo o corpo. As respostas de vibração mecânica e ressonância de diferentes órgãos e tecidos do corpo variam e dependem de sua composição. No compartimento intracraniano, podemos essa vibração usando ultrassonografia.

Michaeli e Rappaport (2002) comparou a PIC derivada de ressonância tecidual com medições invasivas de PIC invasiva em 40 pacientes e observou uma alta correlação (r=0,99). A ressonância tecidual é uma técnica promissora para a monitorização de PIC de forma não invasiva, no entanto carece de mais estudos clínicos.

1.6.6 Tonometria

Tonometria é a aferição da pressão intraocular por meio de um instrumento denominado tonômetro. Vários estudos foram realizados para testar a correlação entre a PIC e pressão intraocular com resultados conflitantes. Os estudos mais recentes concluíram que o tonômetro

não é um dispositivo eficaz para a triagem de PIC devido à sua baixa especificidade e sensibilidade (KHAN et al.,2017).

1.6.7 Efeito acustoelástico e emissões otoacústicas

O efeito acustoelástico consiste no estresse causando no cérebro após movimento de uma onda ultrassônica, que pode ser aferido por um detector de ultrassom. Em um modelo experimental publicado por Wu et al. (2013), a acustoelasticidade ultrassônica do cérebro foi utilizada para prever a PIC com um erro de somente 5%. No entanto, nenhum estudo experimental animal ou clínico foi publicado.

Em relação às emissões otoacústicas, o método baseia-se no princípio de que o LCR é contínuo com o espaço perilinfático e, portanto, as alterações na PIC podem ser transmitidas para o ouvido médio. O aumento da PIC causa um aumento da rigidez do ligamento anular e, portanto, aumento da pressão no estribo, que afeta a transmissão do som. As emissões otoacústicas são geradas por meio de oscilações da endo e perilinfa, espontâneas ou evocadas, e têm se mostrado sensíveis às mudanças de PIC (BERSHAD et al., 2014). Diversos trabalhos foram publicados mostrando a correlação entre mudanças na PIC e alterações nas emissões otoacústicas, mostrando que essas aferições podem ser uma ferramenta eficaz na monitorização não invasivo de PIC (ROBBA et al., 2016). No entanto, mais estudos precisam ser conduzidos em grande escala para determinar a relação PIC/emissões otoacústicas de forma mais definitiva.

1.6.8 Doppler transcraniano

O Doppler transcraniano (DTC) é amplamente utilizado para monitorizar alterações hemodinâmicas cerebrais principalmente no contexto de hemorragia subaracnóidea aneurismática e vasoespasmo. DTC pode acessar a velocidade do sangue intra-arterial e sua correlação com pulso arterial calculando índices como índice de resistência ou índice de pulsatilidade (WAKERLEY et al., 2015). Até o momento os parâmetros calculados pelo DTC não mostraram valores absolutos de PIC, revelando apenas suas alterações. Também não há valores de corte padronizados para IP entre os estudos. Portanto, o DTC parece ser uma modalidade promissora para a monitorização não invasiva da PIC, porém não pode substituir a monitorização invasiva (NAG et al., 2019).

1.6.9 Eletroencefalograma

O uso do Eletroencefalograma (EEG) parte da premissa neurofisiológica na qual esse exame se alteraria caso houvesse mudanças metabólicas cerebrais que afetassem a CC. Muitos

estudos exploraram esse conceito acima mencionado e mostraram que as alterações neurofisiológicas precederam as alterações da PIC (LESCOT et al., 2005; AMANTINI et al., 2009). Recentemente, Chen et al. (2012) estabeleceram certos componentes da análise do espectro de EEG úteis na correlação com a PIC, no entanto mais estudos são necessários para estabelecer a correlação da análise do espectro de EEG com alterações na PIC.

1.6.10 Espectroscopia no infravermelho próximo

A espectroscopia no infravermelho próximo é uma tecnologia emergente que trabalha com o princípio da absorção diferencial da luz na faixa do espectro infravermelho para detectar mudanças na concentração de oxigênio e desoxihemoglobina. Em pacientes com TCE, essa espectroscopia pode ser utilizada para detectar alterações no FSC, volume sanguíneo cerebral, oxigenação do tecido cerebral e PIC (GHOSH; ELWELL; SMITH, 2012). Kristiansson et al. (2013) discutiram o uso potencial dessa tecnologia para a monitorização não invasivo da PIC e concluíram que o método se mostra promissor para a avaliação de pacientes com TCE, no entanto, não pode ser usado atualmente para estimar valores de PIC.

1.6.11 Pupilometria

A aferição da pupila como método para estimar a PIC começou com Marshall et al. (1983) que estabeleceu de que uma pupila oval era indicativa de HIC. Eles não indicaram nenhum valor numérico de PIC correlacionado com alterações pupilares. O avanço da tecnologia resultou em estudos utilizando pupilômetros, estabelecendo que a velocidade de constrição pupilar é sensível a aumentos da PIC e que uma redução de 10% no tamanho da pupila está associada à hipertensão intracraniana (PIC maior que 20 mmHg), independentemente do uso da sedação. Recentemente, Chen et al. (2011) introduziram o conceito de índice neurológico pupilar usando uma abordagem algorítmica para prever alterações na PIC com reatividade pupilar. Embora tenham concluído que existe uma associação inversa entre a PIC e a reatividade pupilar, não houve uma correlação direta com os valores reais de PIC.

1.6.12 Medida não invasiva da PIC pela elasticidade craniana

Tentativas de derivar PIC das propriedades mecânicas dos ossos do crânio, como a elasticidade craniana, já foram publicadas. Esse método baseia-se na hipótese de que, como o crânio não é completamente rígido, as alterações na PIC resultam em uma pequena, mas mensurável, expansão do crânio. Em 1985, Pitlyk et al. desenvolveram um instrumento pouco invasivo baseado em um arco flexível com pinos que fixam o crânio após contato direto com a

superfície óssea. Esse equipamento conseguiu mediar as alterações do diâmetro do crânio e suas variações com alterações na PIC, testando em cadáveres e cães. Esse trabalho concluiu que a sensibilidade do instrumento é suficientemente alta, mesmo não utilizando modernos transdutores eletrônicos.

Em 2008, pesquisadores do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC-USP) desenvolveram um método alternativo para a monitorização da pressão intracraniana. Trata-se de um dispositivo para aferição da pressão intracraniana minimamente invasivo (PICMI), patenteado pela empresa Brain4care®, que utiliza um sensor de deformação, constituído por um extensômetro elétrico de resistência (*strain gauge*) aplicado na superfície óssea externa do crânio (VILELA, 2010).

Esse dispositivo corresponde a uma lâmina plástica com o impresso de uma resistência elétrica colado sobre uma superfície sólida. Dessa forma, mede a variação que essa resistência sofre conforme a superfície em questão se deforma (Figura 7).

Figura 7 - Extensômetro elétrico (*strain gauge*)

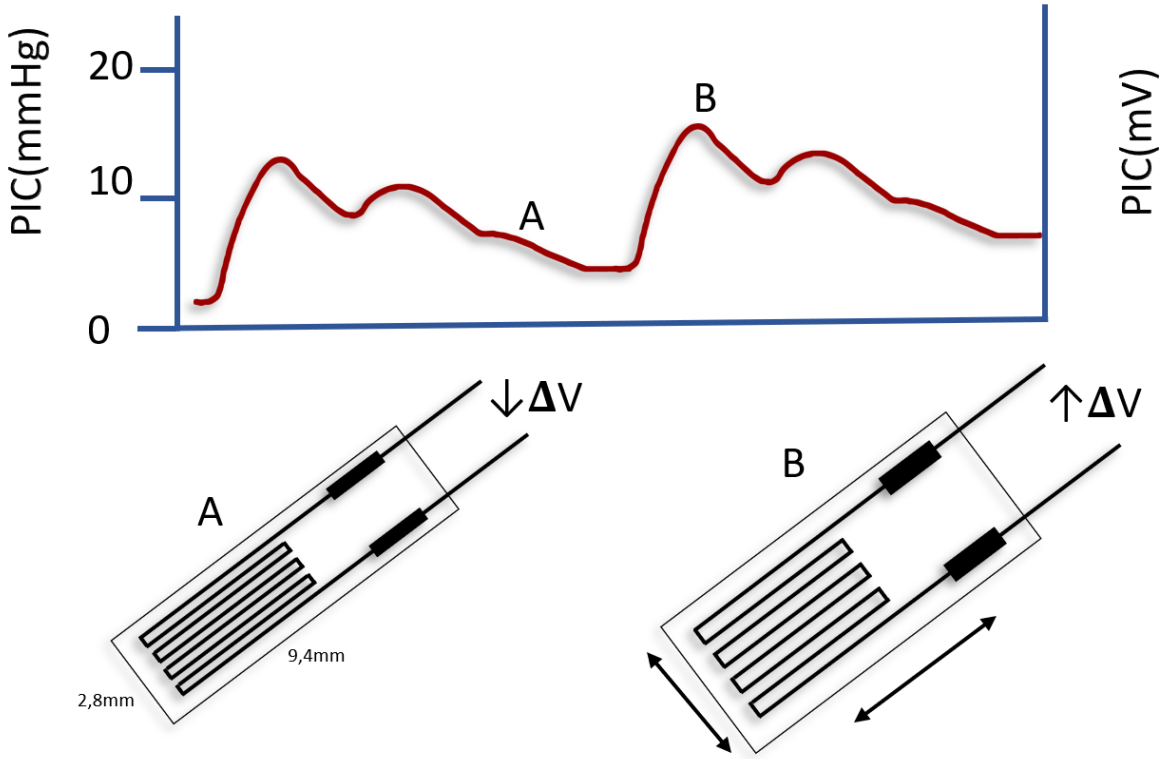
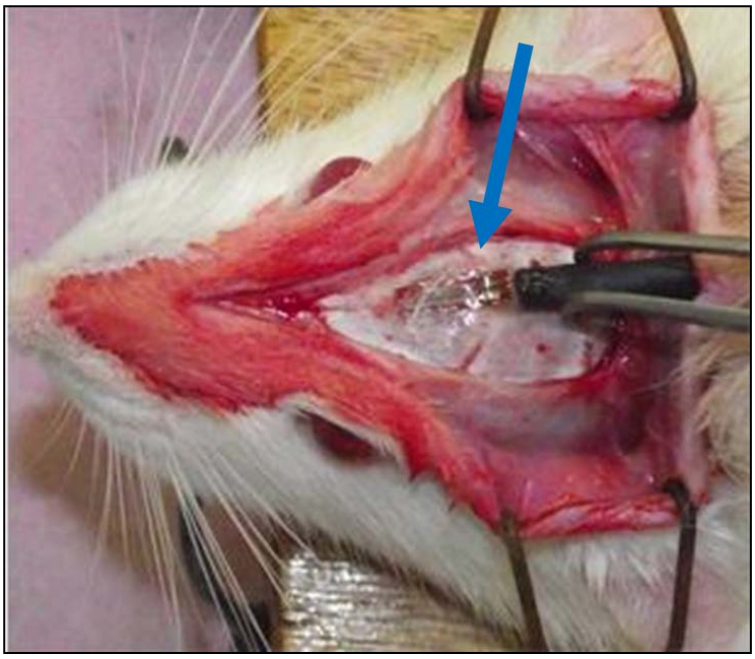


Ilustração representando a resistência elétrica deformável, suas dimensões e alterações conforme as deformações elásticas que o crânio sofre com as ondas de PIC em A (PIC menor) e B (PIC maior). Essa deformação leva a uma variação na diferença de potencial (ΔV)

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

O método obteve sucesso em avaliar mudanças na PIC em animais no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (MASCARENHAS et al., 2011; 2012) (Figura 8). Em um experimento, os animais eram monitorizados com dispositivo de PICMI e fixados a uma superfície e, então, a cabeça era elevada (elevação da região anterior) e depois a região posterior era elevada (elevação da região posterior). Essas alterações na PICMI foram detectadas pelo sensor conforme ilustrado na Figura 9 (VILELA, 2010).

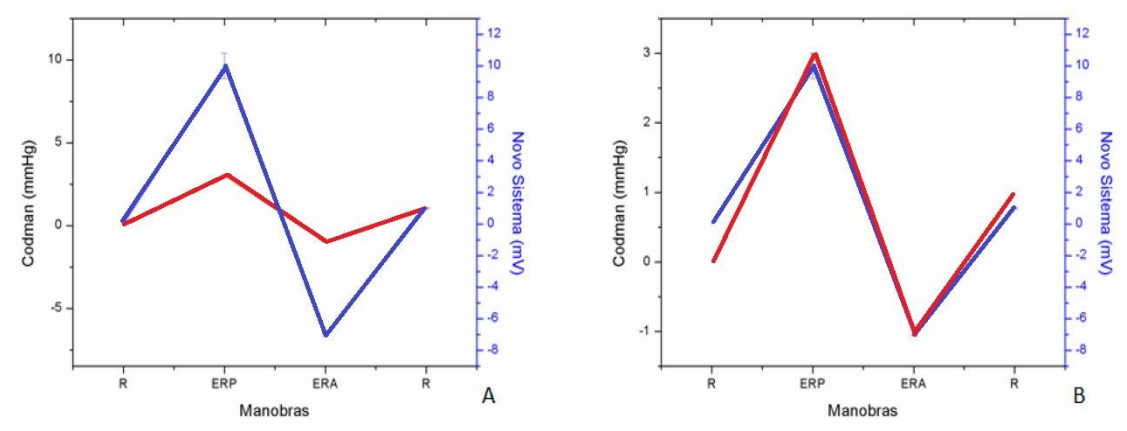
Figura 8 - Extensômetro aplicado em rato



Fotografia mostrando a aplicação de extensômetro (seta azul) em crânio de rato para o registro da PIC.

Fonte: Vilela (2010).

Figura 9 - Representação gráfica comparativa entre sistemas para monitorização da PIC



O gráfico mostra o comportamento da curva de PIC ao realizarmos mudança na posição do rato: Animal em repouso (R), elevação da região posterior (ERP), elevação da região anterior (ERA); Sensor minimamente invasivo (azul) em mV, Sensor invasivo da Codman® (vermelho) em mmHg; A – Gráfico com a mesma escala decimal; B – Gráfico com diferentes escalas decimais, para análise do comportamento das curvas

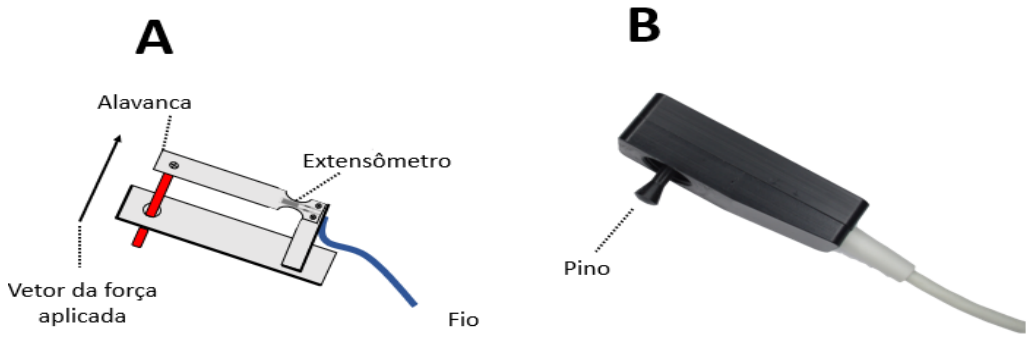
Fonte: Vilela (2010).

Em ensaios prévios com animais, a curva de PIC desses sensores, quando aplicados sobre a calota craniana, equiparou-se ao desempenho dos transdutores invasivos (VILELA, 2010; FRIGERI et al., 2018a). Testes em ratos mostraram uma boa correlação entre aumento da PIC e de medidas de PICMI após testes de infusão com solução fisiológica no canal medular, obtendo uma correlação de Pearson de 0,31 a 0,99 (VILELA et al., 2016). E experimentos com ratos com epilepsia crônica mostraram correspondência entre PICMI e PIC invasiva no domínio da frequência, indicando que os métodos foram capazes de adquirir faixas correspondentes de frequências de PIC (CARDIM et al., 2016).

Resultados preliminares da aplicação da PICMI em humanos com TCE grave mostraram-se bastante promissores (MASCARENHAS et al., 2011; 2012).

Em 2013, os pesquisadores e a empresa Brain4care® desenvolveram um sistema para a monitorização da pressão intracraniana não invasiva (PICNI). Nesse sistema, não há necessidade de implantação de qualquer dispositivo cirurgicamente no indivíduo. Para tanto, um sensor é acomodado sobre a pele e é preso com uma fita elástica, sendo capaz de aferir a deformação craniana por um sistema de extensômetros embutidos (Figura 10). O sensor de PICNI reproduziu o mesmo perfil de oscilações elétricas obtido pelo sistema minimamente invasivo, porém com menor sensibilidade (CABELLA et al., 2016).

Figura 10 - Sensor PICNI

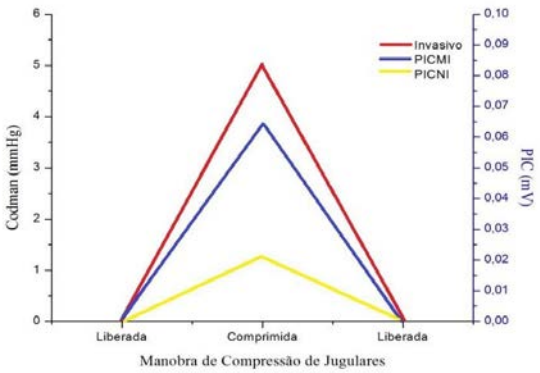


A – Detalhe do funcionamento interno, em que um pino é pressionado contra a superfície craniana e transmite microscilações para um extensômetro embutido; B – Foto do sensor utilizado mostrando o pino que entra em contato com o indivíduo e a superfície de acoplamento em que o aro de fixação é preso.

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

Os resultados demostraram que, embora o valor absoluto da PIC não seja acessível, as monitorizações minimamente invasiva e não invasiva permitiram acesso à curva de PIC (Figura 11).

Figura 11 - Comparação entre PIC invasiva, PICMI e PICNI



Representação gráfica para comparação entre os diferentes sistemas de monitorização da PIC. Registro obtido durante realização de manobra de compressão por 1 minuto na veia jugular interna em indivíduo com TCE grave. Os valores foram obtidos simultaneamente antes, durante e após a compressão da veia jugular. Durante o período de compressão, existe uma elevação da PIC. Nota-se que houve uma superposição entre os resultados obtidos. Para aferição com o sensor intraparenquimatoso cerebral, foi utilizado o dispositivo Codman® (escala numérica em mmHg); para o PICMI e PICNI, a escala de grandeza utilizada foi milivolt.

Fonte: Vilela (dados não publicados)[1].

[1] Experimento realizado no IFSC pelo Dr. Gustavo Vilela em 2010.

Um trabalho publicado por Bollela et al. (2017) estudou aspectos relacionados à HIC por neurocriptococose e mostrou a ocorrência de alterações na onda de PICNI, com P2 maior que P1 quando os pacientes estavam sintomáticos e com HIC por hidrocefalia comunicante no restabelecimento de P1 maior que P2 após punção lombar e melhora nos sintomas.

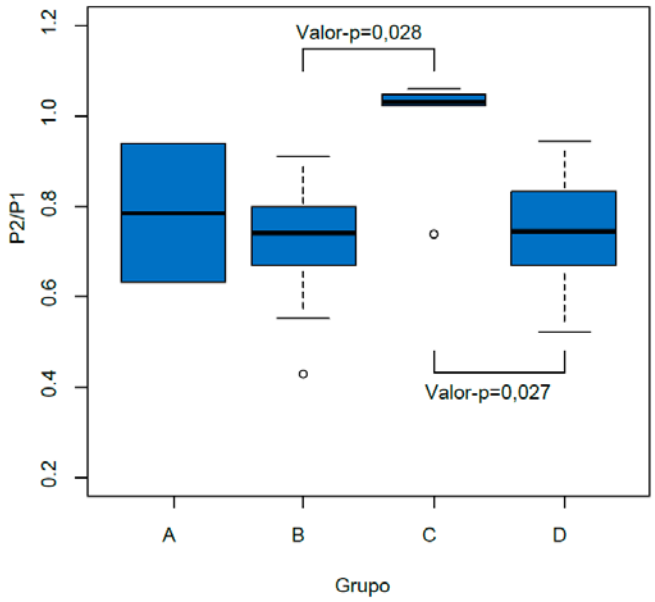
Em indivíduos com TCE, Frigeri et al. (2018b) analisaram o registro da PICMI da PIC invasiva e da onda de pulso da artéria radial (utilizada para obter a pressão arterial invasiva). A semelhança da forma de onda entre os métodos da PIC invasiva e PICMI foi maior do que a semelhança entre PINMI e onda de pulso radial para todos os sete pacientes avaliados. Os resultados indicam, com base nas semelhanças de PIC invasiva e PICMI, que o método não invasivo pode ser usado como uma ferramenta alternativa para monitorização de PIC em pacientes com TCE grave.

A monitorização da PICNI também foi utilizada em estudo em que 28 crianças com hidrocefalia (HCF) e HIC foram monitorizadas, e dados de sua curva de pressão intracraniana foram comparados com a de crianças controle. Os participantes foram divididos em quatro grupos: grupo A: HCF compensada clinicamente; grupo B: crianças com HCF, sem sinais clínicos sugestivos de hipertensão intracraniana e já submetidos à cirurgia para tratamento da hidrocefalia; grupo C: crianças com HCF aguda e hipertensão intracraniana; grupo D: crianças sem qualquer doença neurológica (controle) (Gráfico 2) (BALLESTERO et al., 2017).

Os resultados apontaram que, na amostra estudada, o índice P2/P1 apresentou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 100% para predição de hipertensão intracraniana. Este trabalho mostra que, embora o valor da PIC não possa ser obtido em números absolutos, a interpretação da onda de PIC fornece dados que podem auxiliar no diagnóstico de HIC (BALLESTERO et al., 2017).

Desde 2018, o sistema de monitoramento não invasivo da PIC tem sido disponibilizado comercialmente, com valores em torno de R$ 4.500,00 mensais para o uso de um sensor com monitorizações ilimitadas. Esse método já foi utilizado na prática clínica para o seguimento de crianças com hidrocefalia em que as informações clínicas e o comportamento de P2 e P1 fornecem subsídios para escolher a melhor pressão de drenagem em válvulas ajustáveis (PARAGUASSU et al., 2021).

Gráfico 2 - Comparação dos grupos de crianças com HCF em relação a P2/P1



Barras de erro comparando a relação P2/P1 dos grupos; nota-se que, ao compararmos o grupo B com C, estes se diferem estatisticamente (p=0,028); o mesmo ocorre entre C e D (p=0,27)

Fonte: Ballestero (2016).

O TCE é uma condição de saúde complexa que acarreta elevados custos econômicos e sociais, necessitando de recursos estratégicos para monitorização e intervenção nos serviços de saúde. Nesse sentido, destacam-se, ainda, as complicações relacionadas à monitorização invasiva da PIC e as lacunas em relação aos métodos não invasivo que, apesar de promissoras, ainda não estão amplamente disponíveis para uso clínico. Por conseguinte, o presente estudo teve como objetivo investigar a possibilidade de uso do dispositivo não invasivo da empresa Brain4Care na monitorização da PIC em indivíduos acometidos por TCE grave, comparando-o a com a monitorização invasiva.

2.OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a aplicabilidade do método não invasivo para monitorização de parâmetros da curva de pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave e comparar com a neuromonitorização da pressão intracraniana invasiva, internados sob cuidados intensivos.

2.2 Objetivos Específicos

1- Caracterizar os indivíduos acometidos por TCE grave que realizaram monitorização não invasiva da PIC entre 2018 e 2021 nos hospitais: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, Centro Hospitalar Universitário de São João– Portugal, Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo;

2- Avaliar o comportamento da curva de PICNI em indivíduos portadores de TCE grave comparado à curva obtida por meio da monitorização invasiva da pressão intracraniana;

3- Relacionar os parâmetros observados da PCNI com a evolução funcional após 1, 3 e 6 meses após o trauma;

4- Estabelecer variações na curva de PICNI que apareçam, quando ocorrer HIC, diagnosticada por meio da monitorização invasiva.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo observacional, descritivo-analítico, prospectivo.

Os indivíduos do presente estudo apresentavam idade superior a 14 anos (idade a partir da qual os indivíduos podem ser admitidos em unidade de cuidados intensivos para adultos), internados na Unidade de Terapia Intensiva, com diagnóstico de TCE grave e com indicação de monitorização da PIC de maneira invasiva.

As variáveis independentes avaliadas foram a presença de HIC (definida como PIC maior que 20mmHg por tempo superior a 5 minutos) e o prognóstico funcional pela escala ERG As variáveis dependentes foram as métricas relações P2/P1, TTP, TTP x P2/P1. Outras variáveis dependentes foram: sexo, idade, mecanismo de trauma, ECG inicial, alterações pupilares, escala tomográfica de Marshall e Rotterdam, localização do cateter de PICi, PaO_2, $PaCO_2$.

Para a seleção dos indivíduos, adotaram-se os seguintes critérios de inclusão:

- Idade igual ou superior a 14 anos;
- Indivíduos com diagnóstico de TCE grave (ECG menor que 9 no momento da admissão hospitalar);
- Indicação clínica de monitorização da PIC admitidos em um dos hospitais estudados: Hospital Santa de Misericórdia de Araraquara/SP (HSCMA), Centro Hospitalar Universitário de São João– Portugal (CHUSJ), Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UE-HCFMRP-USP).

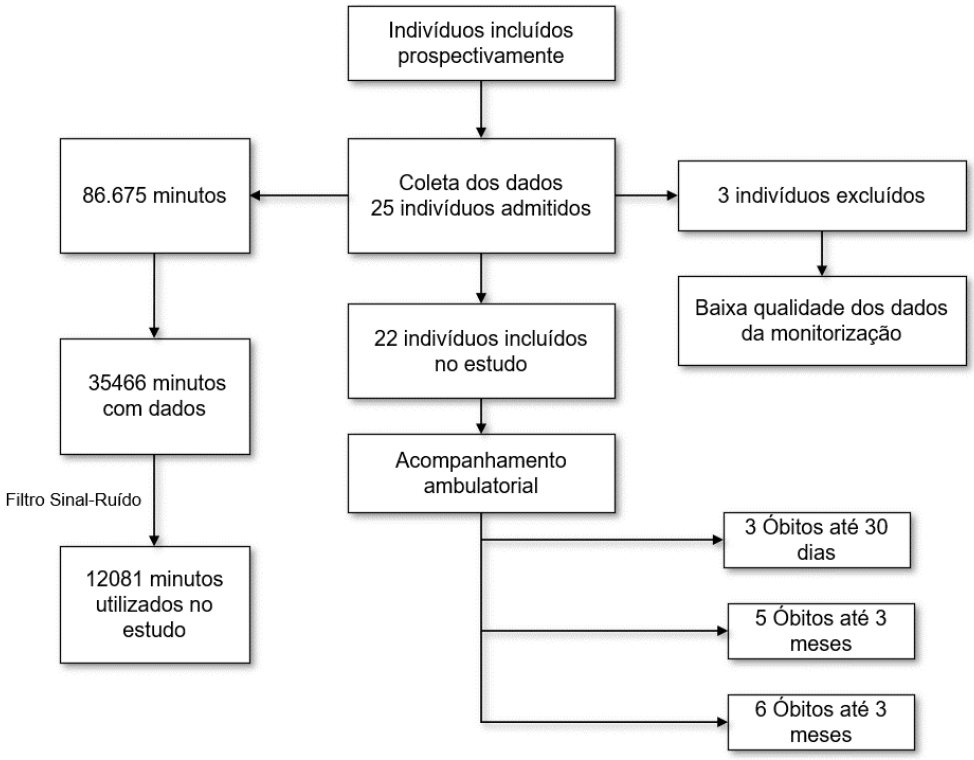
Critérios de exclusão:

- Indivíduos submetidos à craniectomia descompressiva ou abordagem de hemorragias cerebrais previamente à instalação de cateter para monitorização da PIC;
- Condições clínicas e cutâneas que impossibilitem o posicionamento dos sensores para monitorizar a PICNI;
- Choque circulatório;
- Fraturas de crânio complexas e desalinhadas que provoquem instabilidade e deformação.

Os indivíduos foram recrutados pelo contato com seus familiares ao serem admitidos nos hospitais e haver indicação de monitorização por PICi, conforme os protocolos da instituição e seguindo as diretrizes da "*Brain Trauma Foundation*" (CARNEY et al., 2016).

Após serem submetidos ao procedimento invasivo, o dispositivo para monitorização da PICNI foi instalado pelos pesquisadores em ambiente de terapia intensiva, após autorização dos responsáveis legais (Apêndice A), não interferindo nas rotinas hospitalares. Os indivíduos foram seguidos em internação hospitalar e retornos ambulatoriais, assim como contato telefônico para avaliar desfecho funcional (Figura 12).

Figura 12 - Fluxograma mostrando a coleta de dados e seguimento dos participantes do estudo

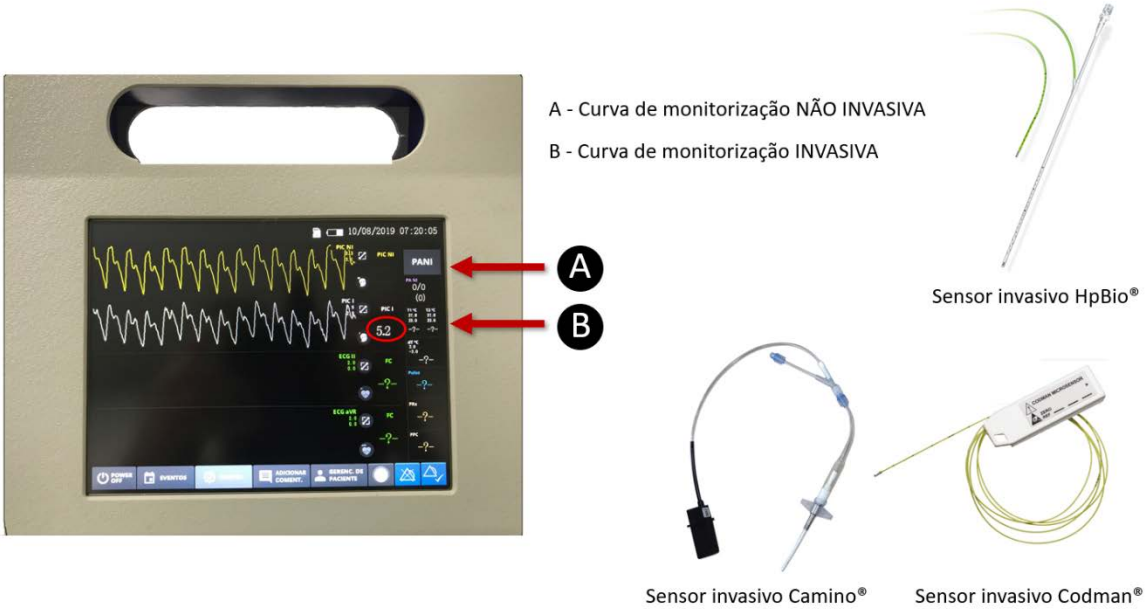


Fonte: Produção do próprio autor (2021).

3.2 Materiais e Métodos

Para a monitorização invasiva, um sensor foi inserido por meio de trepanação frontal no ponto de Kocher (PARK et al., 2011), localizado 1 cm anterior à sutura coronal e na linha hemipupilar, no hemisfério cerebral afetado e, em caso de edema difuso, no hemisfério cerebral direito. Foram utilizados o sensor Integra® Camino nos participantes do Centro Hospitalar São João de Porto – Portugal, o sensor HpBio® no Hospital Santa Casa de Araraquara e o sensor Codman® no UE-HCFMRP-USP (Figura 13).

Figura 13 - Sensores de PIC utilizados e monitor Brain4Care com as informações em tempo real para o médico assistente



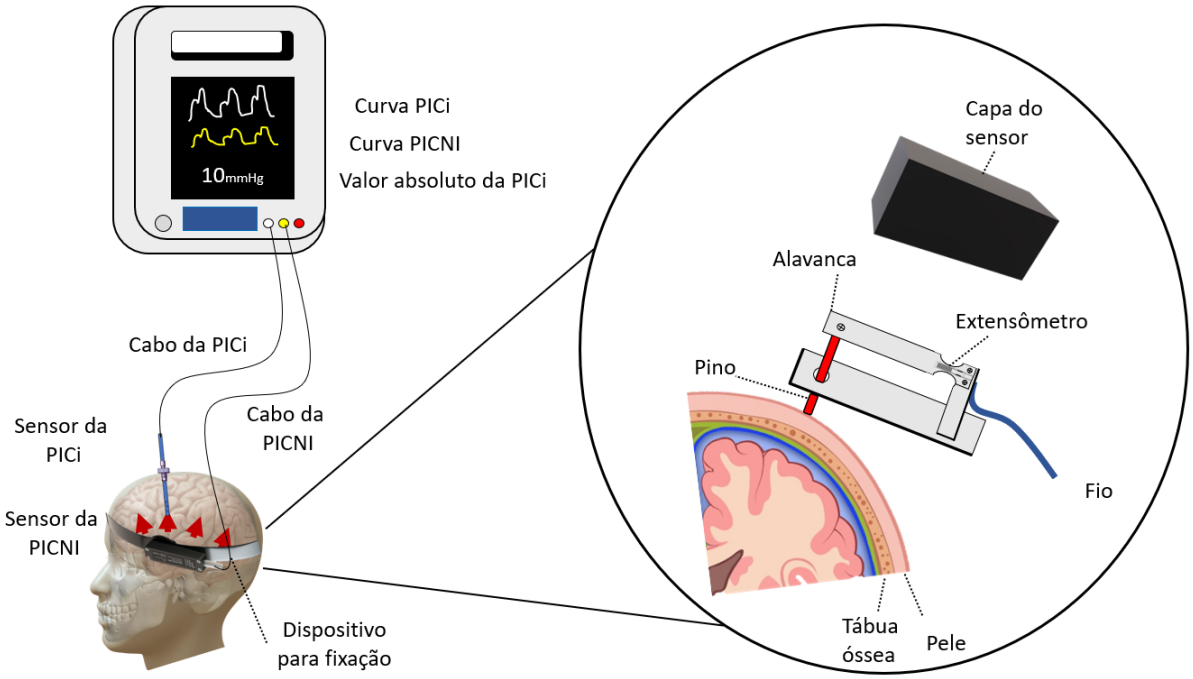
Curva amarela representa a monitorização invasiva. Curva branca a monitorização invasiva. Em vermelho (circulado), o valor absoluto da PIC em mmHg.

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

Os dispositivos foram inseridos preferencialmente na posição ventricular, em até 12 horas do TCE e em ambiente de centro cirúrgico, conforme protocolo de cada instituição.

O sensor extracraniano de deformação, desenvolvido e patenteado pela Brain4Care® (Registro ANVISA 81157910003) para o registro da PINI foi instalado pelo pesquisador e colaboradores à beira do leito em unidade de terapia intensiva, em um monitor multiparamétrico BcMM-3000®. Este equipamento é capaz de armazenar as informações da PIC obtidas de maneira invasiva e não invasiva, fornecendo em tempo real o valor invasivo (de interesse médico imediato) e gravando o registro gráfico e numérico para posterior interpretação (Figura 14).

Figura 14 - Infográfico ilustrando a monitorização invasiva e não invasiva



À esquerda o mesmo indivíduo monitorizado com suas curas invasiva e não invasiva, além do valor absoluto da PICi disponível no monitor e à direta detalhe do extensômetro embutido.

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

O *hardware* necessário para a monitorização foi gentilmente cedido pela Brain4Care® para realização da monitorização. Os pesquisadores não possuem conflitos de interesse de qualquer natureza com a empresa citada (Anexo A). O software utilizado para análise estatística foi o software R versão 4.0.5, foi considerado estatisticamente significativo o valor de p menor que 0,05.

A instalação do sensor extracraniano foi realizada pelo próprio pesquisador e médicos residentes treinados e qualificados para a instalação (colaboradores), que consistiu no acoplamento sobre o couro cabeludo, com ajuda de um aro plástico com circunferência ajustável, em região frontotemporal, evitando o músculo temporal (para evitar artefatos pela possível contração muscular), sem a necessidade de qualquer preparo ou tricotomia.

A aferição foi realizada de maneira ininterrupta durante o tempo em que a medida da PICi foi necessária. Foi realizado o revezamento da área de instalação do dispositivo não invasivo a cada 2 horas pela equipe de enfermagem com supervisão do pesquisador responsável e

colaboradores para evitar danos cutâneos causados por pressão sobre a pele, no entanto, não houve sinais de lesões cutâneas em nenhum indivíduo.

3.3 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) para coleta de dados na cidade de Araraquara-SP. Em 2019 foi apresentado uma emenda que incluía a UE-HCFMRP-USP como centro de coleta de dados (CAAE: 74323317.7.1001.5440, Parecer: 3.994.848, aprovado em abril de 2020) (Anexos B e C). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentado no Apêndice A, foi assinado pelos familiares de todos os participantes que puderam permanecer com uma via deste documento assinado pelo pesquisador principal e seu orientador. Em todas as etapas do estudo o anonimato dos participantes foi garantido.

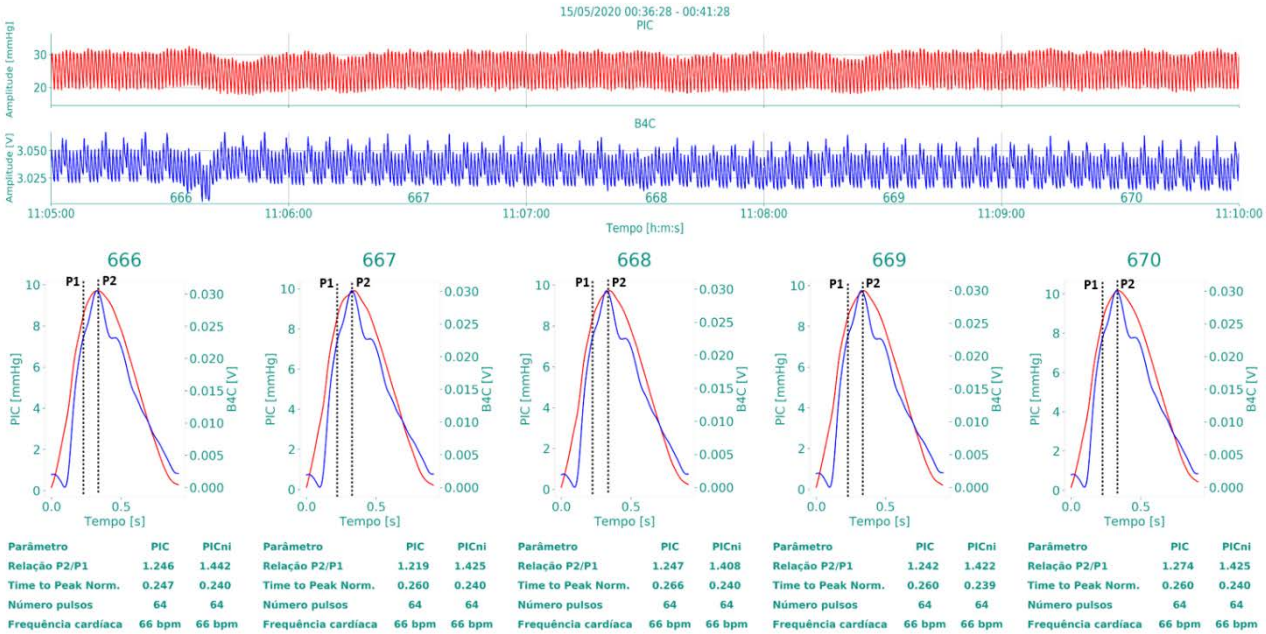
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Saúde do CHUSJ com autorização para o pesquisador responsável por este trabalho utilizar os dados em estudo multicêntrico (Anexo D e E).

3.4 Análise dos dados das curvas de PIC

As aferições da pressão intracraniana foram obtidas com *hardware* e *software* desenvolvidos pela Brain4care®, com valores em mV (milivolts) para PICNI e em mmHg para PICi.

Inicialmente todos os dados obtidos (12081 minutos) das curvas de PINI e PICi foram separados em unidades individuais representando uma onda de PICNI e PICi com P1, P2 e TTP. Essas unidades foram agrupadas inicialmente em intervalos de 1 minuto e depois de 10 minutos e as médias de P2/P1, TTP foram calculadas gerando 3565 pulsos médios e nestes foi aplicado o filtro de sinal ruído para retirar os artefatos, restando 1241 pulsos médios que foram processados para obtenção das curvas Características de Operação do Receptor (ROC) (Figura 15 e Figura 16)

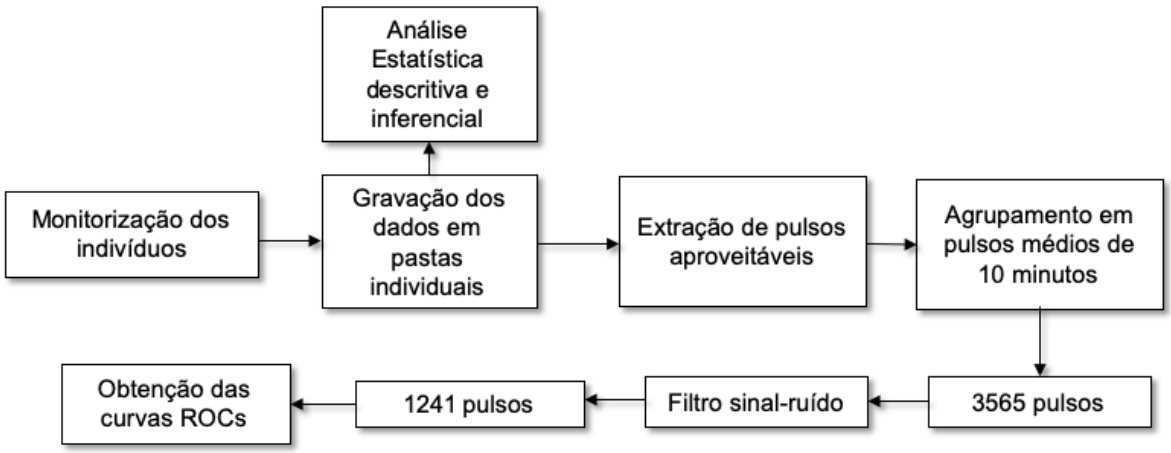
Figura 15 - Cálculo automatizado dos pulsos, das ondas de P2/P1 e TTP



A monitorização ocorre a 200 Hz e a onda de P1 e P2 é localizada automaticamente pelo software.

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

Figura 16 - Fluxograma de análise e filtragem dos dados

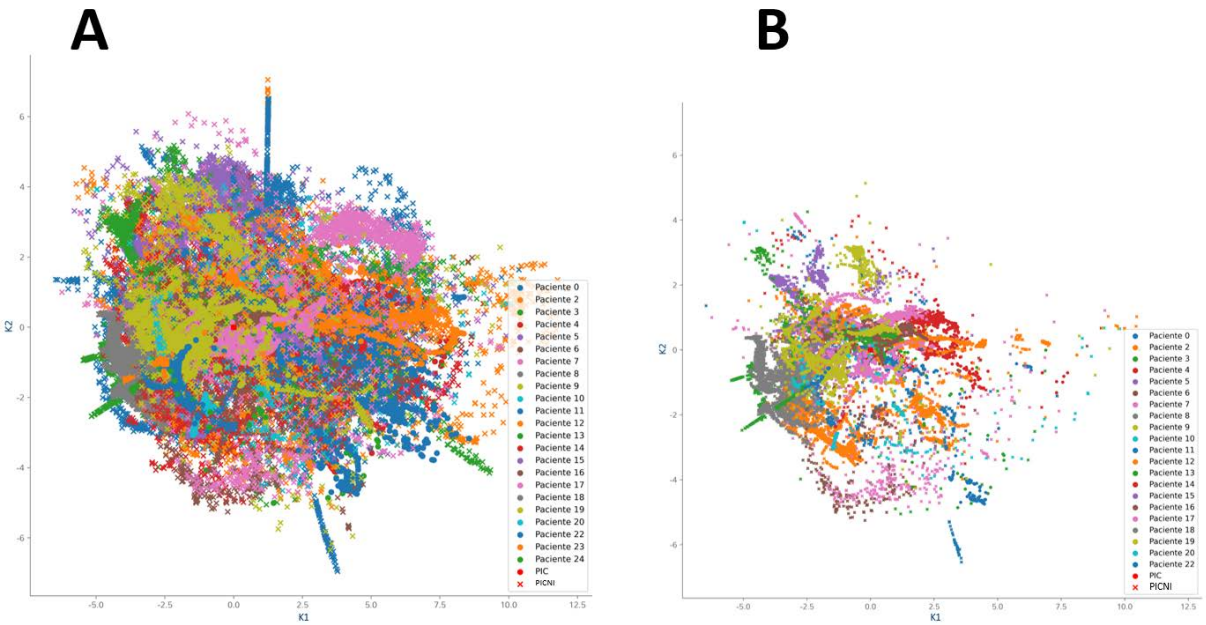


Fonte: Produção do próprio autor (2021).

3.5 Relação Sinal Ruído

A relação sinal-ruído (RSR) é um conceito oriundo das telecomunicações usado amplamente em ciências exatas. A RSR envolve medidas de um sinal em meio ruidoso, definido como a razão da potência de um sinal e a potência do ruído sobreposto ao sinal (CHEN; BEAULIEU, 2007). Para este trabalho foram aceitos sinais que compreendiam valores de RSR maiores que 60%, eliminando com isso trechos de sinal sem pulsos ou com pulsos apresentando amplitude baixa (em que o pulso apresenta amplitude menor do que 60% da amplitude total do sinal), resultantes de ajuste inadequado do sensor na cabeça do participante (OPPENHEIM; BUCK; SCHAFER. 2001) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Filtragem de sinal ruído realizada na amostra



A – Todos os pulsos obtidos; B – pulsos utilizados para análise após filtragem sinal-ruído de 0,6.
Os participantes foram classificados de 0 a 24 por conveniência do software de interpretação. Os pontos representam as medidas de PICi e o “x” as medidas de PICNI

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

3.6 Curva ROC

A Curva Característica de Operação do Receptor, ou, do inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve* - curva ROC, é uma representação gráfica que ilustra o desempenho (ou performance) de um sistema classificador binário à medida que o seu limiar de discriminação varia. É utilizada para medir a sensibilidade e especificidade de métodos diagnósticos na detecção de doenças, no presente estudo optou-se por utilizar a curva ROC para avaliar a

sensibilidade, especificidade e acurácia do método, por se tratar de uma tecnologia para possível utilização em diagnóstico de HIC e definição prognóstica.

A análise da curva ROC foi realizada por meio do software desenvolvido pela Universidade Johns Hopkins que está disponível de forma online no seguinte link: http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html.

Os cálculos foram realizados por meio da categoria 1 de análise, que leva em conta o escalonamento da gravidade de cada parâmetro, pontuando entre 1 e 6, sendo sabidamente negativo pontuado como 1 e o certamente positivo como 6, conforme a Tabela 2, que apresenta as graduações e os valores utilizados para os parâmetros analisados

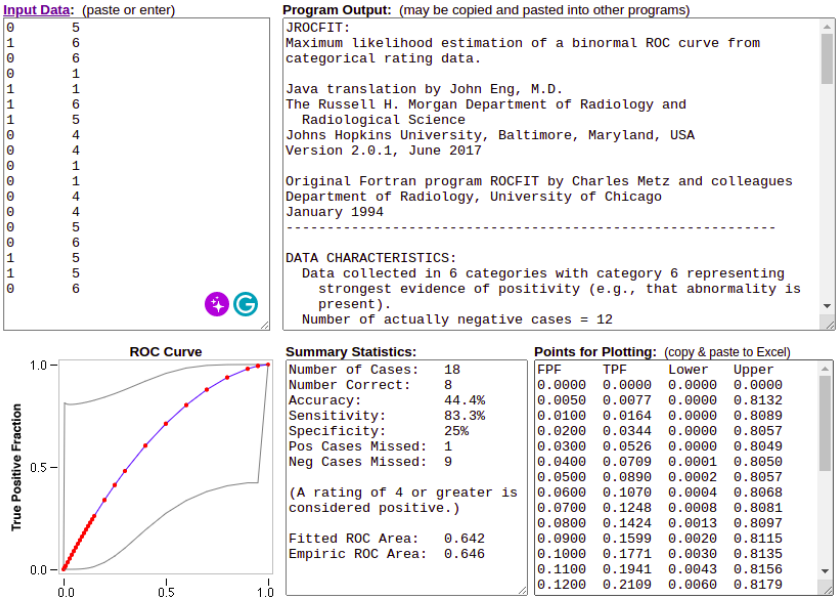
Tabela 2 - Escalonamento da gravidade dos parâmetros utilizados para compor a curva ROC

Nota	Descrição	Relação P2/P1	TTP	P2/P1xTTP	EPG
1	Definitivamente negativo	<1	<0,23	<0,31	5
2	Provavelmente negativo	1	0,23	0,31	-
3	Possivelmente negativo	1,1	0,24	0,32	-
4	Possivelmente positivo	1,2	0,25	0,33	4
5	Provavelmente positivo	1,3	0,26	0,34	3
6	Definitivamente positivo	>1,4	>0,27	>0,35	<3

Fonte: Produção do próprio autor (2021).

A Figura 17 demonstra a forma que os dados são inseridos e o resultado obtido. No campo *input data* a primeira coluna representa a classificação binária entre positivo (1) e negativo (0), por exemplo, indivíduos com PIC maior que 22 mmHg. A coluna 2 apresenta a classificação de cada variável, de acordo com a Tabela 2.

Figura 17 - Exemplo da obtenção de curva ROC pelo do software desenvolvido pela Universidade Johns Hopkins



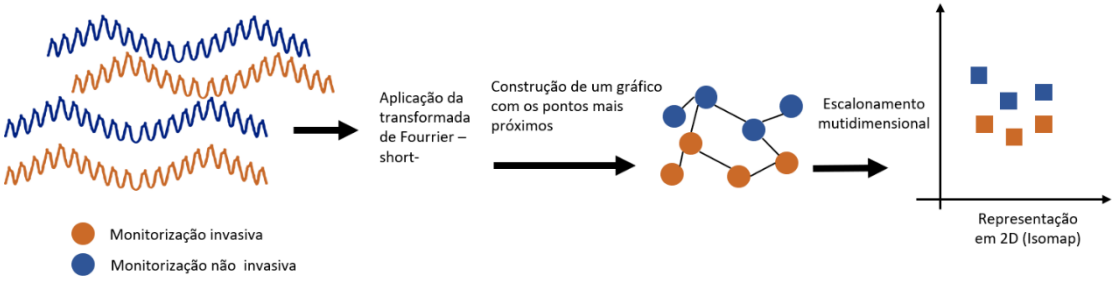
Fonte: Produção do próprio autor (2021).

O sistema automaticamente traça a curva ROC e calcula acurácia, sensibilidade, especificidade e a área abaixo da curva ROC (*area under curve* – AUC).

3.7 Isomap

Isomap é um método de redução de dimensionalidade não linear. É um método de incorporação de baixa dimensão amplamente usado. Isomap é usado para calcular uma incorporação quase isométrica de baixa dimensão obtida de um conjunto de pontos de dados de alta dimensão. No presente estudo todos os pontos obtidos da curva de PICNI em seu registro onda a onda é um conjunto de alta dimensão que pode ser reduzido para um conjunto de baixa dimensão e projetado em um gráfico (Figura 18) (TENENBAUM, 2000).

Figura 18 - Fluxograma mostrando os passos utilizados para calcular e projetar Isomap



Fonte: Produção do próprio autor (2021).

O algoritmo Isomap fornece um método para estimar a geometria intrínseca de um conjunto de dados com base em uma estimativa aproximada dos vizinhos de cada ponto. O Isomap é altamente eficiente e geralmente aplicável a uma ampla gama de fontes de dados e dimensionalidades especialmente meteorologia e astrofísica que lidam com conjuntos de dados de alta dimensão (FEIGELSON et al., 2021).

Recentemente Isomap está sendo aplicado para os dados de monitorização da PIC (FRIGIERI et al., 2018b; GOMES et al., 2021)

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva e inferencial

Os participantes foram codificados com a letra P e um número arábico que variou de 0 a 25, com a finalidade de preservar seu anonimato. Vinte e cinco indivíduos foram monitorizados entre 2018 e 2021 com 22 incluídos na amostra, 3 indivíduos não apresentaram dados aproveitáveis para análise, devido à má qualidade do sinal de monitorização não invasiva (P1, P6 e P9).

Em relação ao cenário de procedência dos indivíduos, 14 foram monitorizados no UE-HCFMRP-USP, 3 indivíduos no HSCMA e 5 indivíduos no CHUSJ. Em relação às variáveis qualitativas, o sexo masculino foi o mais prevalente com 21 (95,5%) indivíduos. Em relação ao mecanismo de trauma, 15 (68,2%) indivíduos sofreram acidentes de trânsito, 5 (22,7%) queda da própria altura e 2 (9,1%) outros com uma queda de escada e um atropelamento por animal (ovelha). Quanto à avaliação das pupilas obteve-se os seguintes resultados: 10 (44,5%) apresentavam isocóricas e fotorreagentes; 8 (36,5%) mióticas bilateralmente; 4 (18,2%) midriáticas unilateralmente. Em relação à localização do cateter de PICi, em 5 (22,7%) participantes foi intraventricular e 17 (77,3%) intraparenquimatoso (Tabela 3).

A escala tomográfica de Marshall apresentou 3 (13,6%) indivíduos com classificação de I, 15 (68,2%) indivíduos com classificação de II e 1 (4,5%) indivíduo em cada um dos seguintes escores de III, IV, V e VI, como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Descrição geral das variáveis qualitativas

Variáveis		N	%
Sexo	Masculino	22	95,5%
	Feminino	1	4,5%
Mecanismo de trauma	Trânsito	15	68,2%
	Queda	5	22,7%
	Outros	2	9,1%
Pupilas	Isocóricas e fotorreagentes	10	45,5%
	Mióticas bilateralmente	8	36,4%
	Midríase unilateral	4	18,2%
Localização do cateter de PICi	Intraparenquimatoso	17	77,3%
	Intraventricular	5	22,7%
Escala tomográfica de Marshall	I	3	13,60%
	II	15	68,2%
	III	1	4,17%
	IV	1	4,17%
	V	1	4,17%
	VI	1	4,17%

Em relação às variáveis quantitativas, a idade média dos indivíduos foi de 44,67 anos com mediana (MD) de 39,76 e desvio padrão (DP) de 16,69 anos. Os indivíduos foram admitidos com ECG média de 5,5 (MD=6, DP=1,99). Sua classificação tomográfica média na escala de Rotterdam foi de 2,41 (MD=2, DP=0,95). Apresentaram uma PO_2 na admissão média de 143,31mmHg (MD=114,0, DP=96,69) e um PCO_2 inicial de 42,55 mmHg (MD=42,40, DP=7,36) (Tabela 4).

Tabela 4 - Descrição geral das variáveis quantitativas

Variáveis	Idade	ECG inicial	Escala de Rotterdam	PO_2 Inicial	PCO_2 Inicial
Média	44,67	5,54	2,41	143,31	42,55
Mediana	39,75	6,00	2,00	114,00	42,40
Desvio Padrão	16,69	1,99	0,95	96,79	7,36

O desfecho funcional pela EPG foi no primeiro mês de em média 2,76 (MD=3, DP=1,09) com 3 óbitos, no terceiro mês de em média 3 (MD=3, DP=1,52) com 5 óbitos no total. Para desfecho em 6 meses projetado, foi utilizado o desfecho de 6 meses de alguns indivíduos e mantido o de 3 meses naqueles que ainda não atingiram 6 meses de trauma com média de 3,09 (MD=3, DP=1,47), neste mês o número de óbitos acumulados foi de 6 (Tabela 5).

Tabela 5 - Desfecho funcional

Desfecho funcional	1 mês	3 meses	6 meses projetado
Média	2,76	3,00	3,09
Mediana	3,00	3,00	3,00
Desvio Padrão	1,09	1,52	1,47
Óbitos	3	5	6

Em relação à estatística inferencial, foram comparadas as variáveis categóricas sexo, mecanismo de trauma, estado das pupilas, localização do cateter de PICi e escala de Marshall com o desfecho funcional pela EPG. Para essas análises foi utilizado o teste "*linear-by-linear*", uma variação do teste chi-quadrado (AGRESTI, 2018). Nenhuma das variáveis obteve significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise estatística inferencial das variáveis categóricas

Meses	Sexo	Pupilas	Mecanismo de trauma	Localização PIC	Escala de Marshall
1 mês	0.4701579	0.3927239	0.6466583	0.16849347	0.3376283
3 meses	0.5012064	0.7366474	0.2892406	0.14059557	0.7217818
6 meses	0.1473756	0.7705879	0.3971056	0.06028917	0.4179907

Para a análise inferencial das variáveis ordinais idade, ECG inicial, escala de Rotterdam, PO_2 e PCO_2 iniciais foi utilizada a correlação de Spearman para comparar com o desfecho funcional pela EPG. A correlação avalia com que intensidade duas variáveis podem ser descritas pelo uso de uma função monótona (função que preserva a relação de ordem no seu domínio, ou seja, aumenta ou diminui). Enquanto a correlação de Pearson avalia relações lineares, a correlação de Spearman avalia relações monótonas, sejam elas lineares ou não (GIBBONS; CHAKRABORTI, 2020).

A única variável que atingiu significância estatística com o prognóstico funcional foi a ECG (Tabela 7 e Tabela 8).

Tabela 7 - Análise estatística inferencial das variáveis ordinais idade, ECG e escala de Rotterdam

Meses	Idade		ECG		Escala de Rotterdam	
	Valor de p	Correlação de Spearman	Valor de p	Correlação de Spearman	Valor de p	Correlação de Spearman
1 mês	0.02458808	-0.5485622	**0.005855327**	0.6500431	0.1835803	-0.3386990
3 meses	0.0688716	-0.4281067	**0.008317773**	0.5952984	0.1380893	-0.3534218
6 meses	0.06491335	-0.4017436	**0.014624819**	0.5183449	0.1315537	-0.3318292

Em destaque, os valores estatisticamente significativos

Tabela 8 - Análise estatística inferencial das variáveis ordinais PO2 e PCO2

Meses	PO2		PCO2	
	Valor de p	Correlação de Spearman	Valor de p	Correlação de Spearman
1 mês	0.6041254	-0.1352270	0.4187963	0.20921908
3 meses	0.3386329	-0.2315546	0.7035323	0.09338079
6 meses	0.5462631	-0.1354717	0.4493504	0.16938744

As características clínicas dos participantes e dados da estatística descritiva e inferencial podem estão descritas detalhadamente no Apêndice B.

4.2 Análise das curvas invasivas e não invasivas da PIC

Como os valores de todos os pulsos validados de todos os participantes obtidos de forma invasiva e não invasiva, após filtragem pela RSR, utilizou-se a técnica não linear (isomap) de projeção dos pulsos em um espaço bidimensional. Dessa maneira foi possível avaliar o comportamento da onda de PICi e PICNI em relação a K1, K2 (projeções em 2 planos de isomap), P2/P1, TTP e P2/P1xTTP (Gráfico 4 e Tabela 9). As correlações não lineares por *mutual information normalized* (MI) para K, TTP e P2/P1xTTP

Gráfico 4 - Gráficos comparando PICi e PICNI em relação à K1 e K2 (Isomap), TTP, P2/P1 e P2/P1xTTP

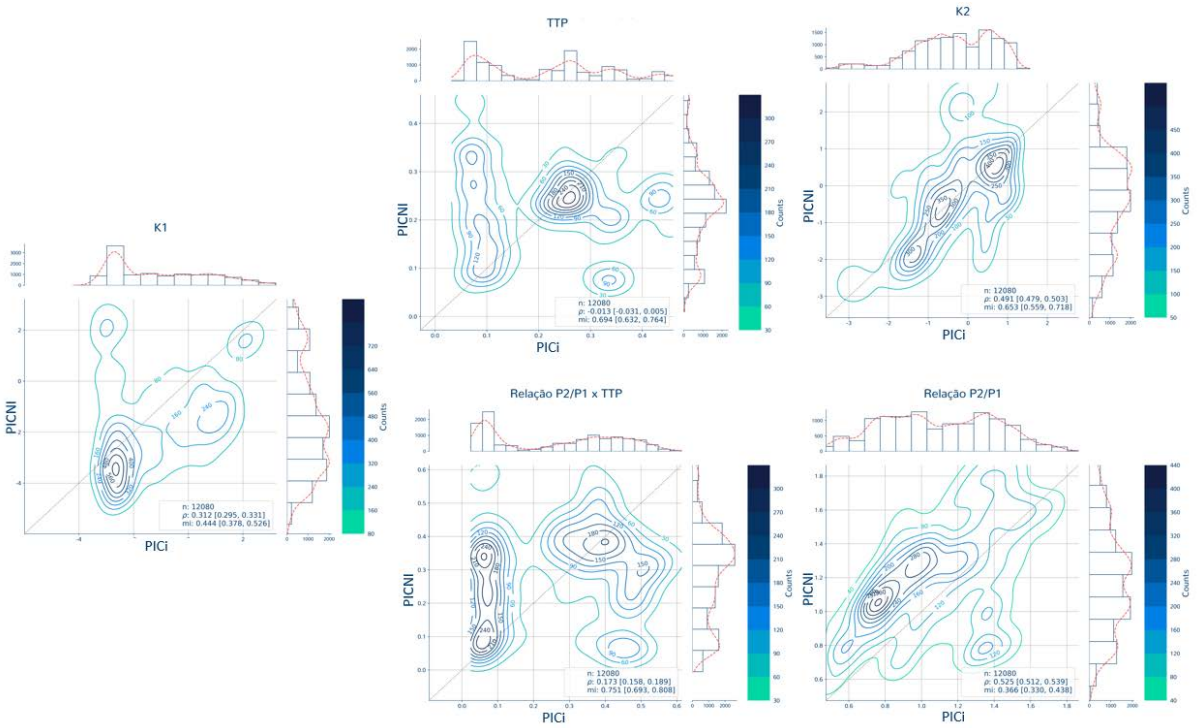


Tabela 9 - Correlação de Pearson entre PICi e PICNI em relação à K1 e K2 (Isomap), TTP, P2/P1 e P2/P1xTTP

	K1	**K2**	**TTP**	**P2/P1**	**P2/P1xTTP**
ρ	0,312	0,491	-0,013	0,525	0,173
MI	0,444	**0,653**	**0,694**	0,366	**0,751**

ρ varia de – 1 a +1, com zero sem relação entre as variáveis e os extremos como correlações perfeitas
MI – *Mutual Information normalized* vaia de 0 a 1 com 1 sendo uma correlação perfeita
Em destaque, as correlações consideradas fortes

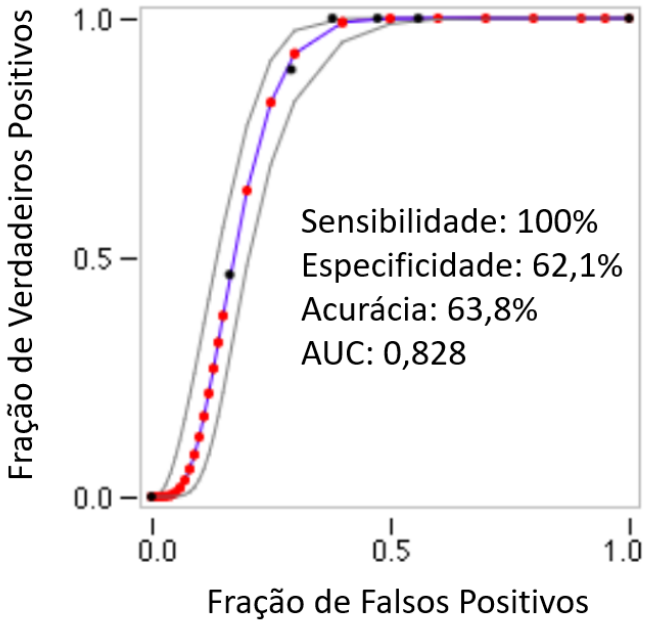
Foi avaliada a tendência do valor da PICi em aumentar ou diminuir e comparando-se a tendência dos parâmetros P2/P1. TTP e P2/P1xTTP invasivos e não invasivos, obtivemos os resultados da Tabela 10. Com A PICNI apresentando uma sensibilidade de 81,82%, especificidade de 81,82% e acurácia de 77,78% para predizer evolução no valor da PICi para melhora ou piora.

Tabela 10 - Comportamento da onda de PICi e PICNI para prever evolução do valor da PIC

		P2/P1
PICi	Sensibilidade	57,14%
	Especificidade	54,55%
	Acurácia	55,56%
PICNI	Sensibilidade	71,43%
	Especificidade	81,82%
	Acurácia	77,78%

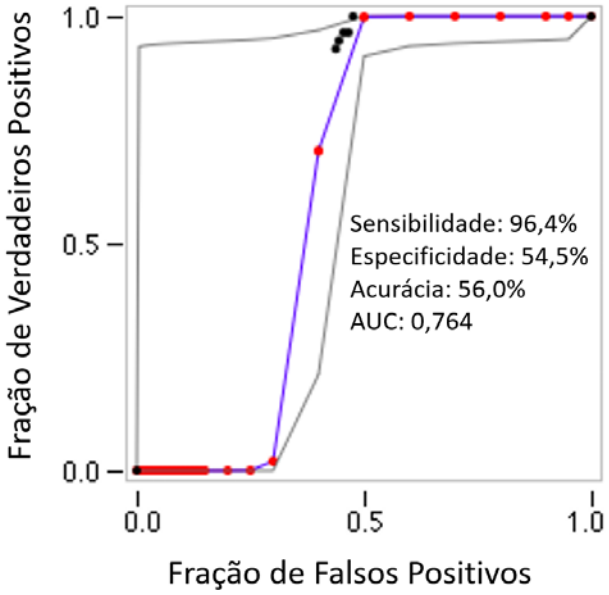
A Onda de PICi apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 62,1% e acurácia de 63,8% para predizer PIC acima de 22mmHg, conforme a curva ROC (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Curva ROC para predição de PIC maior que 22 quando P2/P1 >1,2 (PICi)



A relação de P2/P1xTTP invasiva apresentou valores significativos para predição de PICi maior que 22mmHg quando seu valor era superior a 0,31 (Gráfico 6). Com sensibilidade de 96,4%, especificidade de 54,5% e acurácia de 56%.

Gráfico 6 - Curva ROC para predição de PIC maior que 22 quando P2/P1xTTP >0,31 (PICi)



No entanto não foi encontrada uma relação forte entre P2/P1 (PICNI) maior que 1,2 e PICi > que 15 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,2 e PICi>20 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,2 e PICi > 22 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,3 e PICi > 22 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,4 e PICi > 22 mmHg e P2/P1xTTP >0,31 (PICNI) e PICi > 22 mmHg (Tabela 11).

Tabela 11 – Relação obtida pela curva ROC entre P2/P1 (PICNI) maior que 1,2 e PICi > que 15 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,2 e PICi>20 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,2 e PICi > 22 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,3 e PICi > 22 mmHg, P2/P1 (PICNI) >1,4 e PICi > 22 mmHg e P2/P1xTTP >0,31 (PICNI) e PICi >22

	P2/P1 PICNI> 1,2 e PICi >15*	**P2/P1 PICNI> 1,2 e PICi>20***	**P2/P1 PICNI >1,2 e PICi > 22***	**P2/P1 PICNI >1,3 e PICi > 22 ***	**P2/P1 PICNI >1,4 e PICi > 22***	**P2/P1x TTP >0,31 (PICNI) e PICi > 22***	**TTP (PICi) >0,25 e PICi > 22***	**TTP (PICNI) >0,25 e PICi > 22***
Sensibilidade	30,2%	40,2%	53,6%	33,9%	26,8%	26,8%	94,6%	0%
Especificidade	45,1%	48,8%	49,7%	63,9%	73,6%	49%	57%	57,1%
Acurácia	42,5%	48,3%	49,9%	62,5%	71,5%	48%	58,7%	54,6%
AUC	0,301	0,388	0,484	0,487	0,497	0,373	0,754	0,25

* mmHg

Em relação à comparação com ao desfecho clínico dos participantes, a piora na PICi média teve influência no desfecho (Tabela 12). O valor médio da PICi alto apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 88,9% para desfecho em 6 meses.

Tabela 12 - Relação entre PICi média e desfecho funcional em 1, 3 e 6 meses

		PICi - Valor médio	
		EPG 1m	**EPG 6m**
Valor médio	Acurácia	43,80%	61,10%
	Sensibilidade	**100,00%**	**88,90%**
	Especificidade	0,00%	33,30%
	AUC	0,75	0,75

Em destaque, os valores acima de 75%

Comparando-se os parâmetros da curva P2/P1, TTP e P2/P1xTTP com a evolução funcional, obteve-se os seguintes resultados apresentados na Tabela 13. A relação P2/P1 da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 77,8% para desfecho em 6 meses, enquanto a da PICi apresentou sensibilidade de 100% e 71,4% para os mesmos desfechos. A relação TTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 90,9% para desfecho em 6 meses, enquanto a relação TTP da PICi obteve sensibilidade de 100% e 80,0% para os mesmos desfechos. Já P2/P1xTTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 81,8% para desfecho em 6 meses, ao passo que P2/P1xTTP da PICi apresentou sensibilidade de 100% e de 87,5% para os mesmos desfechos.

Tabela 13 - Relação entre a curva de PICI e PICi com e seus parâmetros P2/P2, TTP e P2/P1xTTP

		PICNI		**PICi**	
		GOS 1m	**GOSp 6m**	**GOS 1m**	**GOSp 6m**
P2/P1	Acurácia	43,80%	50,00%	37,50%	38,90%
	Sensibilidade	**100,00%**	**77,80%**	**100,00%**	**71,40%**
	Especificidade	0,00%	22,20%	0,00%	18,20%
	AUC	0,341	0,531	0,333	0,429
TTP	Acurácia	56,30%	72,20%	31,30%	38,90%
	Sensibilidade	**100,00%**	**90,90%**	**100,00%**	**80,00%**
	Especificidade	0,00%	42,90%	0,00%	23,10%
	AUC	0,454	0,63	0,7	0,646
P2/P1xTTP	Acurácia	56,30%	61,10%	43,80%	55,60%
	Sensibilidade	**100,00%**	**81,80%**	**100,00%**	**87,50%**
	Especificidade	0,00%	28,60%	0,00%	30,00%
	AUC	0,389	0,636	0,532	0,625

Em destaque, os valores acima de 75%

Na Tabela 14, são apresentados os valores de monitorização referentes somente às primeiras 72 horas de monitorização, quando a PICi usualmente ainda tem tendência a subir pela LCS. A relação P2/P1 da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 66,7% para desfecho em 6 meses, enquanto a da PICi apresentou sensibilidade de 10% e 100% para os mesmos desfechos. A relação TTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 80% para desfecho em 6 meses, enquanto a da PICi apresentou sensibilidade de 100% e de 83,30% para os mesmos desfechos. Já P2/P1xTTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 75% para desfecho em 6 meses, enquanto P2/P1xTTP da PICi apresentou sensibilidade de 100% e de 80% para os mesmos desfechos.

Tabela 14 - Relação entre a curva de PICI e PICi com e seus parâmetros P2/P2, TTP e P2/P1xTTP considerando somente as primeiras 72h de monitorização

		PICNI		**PICi**	
		GOS 1m	**GOSp 6m**	**GOS 1m**	**GOSp 6m**
P2/P1	Acurácia	37,50%	33,30%	18,80%	50,00%
	Sensibilidade	**100,00%**	66,70%	10,00%	**100,00%**
	Especificidade	0,00%	16,70%	0,00%	31,00%
	AUC	0,567	0,465	0,885	0,846
TTP	Acurácia	31,30%	38,90%	31,30%	44,40%
	Sensibilidade	**100,00%**	**80,00%**	**100,00%**	**83,30%**
	Especificidade	0,00%	23,10%	0,00%	25,00%
	AUC	0,482	0,562	0,7	0,646
P2/P1xTTP	Acurácia	50,00%	44,40%	25,00%	38,90%
	Sensibilidade	**100,00%**	**75,00%**	**100,00%**	**80,00%**
	Especificidade	0,00%	20,00%	0,00%	23,10%
	AUC	0,5	0,506	0,625	0,562

Em destaque, os valores acima de 75%

5.DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O TCE representa importante causa de morte e incapacidade em todo mundo, acometendo principalmente indivíduos em idade economicamente ativa. Trata-se, portanto, de uma condição de saúde complexa, com custos econômicos e sociais consideráveis - o que caracteriza um problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento como o Brasil (MAGALHÃES et al., 2017). Embora a monitorização invasiva tenha uma importância crucial na prevenção de LCS e melhora no prognóstico, suas possíveis complicações e necessidade de elevados recursos financeiros para aquisição dos dispositivos e implante, motivam a busca por outras tecnologias de monitorização.

A amostra do presenta estudo incluiu mais indivíduos do sexo masculino (95,5%) com somente uma mulher, o que é observado em estudos nacionais e internacionais com indivíduos acometidos por TCE grave. Almeida et al. (2015), utilizando dados do DATASUS, mostraram a ocorrência de trauma de crânio motivou 3,5 vezes mais hospitalizações em homens quando comparado às mulheres.

Um estudo indiano de 2016, com 1627 admissões por trauma de crânio, em um centro de referência terciário, revelou que 82% dos indivíduos eram do sexo masculino (MUNIVENKATAPPA et al., 2016). Nos Estados Unidos da América, dados de 2016 e 2017 mostraram que este agravo foi mais incidente em homens (60,25%), ainda que não tenha sido relatada a gravidade do trauma (CDC, 2021).

Os indivíduos da amostra tiveram como principal mecanismo de trauma o acidente de tráfego (68,2%), seguidos por queda da própria altura (22,7%). Dados do DATASUS publicados por Fernandes e Silva (2013), classificou as causas das internações devido ao TCE. Segundo os autores, os principais motivos foram as quedas (35%), seguidas de acidentes de trânsito (31%) e agressões (8%). Este trabalho também destaca o aumento das admissões por TCE causado por acidentes de motocicleta, de 2.749 em 2001 para 7.574 em 2007, um aumento de 175%.

Em relação a outras estimativas brasileiras, estudo realizado na cidade de Florianópolis-SC, envolvendo 176 pacientes com TCE, os acidentes de trânsito mostraram ser a principal causa de admissão (41,5%), seguido de quedas (30,4%) (MARTINS et al., 2009). Outro estudo envolvendo 555 pacientes na cidade de Salvador – BA, mostrou que os acidentes de trânsito foram a principal causa de TCE (41%), seguido por violência (25%) e quedas (24%) (MELLO; SILVA; MOREIRA, 2004). Importante destacar que todos os indivíduos incluídos neste estudo

apresentaram TCE grave, enquanto os estudos brasileiros que utilizam DATASUS incluem sujeitos com trauma de crânio de qualquer gravidade.

Os dados estadunidenses mais recentes publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mostraram que, em 2017, os principais motivos de internação por trauma de crânio foram: as quedas (49%), seguidas de acidente de trânsito (24,5%) e agressão (6,5%). O mesmo estudo mostrou que a incidência é maior em adultos com idades maiores que 75 anos (320,8/100.000 hab. em 2017), com incidência entre 25 e 44 anos de 142,9/100.000 hab. em 2017 (CDC, 2021). No Brasil, entre 2008 e 2012, a incidência foi de 221,6 casos/100.000 nas idades entre 20 e 49 anos (FERNANDES; SILVA,2013). Infelizmente não é possível comparar diretamente os dados relativos à idade, uma vez que os diferentes contextos apresentam faixa etária de análise diferente.

Os participantes deste estudo apresentaram idade média de 44,67, mediana de 39,75 e desvio padrão de 16,69, que pode ser explicado pela inclusão de indivíduos portugueses com idades superiores a 70 anos. Dados portugueses mostram uma incidência de 65/100.000 hab. com idade média de 65,1 anos (DP=10,0), sendo as quedas a principal causa do trauma (69,7%), com mortalidade de 6,3 a 7% dos 18 aos 60 anos e 9,5% dos 61 aos 80 anos (SANTOS; AGRELA,2019; DIAS et al., 2014b).

Em relação à avaliação das pupilas, 45,5% dos participantes apresentaram pupilas isocóricas e fotorreagentes, 36,4% pupilas mióticas, e 18,2% pupilas com midríase unilateral. Alterações pupilares em TCE ocorrem por diversos motivos como trauma orbitário direto, lesão do tronco cerebral, lesão óssea do forame óptico ou da fissura orbitaria superior ou compressão do nervo oculomotor por herniação uncal iminente (CHESNUT et al., 1994).

No manejo e prognóstico do TCE, as anormalidades da resposta pupilar estão frequentemente associadas a deteriorações neurológicas e estão correlacionadas a um desfecho neurológico insatisfatório (BRAAKMAN et al., 1980; MARSHALL et al., 1991). Jiang et al. (2000) publicaram uma revisão com 846 indivíduos acometidos por TCE grave e revelaram que o prognóstico de pacientes com pupilas isocóricas e reagentes era muito melhor o daqueles com resposta pupilar anormal uni ou bilateralmente ($p<0,05$). Recentemente, a avaliação pupilar tem se destacado com mecanismos automatizados de mensuração, acessíveis principalmente em países desenvolvidos (LUSSIER; OLSON; AIYAGARI, 2019).

As escalas tomográficas de Marshall e Rotterdam foram desenvolvidas para prever o possível desfecho funcional dos indivíduos no momento da admissão, sendo útil para a tomada de decisão clínica, alocação de recursos e aconselhamento familiar (MOHAMMADIFARD et

al., 2018). A TC atualmente desempenha um papel importante na avaliação rápida de lesões pós-traumáticas em pacientes com TCE (CARNEY et al., 2016).

Destacam-se dois sistemas de pontuação para prever os resultados em pacientes com lesão cerebral baseados nos resultados da TC. A escala de Marshall (MARSHALL et al., 1992) e a escala de Rotterdam (MAARS et al., 2005). A classificação de Marshall é um bom preditor e muito popular, com algumas limitações, como dividir as lesões hemorrágicas em evacuadas ou não evacuadas, outro problema é a simples separação do volume da lesão acima e abaixo de 25ml.

A escala de Rotterdam mostrou-se superior à escala de Marshall em predizer o prognóstico em TCE. Mohammadifard et al., (2018) comparou o uso de ambas as escalas e o desfecho para óbito em 150 pacientes com idade média de 43,36 anos (DP=21,65) e ECG média de 8,7 (DP=3). O trabalho mostrou que o sistema de classificação de Rotterdam é mais preciso em comparação com o sistema de Marshall na previsão da mortalidade nas primeiras duas semanas, primeiro e terceiro mês. O presente estudo não encontrou correlação entre o desfecho funcional em 1, 3 ou 6 meses com as escalas de Marshall (p=0,34;0,72 e 0,42, respectivamente) ou Rotterdam (p=0,18;0,14 e 0,13, respectivamente).

A hipoxemia revelou-se ser prejudicial após TCE (MCHUGH et al., 2007). Assim, as diretrizes do *European Brain Injury Consortium* recomendam uma meta de PaO2 de 100 mmHg, já as diretrizes da *Brain Trauma Foundation* recomendam que valores de PaO2 menores que 65 mmHg devem ser evitados, mas devido à falta de evidências, um limite superior de PaO2 não foi estabelecido. A hipóxia cerebral é um preditor independente de mau prognóstico, desconectada da PIC, PPC e gravidade tomográfica da lesão (CARNEY et al., 2016).

Nos últimos anos têm surgido crescentes evidências de que o desfecho do paciente é melhorado após a aplicação de uma terapia direcionada à pressão tissular de oxigênio cerebral (PtiO2). Na terapia direcionada à PtiO2, a alta fração inspirada de oxigênio em porcentagem é frequentemente usada para manter este parâmetro em níveis adequados (BEYNON et al., 2012). Como consequência da fração inspirada de O2 elevada, a PaO2 aumenta para níveis suprafisiológicos, ou seja, hiperoxemia. No entanto, a relação entre hiperoxemia e desfecho em pacientes com TCE é controversa. Alguns estudos clínicos relataram uma relação significativa entre hiperoxemia e um risco aumentado de morte, enquanto alguns estudos não mostraram tal relação ou mesmo aumento da sobrevida para pacientes com TCE submetidos à hiperoxemia mesmo leve (RAJ et al., 2013).

Em uma revisão finlandesa com 1.116 pacientes, 16% apresentaram hipoxemia (definido como PO2 menor que 75mmHg), 33% normoxemia e 33% hiperoxemia (PaO2 maior que 100mmHg). O trabalho, inicialmente, mostrou uma associação significativa entre hiperoxemia e diminuição do risco de mortalidade, em que foi encontrada significância estatística na análise univariada (p=0,012). No entanto, após o ajuste para marcadores de gravidade da doença em um modelo de regressão logística multivariada, a hiperoxemia não mostrou relação independente com a mortalidade em 6 meses (hiperoxemia vs. normoxemia (p=0,43); hiperoxemia vs. hipoxemia (p=0,90) (RAJ et al., 2013). O presente estudo não encontrou correlação entre a mortalidade em 1, 3 e 6 meses com a PO_2 inicial (p= 0,60; 0,34 e 0,55, respectivamente).

Embora a hipocapnia pareça inicialmente atrativa por seus efeitos vasoconstritores e em diminuir a PIC agudamente, a hiperventilação com hipocapnia profilática prolongada pode ser deletéria. Em pacientes com TCE grave, as diretrizes não recomendam hiperventilação profilática prolongada visando uma PaCO2 menor que 25 mmHg (CARNEY, 2016). Essa mesma diretriz também sugere que a hiperventilação visando uma PaCO2 ≤ 35 mmHg deve ser evitada durante as primeiras 24 horas após a lesão, mas é recomendada como uma medida temporária e urgente para a redução da PIC.

A literatura sugere que a hiperventilação prolongada pode levar a resultados piores em pacientes com TCE. Não é recomendada a utilização profilática prolongada da hiperventilação visando uma PaCO2 menor que 25 mmHg ou durante as primeiras 24 horas após a lesão - quando o FSC é frequentemente diminuído para um nível criticamente baixo. A hiperventilação deve ser usada como medida temporária para reduzir a PIC nesses indivíduos e, quando aplicada, a adequação da perfusão e oxigenação tecidual deve ser monitorizada simultaneamente com base em parâmetros como saturação venosa de oxigênio do bulbo jugular e pressão parcial de oxigênio no tecido cerebral (ZHANG; GUO; WANG, 2019). Na casuística deste trabalho, não houve relação estatística considerável entre o PCO_2 inicial e a mortalidade em 1, 3 e 6 meses (p= 0,42; 0,70 e ,0,45, respectivamente).

5.1 Comportamento da curva de PICNI em indivíduos portadores de TCE grave comparado à curva obtida por meio da monitorização invasiva;

A primeira menção na literatura aos três componentes da curva de PIC (P1, P2 e P3) foi feita por Gega et al. (1980). A ideia de que o aumento do componente P2 da onda de PIC pudesse mostrar um aumento no valor da PIC, caso sobrepujasse P1, foi publicada por Miller et al. (1987). Robertson e Contant, em publicação de 1989 sobre análise da onda de PICi, foram

os primeiros a considerar que a forma arredonda da PIC, com centralização do pico da onda (calculada por eles com o centróide espectral, ou seja, a tendência dos maiores picos da onda estarem no centro dela que neste trabalho, foi calculado com o uso TTP) pudesse estar relacionada a hipertensão intracraniana.

Na amostra considerada no presente estudo, ao serem comparadas as curvas de PIC obtidas de forma invasiva e não invasiva, verificou-se pela análise linear que elas se comportam de maneira diferente, ao passo que em análises não lineares como *mutual information normalized*, por exemplo, existe uma relação entre as curvas em relação ao K2 (MI=0,65) TTP (MI= 0,69) e principalmente P2/P1xTTP com MI de 0,75. Na correlação linear de Pearson, K2 e P2/P1 apresentaram correção moderada com valores de 0,49 e 0,52 respectivamente. De maneira geral pode se observar que as curvas possuem alguma relação quanto à sua forma, ao serem consideradas as variáveis K2, P2/P1 e P2/P1xTTP.

Frigeri et al. (2018b), utilizando análise com isomap, observou uma forte correlação entre PICi e PINI mensurada pelo mesmo sensor utilizado no presente estudo, com diferença estatística quando comparado à onda da pressão arterial invasiva (teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

Dias et al. (2021) também utilizou o mesmo sensor não invasivo, compararam as curvas de PICi e PINI com correlações lineares de Pearson de K1=0,33, K3=0,22, TTP=0,30, P2/P1=0,4, porém com correlações não lineares com MI de K1= 0,65, K2=0,81, TTP=0,25, P2/P1=0,65, mostrando que a correlação entre PICi e PICNI provavelmente é de natureza não linear. Di leva et al., 2013 propor que a análise não linear pode ser uma abordagem confiável para descrever os sinais de PIC ao longo do tempo, assim como.

5.2 Relação entre parâmetros observados da PCNI com a evolução funcional

Na amostra do presente estudo, ao serem comparados os parâmetros da curva P2/P1, TTP e P2/P1xTTP com a evolução funcional, observou-se que a relação P2/P1 da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 77,8% para desfecho em 6 meses, enquanto a da PICi apresentou sensibilidade de 100% e 71,4% para os mesmos desfechos. A relação TTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 90,9% para desfecho em 6 meses, enquanto a da PICi apresentou sensibilidade de 100% e 80,0% respectivamente para os mesmos desfechos. Todos os valores de especificidade foram baixos para esses parâmetros;

A relação P2/P1xTTP da PICNI apresentou sensibilidade de 100% para desfecho em 1 mês e 81,8% para desfecho em 6 meses, enquanto a PICi apresentou sensibilidade de 100% e de 87,5% para os mesmos desfechos, ambas com especificidade muito baixa.

Poucos trabalhos procuraram estabelecer parâmetros da curva de PIC com o prognóstico do paciente. Czosnyka et al. publicaram um artigo em 1996 com 56 pacientes vítimas de TCE em ventilação mecânica mostrando que o coeficiente RAP (que é o índice de reserva compensatória derivado da correlação móvel entre a amplitude de pulso da PIC e o valor da própria PIC) próximo a zero esteve relacionado a piores prognósticos funcionais pela EPG após 12 meses de trauma. No entanto, o cálculo desse parâmetro não é simples e tampouco foi incorporado à prática clínica.

5.3 Variações na curva de PICNI em HIC

Na análise da relação P2/P2 nos indivíduos estudados, verificou-se uma sensibilidade de 71,43% especificidade de 81,82% com acurácia de 77,78% para determinar previamente se haverá melhora ou piora da PICi em mmH_20.

Dias et al. (2014a) avaliaram pacientes com TCE e descreveram as características das ondas de platô da PIC. O estudo observou ondas de platô em 44% dos pacientes e que o aumento abrupto da PIC foi associado a um aumento na amplitude de onda de pulso da PIC e também com a diminuição importante no FSC e oxigenação cerebral, apesar das variáveis cardiovasculares como pressão arterial e frequência cardíaca permanecerem estáveis. Ao analisar a forma de onda do pulso de PIC durante as ondas de platô, um aumento estatisticamente significativo na amplitude e uma mudança em sua forma foram observados componentes do pulso PIC com P1 < P2 > P3 na monitorização invasiva

A análise da monitorização invasiva e não invasiva das curvas de PIC (relação P2/P1) mostrou que a PINI possui uma sensibilidade de 41,43%, especificidade de 81,82% e acurácia de 77,78%, enquanto a monitorização invasiva apresentou valores mais baixos com sensibilidade de 57,14%, especificidade de 54,55% e acurácia de 55,56%, em predizer se ao final da monitorização a PIC estará pior ou melhor que no início.

Uma abordagem interessante para a previsão de HIC é baseada em mudanças anteriores na morfologia da forma de onda. Reconhecendo que a maioria das tomadas de decisão clínica leva em consideração apenas o valor absoluto da PICi, Hu et al. (2010) propuseram uma técnica para extrair automaticamente informações úteis do formato de onda de PICi. O “Agrupamento morfológico e análise da pressão intracraniana” (método MOCAIP- *Morphological Clustering and Analysis of Intracranial Pressure*) detecta os picos P1, P2 e P3 dentro da forma de onda PIC.

Em um conjunto de dados de 66 pacientes, incluindo 23 internados com TCE, as métricas morfológicas do pulso de PIC foram correlacionadas com o FSC baixo, conforme medido por

uma técnica de depuração intravenosa de Xenônio[133]. De particular interesse, foi a associação de um pico de P3 elevado e baixo FSC. No entanto, nesse estudo, a correlação da métrica morfológica do pulso com o FSC baixo foi menor nos pacientes com TCE do que naqueles admitidos com outros diagnósticos, como hemorragia subaracnóidea e hidrocefalia (HU et al., 2010). Infelizmente, no presente estudo não foi possível medir o pico de P3.

Outro resultado interessante obtido na presente investigação foi que a relação P2/P1 da PICi apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 62,1% e acurácia de 63,8% para predizer PIC acima de 22mmHg e que a relação de P2/P1xTTP invasiva apresentou valores significativos para predição de PICi maior que 22mmHg, quando seu valor era superior a 0,31, com sensibilidade de 96,4%, especificidade de 54,5% e acurácia de 56%. A PICNI não apresentou resultados tão satisfatórios para prever PIC acima de 22mmHg, somente quando a relação P2/P1 sobe acima de 1,4 que apresentou uma sensibilidade de 26,8%, especificidade de 73,6% com acurácia de 71,5%. Esses resultados mostram que na amostra considerada, apesar da PICNI apresentar boa sensibilidade e especificidade para prever o aumento da PIC, quando consideramos esse aumento para valores considerados deletérios pela literatura (22 mmHg), a monitorização não invasiva não se mostrou confiável, ao contrário da monitorização invasiva.

5.4 PICNI e complacência cerebral

O método de monitorização não invasiva da PIC apresentou uma relação não linear satisfatória com a curva de PICi. Ainda que esse dado seja relevante para o estudo matemático e físico da monitorização da PIC, pouco pode acrescentar para a prática clínica. Nesse sentido, a PICNI apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia adequadas para prever evolução no valor numérico da PICi (mas não HIC), assim como relação de alguns de seus parâmetros com alta sensibilidade para evolução prognóstica em até 6 meses. Porém, não obteve força estatística para prever um valor numérico de PIC quando consideramos HIC (no estudo foram testados os valores de 15, 20 e 22mmHg).

Essa controvérsia pode ser explicada pelo fato de que a PIC é representada somente por um valor numérico isolado e não considera de forma ampliada o contexto do TCE e dos múltiplos fatores que afetam a dinâmica e homeostasia cerebral. O valor arbitrário de 22mmHg, considerado nos últimos protocolos, varia de um indivíduo para outro, dependendo de múltiplos fatores intrínsecos, como idade, sexo, comorbidades e extrínsecos como gravidade sistêmica do trauma, tipo de lesão cerebral e capacidade da autorregulação cerebral (CZOSNYKA et al., 2007; LAZARIDIS et al., 2014)).

Testes de infusão em pacientes com hidrocefalia de pressão normal mostraram que a complacência cerebral diminui à medida que a relação P2/P1 aumenta. Kazimierska et al. (2021) em testes de infusão com 36 indivíduos em investigação para hidrocefalia de pressão normal observou, utilizado DTC e PICNI, uma queda na complacência cerebral com aumento de P2/P1.

Portanto, no presente estudo, os valores obtidos de P2/P1, TTP e P2/P1xTTP possivelmente se relacionam com a complacência cerebral e esta com a evolução temporal da PIC e com prognóstico do indivíduo vítima de TCE.

6. LIMITAÇÕES

6 LIMITACÕES

Como limitação do presente estudo destaca-se, primeiramente, a dificuldade na inclusão de participantes, tendo em vista a situação sanitária da pandemia de covid-19, prejudicando o acesso à terapia intensiva e aos recursos necessários para monitorização invasiva da PIC, com impacto no tempo de seguimento dos participantes. Ademais, o método de extração automática da curva de PICNI fornece poucos parâmetros para estudo como P1, P2 e suas relações, bem como apresenta dificuldade de interpretação oportuna para subsidiar a prática clínica o que pode dificultar sua viabilidade e levar a interpretações e possíveis condutas inadequadas, se utilizado de forma indiscriminada.

Os outros estudos com monitorização não invasiva, realizados com o dispositivo Brain4care, foram pontuais. O presente estudo monitorizou continuamente, por dias os participantes o que aumenta a dificuldade com mau posicionamento do dispositivo, artefatos de movimentação e geração de monitorizações não aproveitáveis para pesquisa. Além disso, outra limitação relaciona-se ao fato de os sujeitos terem apresentados relativamente poucos picos de HIC, o que limita a análise dessa variável, e que não foram obtidos outros parâmetros da neuromonitorização e monitorização hemodinâmica, inviabilizando o acesso à complacência cerebral.

Destaca-se, ainda, que foram obtidas muitas horas de monitorização o que levou à necessidade de análise matemática e estatística especializada, realizada por profissionais da própria empresa Brain4care.

7.CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A curva de monitorização não invasiva do dispositivo Brain4care apresentou uma correlação linear moderada e uma correlação não linear forte com a curva de pressão intracraniana invasiva.

Os parâmetros da morfologia da onda da pressão intracraniana obtidos com o sensor não invasivo apresentaram maior sensibilidade quando comparado aos obtidos com o sensor invasivo para predizer o prognóstico em 1, 3 e 6 meses após TCE, porém com baixa especificidade e acurácia.

Não foram encontradas variações na curva de PICNI que sejam estatisticamente consideráveis para diagnóstico de hipertensão intracraniana quando considerado somente o valor absoluto da PIC.

O método não invasivo da Brain4Care pode ser aplicável à monitorização da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por TCE grave de forma conjunta à monitorização invasiva da PIC. Apresenta como limitações importantes a baixa sensibilidade na previsão de alterações em HIC e a baixa especificidade para prever a evolução funcional. Portanto, seu uso de forma isolada ainda não pode ocorrer de forma segura para manejo e terapêutico do TCE grave.

Desta forma, acredita-se que futuros estudos incluindo maior número de indivíduos com PIC mais elevadas e avaliação da complacência cerebral, possam estabelecer valores de corte confiáveis da relação P2/P1, TTP e P2/P1xTTP, entre outros possíveis parâmetros, preferencialmente que possam ser acessados instantaneamente e auxiliar na tomada de decisão clínica e definição de prognóstico. Somente assim este poderá ser utilizado como único acesso à pressão intracraniana na prática clínica, em pacientes com TCE grave.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AHL, R.; SARANI, B.; SJOLIN, G.; MOHSENI, S. The Association of Intracranial Pressure Monitoring and Mortality: A Propensity Score-Matched Cohort of Isolated Severe Blunt Traumatic Brain Injury. **Journal of Emergency Trauma Shock,** Mumbai, v. 12, n. 1, p. 18-22, 2019.

AGRESTI, A. **An introduction to categorical data analysis**. 2nd ed. Nova Jérsei John Wiley & Sons, 2018. 372 p.

ALBECK, M. J.; BORGESEN, S. E.; GJERRIS, F.; SCHMIDT, J. F.; SORENSEN, P. S. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 74, n. 4, p. 597-600, 1991.

ALEXANDER S. C.; SMITH T. C.; STROBEL G.; STEPHEN G. W.; WOLLMAN H. Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. **Journal of Applied Physiology**, Washington, v. 24, n. 1, p. 66-72, 1968.

ALMEIDA, C. E.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A.; DELLARETTI, M. A.; COSTA, B. S. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. **World Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 87, n. p. 540-547, 2016.

AMANTINI, A.; FOSSI, S.; GRIPPO, A.; INNOCENTI, P.; AMADORI, A.; BUCCIARDINI, L.; PINTO, F. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, Paris, v. 39, n. 2, p. 85-93, 2009.

ANDREWS, P. J.; SLEEMAN, D. H.; STATHAM, P. F.; MCQUATT, A.; ROCRUBLE, V.; JONES, P. A.; HOWELLS, T. P.; MACMILLAN, C. S. Predicting recovery in patients suffering from traumatic brain injury by using admission variables and physiological data: a comparison between decision tree analysis and logistic regression. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 97, n. 2, p. 326-336, 2002.

AVEZAAT, C. J.; VAN EIJNDHOVEN, J. H.; WYPER, D. J. Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,** Londres, v. 42, n. 8, p. 687-700, 1979.

BADRI, S.; CHEN, J.; BARBER, J.; TEMKIN, N. R.; DIKMEN, S. S.; CHESNUT, R. M.; DEEM, S.; YANEZ, N. D.; TREGGIARI, M. M. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. **Intensive Care Medicine,** Berlim, v. 38, n. 11, p. 1800-1809, 2012.

BAILEY, R. L.; QUATTRONE, F.; CURTIN, C.; FRANGOS, S.; MALONEY-WILENSKY, E.; LEVINE, J. M.; LEROUX, P. D. The Safety of Multimodality Monitoring Using a Triple-Lumen Bolt in Severe Acute Brain Injury. **World Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 130, n. p. e62-e67, 2019.

BALLESTERO, M. F. M. **Avaliação de método não invasivo para monitorização da pressão intracraniana em crianças e adolescentes portadores de hidrocefalia**. 2016.

Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

BALLESTERO, M. F. M.; VILELA, G. H. F.; CABELLA, B. C. T.; DE OLIVEIRA, S. M.; DE OLIVEIRA, R. S. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System,** Berlim, v. 33, n. 9, p. 1517-1524, 2017.

BEAUMONT. A. Physiology of the cerebrospinal fluid and intracranial pressure. *In:* WINN, H. R.; YOUMANS, J. R. (ed.) **Youmans & Winn neurological surgery**. Filadélfia: Elsevier/Saunders, 2017, cap. 52. p. 417-423.

BERSHAD, E. M.; URFY, M. Z.; PECHACEK, A.; MCGRATH, M., CALVILLO, E.; HORTON, N. J.; VOSS, S. E. Intracranial pressure modulates distortion product otoacoustic emissions: a proof-of-principle study. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 75, n. 4, p. 445-455, 2014.

BEYNON, C.; KIENING, K. L.; ORAKCIOGLU, B.; UNTERBERG, A. W.; SAKOWITZ, O. W. Brain tissue oxygen monitoring and hyperoxic treatment in patients with traumatic brain injury. **Journal of neurotrauma**, Nova Iorque, v. 29, n. 12, p. 2109–2123, 2012.

BINDER, S.; ROCRIGAN, J. D.; LANGLOIS, J. A. The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. **Journal of Head Trauma Rehabilitation,** Gaithersburg, v. 20, n. 3, p. 189-195, 2005.

BOLLELA, V. R.; FRIGIERI, G.; VILAR, F. C.; SPAVIERI Jr, D. L.; TALLARICO, F. J.; TALLARICO, G. M.; MASCARENHAS, S. Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated cryptococcal meningitis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 50, n. 9, p. e6392, 2017.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J.; ROTHSTEIN, H. R. **Introduction to meta-analysis**. Chichester: Wiley Online Library, 2009. p.

BOUMA, G. J.; MUIZELAAR, J. P.; BANDOH, K.; MARMAROU, A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 77, n. 1, p. 15-19, 1992.

BOUMA, G. J.; MUIZELAAR, J. P. Cerebral blood flow in severe clinical head injury. **New Horizons,** Baltimore, v. 3, n. 3, p. 384-394, 1995.

BRAAKMAN, R.; GELPKE, G. J.; HABBEMA, J. D. F.; MAAS, A. I. R.; MINDERHOUD, J. M. Systematic selection of prognostic features in patients with severe head injury. **Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 6, n. 4, p. 362-370, 1980.

BRATTON, S.; CHESTNUT, R.; GHAJAR, J.; MCCONNELL, H. F.; HARRIS, O.; HARTL, R.; MANLEY, G.; NEMECEK, A.; NEWELL, D.; ROSENTHAL, G. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. **Journal of Neurotrauma,** Nova Iorque, v. 24, n. Suppl 1, p. S37-44, 2006.

BRASIL, S.; TACCONE, F.; WAYHS, S.; TOMAZINI, B.; ANNONI, F.; FONSECA, S.; BASSI, E.; LUCENA, B.; NOGUEIRA, R.; DE-LIMA-OLIVEIRA, M. Cerebral Hemodynamics and intracranial compliance impairment in critically ill Covid-19 patients: a pilot study. **Brain Sciences,** Basel**,** v. 11, n. 7, p 874, 2020.

BRENNAN, P. M.; MURRAY, G. D.; TEASDALE, G. M. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 128, n. 6, p. 1612-1620, 2018.

BRINKMAN, A. S.; GILL, K. G.; LEYS, C. M.; GOSAIN, A. Computed tomography-related radiation exposure in children transferred to a Level I pediatric trauma center. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery.** Filadélfia, v. 78, n. 6, p. 1134-1137, 2015.

CABELLA, B.; VILELA, G. H.; MASCARENHAS, S.; CZOSNYKA, M.; SMIELEWSKI, P.; DIAS, C.; CARDIM, D. A.; WANG, C. C.; MASCARENHAS, P.; ANDRADE, R.; TANAKA, K.; SILVA LOPES, L.; COLLI, B. O. Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. **Acta Neurochirurgica Supplement,** Viena, v. 122, n. p. 93-96, 2016.

CANAC, N.; JALALEDDINI, K.; THORPE, S. G.; THIBEAULT, C. M.; HAMILTON, R. B. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. **Fluids and barriers of the CNS**, Londres, v. 17, n. 1, p. 40–40, 2020.

CANGUSSÚ, S. R. **Infecção na monitorização intraventricular da pressão intracraniana com drenagem contínua do líquido cefalorraquiano.** 2006. Dissertação (Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo., Universidade de São Paulo - USP, São Paulo-SP,

CARDIM, D. A.; FRIGIERI, G. H.; CABELLA, B. C. T.; MALHEIROS, J. M.; CARDIM, A. C.; WANG, C. C.; MASCARENHAS, S. Characterization of intracranial pressure behavior in chronic epileptic animals: A preliminary study. **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV, Acta Neurochirurgica Supplement,** Viena, v. 122, p. 329-333, 2016.

CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 59, n. 5, p. 817-821, 1983.

CARNEY, N.; TOTTEN, A. M.; O'REILLY, C.; ULLMAN, J. S.; HAWRYLUK, G.; BELL, M. J.; BRATTON, S. L.; CHESNUT, R.; HARRIS, O. A.; KISSOON, N. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. **Neurosurgery,** Baltimore, v. 80, n. 1, p. 6–15, 2016.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **TBI-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths (EDHDs)**. Atlanta, Disponível em: <http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/tbi-edhd.html> Acesso em: 09set. 2019.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. **National Center for Health Statistics: Mortality Data on CDC WONDER**. Atlanta, Disponível em: <https://wonder.cdc.gov/mcd.html> Acesso em: 01maio. 2021.

CHEN, H.; WANG, J.; MAO, S.; DONG, W.; YANG, H. A new method of intracranial pressure monitoring by EEG power spectrum analysis. **Canadian journal of neurological sciences**, Calgari, v. 39, n. 4, p. 483-487, 2012.

CHEN, H.; WU, F.; YANG, P.; SHAO, J.; CHEN, Q.; ZHENG, R. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2019.

CHEN, J. W.; GOMBART, Z. J.; ROGERS, S.; GARDINER, S. K.; CECIL, S.; BULLOCK, R. M. Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: The introduction of the Neurological Pupil index. **Surgical neurology international**, Pittsford, v. 2, p. 82, 2011.

CHEN, Y.; BEAULIEU, N. C. Maximum likelihood estimation of SNR using digitally modulated signals. **IEEE Transactions on Wireless Communications**, Nova Iorque, v. 6, n. 1, p. 210-219, 2007.

CHESNUT, R. M.; GAUTILLE, T.; BLUNT, B. A.; KLAUBER, M. R.; & MARSHALL, L. E. The localizing value of asymmetry in pupillary size in severe head injury: relation to lesion type and location. **Neurosurgery**, Nova Iorque, v. 34, n. 5, p. 840-846, 1994.

CLIFTON, G. L.; MILLER, E. R., CHOI, S. C., LEVIN, H. S., MCCAULEY, S., SMITH JR, K. R.; SCHWARTZ, M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 8, p. 556-563, 2001.

CLIFTON, G. L.; MILLER, E. R.; CHOI, S. C.; LEVIN, H. S. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. **Critical Care Medicine,** Nova Iorque, v. 30, n. 4, p. 739-745, 2002.

CONTANT, C. F., JR.; ROBERTSON, C. S.; CROUCH, J.; GOPINATH, S. P.; NARAYAN, R. K.; GROSSMAN, R. G. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. **Journal of Neuroscience Methods,** Amsterdam, v. 57, n. 1, p. 15-25, 1995.

CZOSNYKA, M.; CZOSNYKA, Z. Origin of intracranial pressure pulse waveform. **Acta Neurochirurgica**, Viena, v. 162, n. 8, p. 1815-1817, 2020.

CZOSNYKA, M.; GUAZZO, E.; WHITEHOUSE, M.; SMIELEWSKI, P.; CZOSNYKA, Z.; KIRKPATRICK, P.; PIECHNIK, S.; PICKARD, J. Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. **Acta neurochirurgica**, Viena, v. 138, n. 5, p. 531–542, 1996.

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,** Londres, v. 75, n. 6, p. 813-821, 2004.

CZOSNYKA, M.; SMIELEWSKI, P.; TIMOFEEV, I.; LAVINIO, A.; GUAZZO, E.; HUTCHINSON, P.; PICKARD, J. D. Intracranial pressure: more than a number. **Neurosurgical focus**, Charlottesville, v. 22, n. 5, p. 1–7, 2007.

CZOSNYKA, Z. H.; CZOSNYKA, M.; WHITFIELD, P. C.; DONOVAN, T.; PICKARD, J. D. Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. **Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 50, n. 3, p. 526-532; discussion 532-523, 2002.

DAVIES, S.; LINDLEY, A. Monitoring the Injured Brain. *In:* ADAMS, J. P.; BELL, D.; MCKINLAY, J. (ed.). **Neurocritical Care: A Guide to Practical Management**, Nova Iorque: Springer London, 2010, p.9-18.

DEWAN, M. C.; RATTANI, A.; GUPTA, S.; BATICULON, R. E.; HUNG, Y. C.; PUNCHAK, M.; AGRAWAL, A.; ADELEYE, A. O.; SHRIME, M. G.; RUBIANO, A. M.; ROSENFELD, J. V.; PARK, K. B. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. **J Neurosurg,** Chicago, v. 130, n. 4, p. 1080-1097, 2018.

DI IEVA, A.; SCHMITZ, E. M.; CUSIMANO, M. D. Analysis of intracranial pressure: past, present, and future. **The Neuroscientist,** Baltimore, v. 19, n. 6, p. 592-603, 2013.

DIAS, C.; MAIA, I.; CEREJO, A.; VARSOS, G.; SMIELEWSKI, P.; PAIVA, J. A.; CZOSNYKA, M. Pressures, flow, and brain oxygenation during plateau waves of intracranial pressure. **Neurocritical care**, Totowa, v. 21, n. 1, p. 124-132, 2014a.

DIAS, C.; ROCHA, J.; PEREIRA, E.; CEREJO, A. Traumatic brain injury in Portugal: trends in hospital admissions from 2000 to 2010. **Acta medica portuguesa**, Lisboa, v. 27, n. 3, p. 349-356, 2014b.

DIRINGER, M. N. Hyperoxia–good or bad for the injured brain? **Current opinion in critical care**, Filadélfia, v. 14, n. 2, p. 167, 2008.

DONNELLY, J.; CZOSNYKA, M.; SUDHAN, N.; VARSOS, G. V.; NASR, N.; JALLOH, I.; SMIELEWSKI, P. Increased blood glucose is related to disturbed cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury. **Neurocritical care**, Totowa, v. 22, n. 1, p. 20-25, 2015.

EISENBERG, H. M.; GARY JR, H. E.; ALDRICH, E. F.; SAYDJARI, C.; TURNER, B.; FOULKES, M. A.; JANE, J. A.; MARMAROU, A.; MARSHALL, L. F.; YOUNG, H. F. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury: a report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 73, n. 5, p. 688-698, 1990.

FAN, J. Y.; KIRKNESS, C.; VICINI, P.; BURR, R.; MITCHELL, P. Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity. **American journal of critical care: an official publication, American Association of Critical-Care Nurses,** Aliso Viejo, v. 17, n. 6, p. 545-554, 2008.

FEIGELSON, E. D.; DE SOUZA, R. S.; ISHIDA, E. E. O.; BABU, G. J. Twenty-First-Century Statistical and Computational Challenges in Astrophysics. **Annual Review of Statistics and Its Application**, Palo Alto, v. 8, n. 1, p. 493–517, 2021.

FERNANDES, R. N. R.; SILVA, M. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery,** São Paulo, v. 32, n. 3, p. 136-142, 2013.

FIRSCHING, R.; MÜLLER, C.; PAULI, S. U.; VOELLGER, B.; RÖHL, F. W.; BEHRENS-BAUMANN, W. L. Noninvasive assessment of intracranial pressure with venous ophthalmodynamometry. **Journal of neurosurgery**, Chicago v. 115, n. 2, p. 371-374, 2011.

FRIGIERI, G.; ANDRADE, R. A. P.; WANG, C. C.; SPAVIERI, D.; LOPES, L.; BRUNELLI, R.; MASCARENHAS, S. Analysis of a minimally invasive intracranial pressure signals during infusion at the subarachnoid spinal space of pigs. **Intracranial Pressure & Neuromonitoring XVI, Acta Neurochirurgica Supplement,** Viena, n. 126. p. 75-77, 2018a.

FRIGIERI, G.; ANDRADE, R. A. P.; DIAS, C.; SPAVIERI, D. L.; BRUNELLI, R.; CARDIM, D. A.; MASCARENHAS, S. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Intracranial Pressure & Neuromonitoring, XVI Acta Neurochirurgica Supplement,** Viena, v. 126, p. 107-110, 2018b.

FRIGIERI, G., HAYASHI, C. Y., RABELO, N. N., & BRASIL, S. Intracranial Pressure Waveform: History, Fundamentals and Applications in Brain Injuries. *In:* **Advancement and New Understanding in Brain Injury**. IntechOpen, 2020.

GEERAERTS, Thomas; DURANTEAU, Jacques; BENHAMOU, Dan. Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. **Critical care**, Fullerton, v. 12, n. 3, p. 1-2, 2008.

GEGA, A.; UTSUMI, S.; IIDA, Y.; IIDA, N.; TSUNCDA, S. Analysis of the Wave Pattern of CSF Pulse Wave. *In*: K. SHULMAN, A. MARMAROU, J. D. MILLER, D. P. BECKER, G. M. HOCHWALD, M. BROCK (eds.) **Intracranial Pressure IV. Anais**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1980. p. 188-194.

GIUGNO, K.; MAIA, T. R.; BIZZI, J. Hipertensão intracraniana em pediatria, revisão sobre fisiopatologia, monitorização e tratamento. **Revista Brasileira de terapia intensiva,** Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 65-72, 2002.

GHOSH, A.; ELWELL, C.; SMITH, M. Cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. **Anesthesia & Analgesia**, Cleveland, v. 115, n. 6, p. 1373-1383, 2012.

GIBBONS, J. D.; CHAKRABORTI, S. **Nonparametric statistical inference**. 6th ed. Boca Raton: CRC press, 2020. p. 694

GODOY, D. A.; SEIFI, A.; GARZA, D.; LUBILLO-MONTENEGRO, S.; MURILLO-CABEZAS, F. Hyperventilation therapy for control of posttraumatic intracranial hypertension. **Frontiers in neurology**, Lausanne, v. 8, p. 250, 2017.

GOMES, I.; SHIBAKI, J.; PADUA, B.; SILVA, F.; GONÇALVES, T.; SPAVIERI-JUNIOR, D. L.; DIAS, C. Comparison of Waveforms Between Noninvasive and Invasive Monitoring of Intracranial Pressure. **Acta neurochirurgica. Supplement**, Viena, v. 131, p. 135-140, 2021.

GRUBB JR, R. L.; RAICHLE, M. E.; EICHLING, J. O.; TER-POGOSSIAN, M. M. The effects of changes in PaCO2 cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. **Stroke**, Dalas, v. 5, n. 5, p. 630-639, 1974.

HADDAD, S. H.; ARABI, Y. M. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine,** Londres, v. 20, n. 1, p. 12, 2012.

HANLON, K. Intracranial compliance interpretation and clinical application. **Journal of Neuroscience Nursing**, Chicago, v. 9, n. 1, p. 34-40, 1977.

HARARY, M.; DOLMANS, R. G. F.; GORMLEY, W. B. Intracranial pressure monitoring - review and avenues for development. **Sensors (Basel)**, Basel, v. 18, n. 2, p. 465, 2018.

HAYREH, Sohan Singh. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema): a preliminary report. **The British journal of ophthalmology**, Londres, v. 48, n. 10, p. 522, 1964.

HELMY, A.; VIZCAYCHIPI, M.; GUPTA, A. Traumatic brain injury: intensive care management. **British journal of anaesthesia.,** Londres, v. 99, n. 1, p. 32-42, 2007.

HENRY, S.; BRASEL, K.; STEWART, R.M. **ATLS Advanced Trauma Life Support**. 10ª ed. Chicago: American College of Surgeons, Committee on Trauma, 2018.

HU, X.; GLENN, T.; SCALZO, F.; BERGSNEIDER, M.; SARKISS, C.; MARTIN, N.; VESPA, P. Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow. **Physiological measurement,** Bristol, v. 31, n. 5, p. 679-695, 2010.

JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet,** Londres, v. 1, n. 7905, p. 480-484, 1975.

JOHNSTON, R. Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Craniospinal Dynamics. A Theoretical, Clinical and Experimental Study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Londres, v. 47, n. 11, p. 1265–1265, 1984.

KAZIMIERSKA, A.; KASPROWICZ, M.; CZOSNYKA, M.; PLACEK, M. M.; BALEDENT, O.; SMIELEWSKI, P.; CZOSNYKA, Z. Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. **Acta Neurochirurgica (Wien)**, Viena v. 163, n. 7, p. 1979–1989, 2021.

KHAN, M. N.; SHALLWANI, H.; KHAN, M. U.; SHAMIM, M. S. Noninvasive monitoring intracranial pressure - A review of available modalities. **Surgical Neurology International,** Mumbai, v. 8, n. p. 51, 2017.

KIM, D. J.; CZOSNYKA, Z.; KEONG, N.; RADOLOVICH, D. K.; SMIELEWSKI, P.; SUTCLIFFE, M. P.; PICKARD, J. D.; CZOSNYKA, M. Index of cerebrospinal compensatory reserve in hydrocephalus. **Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 64, n. 3, p. 494-501; discussion 501-492, 2009.

KIM, D. J.; CZOSNYKA, Z.; KASPROWICZ, M.; SMIELEWESKI, P.; BALEDENT, O.; GUERGUERIAN, A. M.; PICKARD, J. D.; CZOSNYKA, M. Continuous monitoring of the Monro-Kellie doctrine: is it possible? **Journal of Neurotrauma,** Nova Iorque, v. 29, n. 7, p. 1354-1363, 2012.

KRISTIANSSON, H.; NISSBORG, E.; BARTEK, J., JR.; ANDRESEN, M.; REINSTRUP, P.; ROMNER, B. Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology,** Nova Iorque, v. 25, n. 4, p. 372-385, 2013.

KROEMER, G.; GALLUZZI, L.; BRENNER, C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. **Physiological Reviews,** Washington, v. 87, n. 1, p. 99-163, 2007.

LAZARIDIS, C.; DESANTIS, S. M.; SMIELEWSKI, P.; MENON, D. K.; HUTCHINSON, P.; PICKARD, J. D.; CZOSNYKA, M. Patient-specific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. **Journal of neurosurgery**, Chicago, v. 120, n. 4, p. 893–900, 2014.

LEMAIRE J.J.; KHALIL T.; CERVENANSKY F.; GINDRE G.; BOIRE J.Y.; BAZIN J.E.; IRTHUM B.; CHAZAL J. Slow pressure waves in the cranial enclosure. **Acta neurochirurgica**, Viena, v. 144, n. 3, p. 243-254, 2002.

LESCOT, T.; NACCACHE, L.; BONNET, M. P.; ABDENNOUR, L.; ROCIAT, P.; PUYBASSET, L. The relationship of intracranial pressure Lundberg waves to electroencephalograph fluctuations in patients with severe head trauma. **Acta neurochirurgica**, Viena, v. 147, n. 2, p. 125-129, 2005.

LUSSIER, B. L.; OLSON, D. M.; AIYAGARI, V. Automated pupillometry in neurocritical care: research and practice. Current neurology and neuroscience reports, Filadélfia, v. 19, n. 10, p. 1-11, 2019.

MA, V. Y.; CHAN, L.; CARRUTHERS, K. J. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. **Archives of physical medicine and rehabilitation,** Filadélfia, v. 95, n. 5, p. 986-995.e981, 2014.

MAAS, A. I.; HUKKELHOVEN, C. W.; MARSHALL, L. F.; STEYERBERG, E. W. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. **Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 57, n. 6, p. 1173-1182, 2005.

MAGALHÃES, A. L. G.; SOUZA, L. C. DE; FALEIRO, R. M.; TEIXEIRA, A. L.; MIRANDA, A. S. DE. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 15–22, 2017.

MAGISTRETTI, P. J.; PELLERIN, L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, Londres, v. 354, n. 1387, p. 1155-1163, 1999.

MAKARENKO, S.; GRIESDALE, D. E.; GOODERHAM, P.; SEKHON, M. S. Multimodal neuromonitoring for traumatic brain injury: A shift towards individualized therapy. **Journal of Clinical Neuroscience,** Melbourne, v. 26, n. p. 8-13, 2016.

MARHONG, J.; FAN, E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? **Respiratory care**, Filadélfia, v. 59, n. 10, p. 1597-1605, 2014.

MARMAROU, A.; SHULMAN, K.; ROSENDE, R. M. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 48, n. 3, p. 332-344, 1978.

MARMAROU, A.; ANDERSON, R. L.; WARD, J. D.; CHOI, S. C.; YOUNG, H. F.; EISENBERG, H. M.; FOULKES, M. A.; MARSHALL, L. F.; JANE, J. A. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 75, n. Supplement, p. S59-S66, 1991.

MARSHALL, L. F.; BARBA, D.; TOOLE, B. M.; BOWERS, S. A. The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension. **Journal of neurosurgery**, Chicago. v. 58, n. 4, p. 566-568, 1983.

MARSHALL, L. F.; GAUTILLE, T.; KLAUBER, M. R.; EISENBERG, H. M.; JANE, J. A.; LUERSSEN, T. G.; FOULKES, M. A. The outcome of severe closed head injury. Journal of Neurosurgery, v. 75, n. Supplement, p. S28-S36, 1991.

MARSHALL, L. F.; MARSHALL, S. B.; KLAUBER, M. R.; VAN BERKUM CLARK, M.; EISENBERG, H.; JANE, J. A.; LUERSSEN, T. G.; MARMAROU, A.; FOULKES, M. A. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **Journal of Neurotrauma,** Nova Iorque, v. 9, n. Suppl 1, p. S287-292, 1992.

MARSHALL, L. F.; SMITH, R. W.; SHAPIRO, H. M. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries: part I: the significance of intracranial pressure monitoring. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 50, n. 1, p. 20-25, 1979.

MARTINEZ-MANAS, R. M.; SANTAMARTA, D.; DE CAMPOS, J. M.; FERRER, E. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,** Londres, v. 69, n. 1, p. 82-86, 2000.

MARTINS, E.T.; LINHARES, M.N.; SOUSA, D.S.; SCHROEDER, H.K.; MEINERZ, J.; RIGO, L.A.; BERTOTTI, M.M.; GULLO, J.; HOHL, A.; DAL-PIZZOL, F.; WALZ, R. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariated analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, Baltimore, v. 67, n. 1, p. 85-90, 2009.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G. H. F.; CARDIM, D. A.; KIYUNA, L. A.; GOMIERO, L. A.; TANNUS, A. **New application's scenarios with minimally invasive and non-invasive methods to monitor the intracranial pressure.** São Paulo-SP: V Workshop CInAPCe, 2011.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G.; CARLOTTI, C.; DAMIANO, L.; SELUQUE, W.; COLLI, B.; TANAKA, K.; WANG, C.; NONAKA, K. The new ICP minimally invasive

method shows that the Monro–Kellie doctrine is not valid. *In:* **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV**. Viena, Springer, 2012. p. 117–120.

MCHUGH, G. S.; ENGEL, D. C.;BUTCHER, I.; STEYERBERG, E. W.;LU, J.; MUSHKUDIANI, N. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. **Journal of neurotrauma**, Nova Iorque, v. 24, n. 2, p. 287-293, 2007.

MCMILLAN, T.; WILSON, L.; PONSFORD, J.; LEVIN, H.; TEASDALE, G.; BOND, M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. **Nature Reviews Neurology,** Londres, v. 12, n. 8, p. 477-485, 2016.

MELO, J. R. T.; SILVA, R. A. D.; MOREIRA-JR, E. D. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 62, n. 3A, p. 711-715, 2004.

MENDELOW, A. D.; TEASDALE, G. M.; RUSSELL, T.; FLOOD, J.; PATTERSON, J.; MURRAY, G. D. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 63, n. 1, p. 43-48, 1985.

MENON D.K., SCHWAB K., WRIGHT D.W., MAAS A.I.; Position statement: definition of traumatic brain injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, Filadélfia, v. 91, n. 11, p. 1637-1640, 2010.

MICHAELI, D.; RAPPAPORT, Z. H. Tissue resonance analysis: a novel method for noninvasive monitoring of intracranial pressure**. Journal of neurosurgery**, Chicago, v. 96, n. 6, p. 1132-1137, 2002.

MILLER, J.; PEELER, D.; PATTISAPU, J.; PARENT, A. Supratentorial pressures: Part II: Intracerebral pulse waves. **Neurological Research**, Nova Iorque, v. 9, n. 3, p. 198–201, 1987.

MUNAKOMI, S.; BHATTARAI, B.; SRINIVAS, B.; CHERIAN, I. Role of computed tomography scores and findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: A reappraisal in a major tertiary care hospital in Nepal. **Surgical neurology international**, Pittsford, v. 7, 2016.

MUNIVENKATAPPA, A.; AGRAWAL, A.; SHUKLA, D. P.; KUMARASWAMY, D.; DEVI, B. I. Traumatic brain injury: Does gender influence outcomes? **International journal of critical illness and injury science**, Mumbai, v. 6, n. 2, p. 70, 2016.

MOHAMMADIFARD, M.; GHAEMI, K.; HANIF, H.; SHARIFZADEH, G.; HAGHPARAST, M. Marshall and Rotterdam Computed Tomography scores in predicting early deaths after brain trauma. **European journal of translational myology**, Padova, v. 28, n. 3, 2018.

MOORE, L.; LAVOIE, A.; CAMDEN, S.; LE SAGE, N.; SAMPALIS, J. S.; BERGERON, E.; ABDOUS, B. Statistical validation of the Glasgow Coma Score. **Journal of Trauma,** Baltimore, v. 60, n. 6, p. 1238-1243; discussion 1243-1234, 2006.

MORGALLA, M. H.; DIETZ, K.; DEININGER, M.; GROTE, E. H. The problem of long-term ICP drift assessment: improvement by use of the ICP drift index. **Acta Neurochirurgica (Wien),** Viena, v. 144, n. 1, p. 57-60; discussion 60-51, 2002.

MORGANTI-KOSSMANN, M. C.; RANCAN, M.; STAHEL, P. F.; KOSSMANN, T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. **Current Opinion in Critical Care,** Filadélfia, v. 8, n. 2, p. 101-105, 2002.

NAG, D. S.; SAHU, S.; SWAIN, A.; KANT, S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. **World Journal of Clinical Cases,** Hong Kong, v. 7, n. 13, p. 1535-1553, 2019.

NARAYAN, V.; MOHAMMED, N.; SAVARDEKAR, A. R.; PATRA, D. P.; NOTARIANNI, C.; NANDA, A. Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring for Severe Traumatic Brain Injury in Children: A Concise Update on Current Methods. **World Neurosurgery,** Nova Iorque, v. 114, n. p. 293-300, 2018.

NUCCI, C. G.; DE BONIS, P.; MANGIOLA, A.; SANTINI, P.; SCIANDRONE, M.; RISI, A.; ANILE, C. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta neurochirurgica**, Viena, v. 158, n. 3, p. 581-588, 2016.

OERTEL, M.; BOSCARDIN, W. J.; OBRIST, W. D.; GLENN, T. C.; MCARTHUR, D. L.; GRAVORI, T.; LEE, J. H.; MARTIN, N. A. Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 103, n. 5, p. 812-824, 2005.

OPPENHEIM A. V.; SCHAFER, R. W.; BUCK J. R. 1999. **Discrete-time signal processing** 2nd ed. Bergen: Prentice-Hall, Inc, 1999.

PARAGUASSU, G.; KHILNANI, M.; RABELO; N. N., COBOS; L. D. O.; FRIGIERI, G. Case Report: Untreatable Headache in a Child With Ventriculoperitoneal Shunt Managed by Use of New Non-invasive Intracranial Pressure Waveform. **Frontiers in Neuroscience**, Lausana, v. 15, p. 48, 2021.

PARK, Y.-G.; WOO, H.-J.; KIM, E.; PARK, J. Accuracy and safety of bedside external ventricular drain placement at two different cranial sites: Kocher's point versus forehead. **Journal of Korean Neurosurgical Society,** Seul, v. 50, n. 4, p. 317-321, 2011.

PATEL, H. C.; MENON, D. K.; TEBBS, S.; HAWKER, R.; HUTCHINSON, P. J.; KIRKPATRICK, P. J. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. **Intensive Care Medicine,** Berlim, v. 28, n. 5, p. 547-553, 2002.

PIPER, I.; BARNES, A.; SMITH, D.; DUNN, L. The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. **Neurosurgery,** Baltimore, v. 49, n. 5, p. 1158-1164; discussion 1164-1155, 2001.

PITLYK, Paul J.; PIANTANIDA, Thomas P.; PLOEGER, Dale W. Noninvasive intracranial pressure monitoring. **Neurosurgery,** Baltimore, v. 17, n. 4, p. 581-584, 1985.

PODOLSKY-GONDIM, G. G.; FURLANETTI, L. L.; VIANA, D. C.; BALLESTERO, M. F. M.; DE OLIVEIRA, R. S. The role of coagulopathy on clinical outcome following traumatic brain injury in children: analysis of 66 consecutive cases in a single center institution. **Child's Nervous System**, Berlim, v. 34, n. 12, p. 2455–2461, 2018.

RAGHUPATHI, R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. **Brain pathology,** Zurique, v. 14, n. 2, p. 215-222, 2004.

RAJ, R.; BENDEL, S.; REINIKAINEN, M.; KIVISAARI, R.; SIIRONEN, J.; LÅNG, M.; SKRIFVARS, M. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. **Critical Care**, Fulerton, v. 17, n. 4, p. 1–10, 2013.

RANGEL-CASTILLA, L.; GOPINATH, S.; ROBERTSON, C. S. Management of intracranial hypertension. **Neurologic Clinics,** Filadélfia, v. 26, n. 2, p. 521-541, x, 2008.

RIVERA LARA, L.; PUTTGEN, H. A. Multimodality Monitoring in the Neurocritical Care Unit. **Continuum (Minneap Minn),** Mineapolis, v. 24, n. 6, p. 1776-1788, 2018.

ROBBA, C.; BACIGALUPPI, S.; CARDIM, D.; DONNELLY, J.; BERTUCCIO, A.; CZOSNYKA, M. Non-invasive assessment of intracranial pressure. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhague, v. 134, n. 1, p. 4-21, 2016.

RONNING, P.; HELSETH, E.; SKAGA, N. O.; STAVEM, K.; LANGMOEN, I. A. The effect of ICP monitoring in severe traumatic brain injury: a propensity score-weighted and adjusted regression approach. **Journal of Neurosurgery,** Chicago, v. 131, n. 6, p. 1896-1904, 2018.

ROSE, J. C.; MAYER, S.A. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. **Neurocritical care,** Totowav. 1, n. 3, p. 287-299, 2004

ROVLIAS, A.; KOTSOU, S. The Influence of Hyperglycemia on Neurological Outcome in Patients with Severe Head Injury. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 46, n. 2, p. 335–342, 2000.

RUSNAK, M. Traumatic brain injury: Giving voice to a silent epidemic. **Nature Reviews Neurology,** Londres, v. 9, n. 4, p. 186-187, 2013.

SCHREIBER, M. A.; AOKI, N.; SCOTT, B. G.; BECK, J. R. Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. **Archives of Surgery,** Chicago, v. 137, n. 3, p. 285-290, 2002.

SAHUQUILLO, J.; VILALTA, A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. **Current pharmaceutical design**, Sharjah, v. 13, n. 22, p. 2310-2322, 2007.

SANTOS, M. E.; AGRELA, N. Traumatic brain injury in Portugal: progress in incidence and mortality. **Brain injury**, Londres, v. 33, n. 12, p. 1552-1555, 2019.

SHI, J.; DONG, B.; MAO, Y.,;GUAN, W.; CAO, J.; ZHU, R.; WANG, S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. **Oncotarget**, Albany, v. 7, n. 43, p. 71052–71061, 2016.

SHTAYA, A.; ROACH, J.; SADEK, A. R.; GAASTRA, B.; HEMPENSTALL, J.; BULTERS, D. Image guidance and improved accuracy of external ventricular drain tip position particularly in patients with small ventricles. **Journal of neurosurgery**, Charlottesville, v. 130, n. 4, p. 1268-1273, 2018.

SILVER, J. M.; MCALLISTER, T. W.; ARCINIEGAS, S. C. (ed.). **Textbook of traumatic brain injury**. Washington: American Psychiatric Pub, 2018. 958p.

SORRENTINO, E.; DIEDLER, J.; KASPROWICZ, M.; BUDOHOSKI, K. P.; HAUBRICH, C.; SMIELEWSKI, P.; OUTTRIM, J. G.; MANKTELOW, A.; HUTCHINSON, P. J.; PICKARD, J. D.; MENON, D. K.; CZOSNYKA, M. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. **Neurocritical Care**, Totowa, v, 16, n. 2, p. 258-266, 2012.

STOLMEIJER, R.; BOUMA, H. R.; ZIJLSTRA, J. G.; DROST-DE KLERCK, A. M.; TER MAATEN, J. C.; LIGTENBERG, J. J. M. A systematic review of the effects of hyperoxia in acutely ill patients: should we aim for less? **BioMed Research International**, Nova Iorque, v. 2018, 2018.

THEADOM A.; FEIGIN V.; REITH F. C. M.; MAAS A. I. R. Epidemiology of traumatic brain injury. *In:* WINN, H. R.; YOUMANS, J. R. (ed.) **Youmans & Winn neurological surgery**. Filadélfia: Elsevier/Saunders, 2017, cap. 336. p. 2748-2754.

THELIN, E. P.; NELSON, D. W., VEHVILÄINEN, J.; NYSTRÖM, H.; KIVISAARI, R.; SIIRONEN, J.; SVENSSON, M.; SKRIFVARS, M. B.; BELLANDER, B. M.; RAJ, R. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: an observational, multicenter study. **Public Library of Science medicine,** São Francisco**,** v. 14, n. 8, p. e1002368, 2017.

SAMUEL, M.; BURGE, D. M.; MARCHBANKS, R. J. Tympanic membrane displacement testing in regular assessment of intracranial pressure in eight children with shunted hydrocephalus. **Journal of neurosurgery**, Chicago, v. 88, n. 6, p. 983-995, 1998.

SPECK, V.; STAYKOV, D.; HUTTNER, H. B.; SAUER, R.; SCHWAB, S.; BARDUTZKY, J. Lumbar catheter for monitoring of intracranial pressure in patients with post-hemorrhagic communicating hydrocephalus. **Neurocritical care**, Totowa, v. 14, n. 2, p. 208-215, 2011.

STEIN, D. M.; HU, P. F.; BRENNER, M.; SHETH, K. N.; LIU, K.-H.; XIONG, W.; AARABI, B.; SCALEA, T. M. Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, Baltimore, v. 71, n. 2, p. 364-374, 2011.

SUBCOMMITTEE, A.; TCHORZ, K. M.; GROUP, I. A. W. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. **The journal of trauma and acute care surgery,** Hagerstown, v. 74, n. 5, p. 1363, 2013.

TASNEEM, N.; SAMANIEGO, E. A.; PIEPER, C.; LEIRA, E. C.; ADAMS, H. P.; HASAN, D.; ORTEGA-GUTIERREZ, S. Brain Multimodality Monitoring: A New Tool in

Neurocritical Care of Comatose Patients. **Critical care research and practice,** Cairo, v. 2017, n. 2017, p. 6097265-6097265, 2017.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet,** Londres, v. 2, n. 7872, p. 81-84, 1974.

TEASDALE, G.; MAAS, A.; LECKY, F.; MANLEY, G.; STOCCHETTI, N.; MURRAY, G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. **The Lancet Neurology,** Londres, v. 13, n. 8, p. 844-854, 2014.

TENENBAUM, J. B.; DE SILVA, V.; LANGFORD, J. C. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. **Science**, Nova Iorque, v. 290, n. 5500, p. 2319–2323, 2000.

TISDALL, M.; SMITH, M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. **British journal of anaesthesia,** Londres, v. 99, n. 1, p. 61-67, 2007.

THOMPSON, H. J.; PINTO-MARTIN, J.; BULLOCK, M. R. Neurogenic fever after traumatic brain injury: an epidemiological study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, Londres, v. 74, n. 5, p. 614-619, 2003.

VELLA, M. A.; CRANDALL, M. L.; PATEL, M. B. Acute Management of Traumatic Brain Injury. **The Surgical clinics of North America,** Filadélfia, v. 97, n. 5, p. 1015-1030, 2017.

VIDYASAGAR, D.; RAJU, T. N. A simple noninvasive technique of measuring intracranial pressure in the newborn. **Pediatrics**, Springfield, v. 59, n. 6, p. 957-961, 1977.

VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana**. 2010. Tese (Doutorado em Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

VILELA, G. H. F.; CABELLA, B.; MASCARENHAS, S.; CZOSNYKA, M.; SMIELEWSKI, P.; DIAS, C.; CARDIM, D. A.; MASCARENHAS, Y. M.; WANG, C. C.; ANDRADE, R. Validation of a new minimally invasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. *In*: **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV**, Viena, Springer, 2016. p. 97–100.

XU, F.; LIU, P.; PASCUAL, J M.; XIAO, G.; LU, H. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Nova Iorque, v. 32, n. 10, p. 1909-1918, 2012.

XU, W.; GERETY, P.; ALEMAN, T.; SWANSON, J.; TAYLOR, J. Noninvasive methods of detecting increased intracranial pressure. **Child's nervous system**, Berlim, v. 32, n. 8, p. 1371-1386, 2016.

WAKERLEY, B. R.; KUSUMA, Y.; YEO, L. L.; LIANG, S., KUMAR K.; SHARMA, A. K.; SHARMA, V. K. Usefulness of Transcranial Doppler-Derived Cerebral Hemodynamic Parameters in the Noninvasive Assessment of Intracranial Pressure. **Journal of Neuroimaging**, Boston, v. 25, n. 1, p. 111-116, 2015.

WILSON, M. H. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Nova Iorque, v. 36, n. 8, p. 1338-1350, 2016.

WU, J.; HE, W.; CHEN, W. M.; ZHU, L. Research on simulation and experiment of noninvasive intracranial pressure monitoring based on acoustoelasticity effects. **Medical Devices (Auckland, NZ)**, Auckland, v. 6, p. 123, 2013.

YI, J. H.; HAZELL, A. S. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. **Neurochemistry International**, Oxford, v. 48, n. 5, p. 394-403, 2006.

ZALOSHNJA, E.; MILLER, T.; LANGLOIS, J. A.; SELASSIE, A. W. Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States, 2005. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, Gaithersburg, v. 23, n. 6, p. 394-400, 2008.

ZHANG, Z.; GUO, Q.; WANG, E. Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence. **Current opinion in anaesthesiology**, Filadélfia, v. 32, n. 5, p. 568–573, 2019.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) senhor (a), gostaria de convidar_____, sob a responsabilidade legal de _____, RG: _____, grau de parentesco: _____, para participar de uma pesquisa sobre "***Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave***". Esta pesquisa está sendo realizada por uma equipe de pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara-SP, Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – (UE/HCRP -USP), e tem como objetivo comparar a pressão cerebral (intracraniana) obtida de maneira convencional (com uso de sensores invasivos, implantados cirurgicamente) com o método novo e não invasivo e, futuramente, tomar medidas para ajudar a reconhecer o aumento da pressão dentro do cérebro e melhorar seu tratamento. Ajudaria também a desenvolver um sistema novo para avaliar a pressão cerebral com custos muito menores que os equipamentos disponíveis no mercado. Os resultados desta pesquisa poderão contribuir com o conhecimento da hipertensão intracraniana (aumento da pressão no cérebro) e, consequentemente, para a melhoria na condução e no tratamento dos pacientes portadores desta doença.

O traumatismo cranioencefálico ocorre quando há impacto direto da cabeça ou mesmo do cérebro contra os ossos da caixa craniana. É uma doença grave que pode gerar morte ou sequelas graves. O tratamento se baseia, na maioria dos casos, na normalização da pressão cerebral, por meio de medicações e cirurgia, melhorando as chances de vida e diminuindo os riscos de sequelas. Atualmente, o acompanhamento da pressão cerebral é realizado por um sensor instalado cirurgicamente dentro do cérebro. Buscando uma maneira de medir a pressão cerebral com o mínimo de prejuízo para o paciente, a empresa Braincare desenvolveu um sistema de monitorização em que um pequeno aparelho de aproximadamente 5x3cm, com componentes de metal e plástico, será colocado em cima da pele da cabeça do paciente vítima de traumatismo e fixado com uma faixa sem causar qualquer dor ou desconforto. As informações obtidas serão registradas em um computador e comparadas com os valores obtidos de maneira convencional.

Sua participação consistirá em autorizar a instalação deste dispositivo em seu familiar; é indolor e não apresenta riscos de sangramento, infecção, choques elétricos, nem haverá necessidade de retirar o cabelo ou alteração estética. Apesar de mínimos, os riscos envolvendo a instalação do dispositivo estão relacionados à possibilidade de ferir a pele da cabeça onde ele está apoiado; para diminuir ou minimizar esse risco, será realizada a troca do local a cada duas horas. Se, mesmo assim, houver ferimento, o sensor será retirado imediatamente e a pele tratada. E, caso ocorram danos relacionados à participação no estudo, há possibilidade de indenização, conforme as leis vigentes no país. A instalação desse dispositivo acontecerá ao mesmo tempo em que os sensores convencionais estiverem em atividade. Assim, não influenciará no tratamento oferecido ao paciente com traumatismo cranioencefálico grave. O dispositivo não invasivo ficará instalado durante todo o período em que o paciente estiver sendo monitorado, caso não ocorra nenhum problema.

As informações obtidas são sigilosas, confidenciais, e só serão utilizadas para fins de pesquisa, garantindo o anonimato de seu familiar e a privacidade na apresentação ou na divulgação dos resultados em revistas e eventos científicos. Esta pesquisa é financiada pela empresa Braincare de São Carlos. Dessa maneira, não haverá nenhum custo para você ou sua família, nem serão realizadas compensações financeiras ou ressarcimentos, sendo a participação de seu familiar neste estudo absolutamente livre e voluntária.

Destacamos ainda que os resultados desta pesquisa não trarão benefícios diretos para seu familiar neste momento, mas que sua participação será extremamente importante para avaliarmos a aplicabilidade de um novo método não invasivo de monitorização da pressão cerebral, o que pode, no futuro, auxiliar na prestação de uma melhor assistência para os pacientes que sofram com a mesma doença. Se o(a) senhor(a) concordar em participar, por favor, assine duas vias deste documento, que se chama “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, após ter a oportunidade de tirar suas dúvidas comigo. O(a) senhor(a) receberá uma via deste Termo assinada pelos pesquisadores. Se tiver alguma dúvida, pode entrar em contato conosco por meio do endereço ou do telefone abaixo. Poderá, ainda, interromper o estudo em qualquer fase, assim que quiserem, sem nenhum problema ou prejuízo no tratamento.

A presente pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), pois respeita as questões éticas necessárias para sua realização. O Comitê de Ética em Pesquisa também tem por finalidade proteger as pessoas que participam de pesquisas e preservar seus direitos. Assim, se for necessário, entre em contato com esse Comitê de Ética em Pesquisa para obter maiores informações pelo telefone (16) 3602 2228, das 8h às 17h, de segunda a sexta-feira. Caso queira falar conosco, você poderá nos encontrar no Brasil pelo telefone +55 (16) 34729291 ou +55 (16) 992392277 ou nos procurar na Santa Casa de Araraquara-SP, na Avenida José Bonifácio, 794 - Centro, Araraquara - SP, CEP 14801-150; e-mail ballestero@gmail.com e Unidade de Emergência- HCFMRP-USP na Rua Bernardino de Campos, 1000 - Centro, Ribeirão Preto - SP, 14015-130 (procurar Dr. Ricardo de Oliveira ou Dr. Matheus Ballestero)

_____, ___ de _____ de 20___.

_____

Assinatura do responsável

Telefone:

APÊNDICE B – QUADROS DE CARTACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NO ESTUDO

Código	Local	Sexo	Idade	Mecanismo de trauma	Localização do cateter de PIC	Pupilas	Escala Marshall	Escala Rotterdam
P0	HSCMA	Masculino	35,9	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	2	3
P2	HSCMA	Masculino	61,1	Queda	Intraparenquimatoso	Mióticas bilateralmente	2	4
P3	HSCMA	Masculino	34,3	Automobilístico	Intraventricular	Mióticas bilateralmente	2	3
P4	HCFMRP	Masculino	33,1	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Mióticas bilateralmente	2	3
P5	HCFMRP	Masculino	40,4	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Mióticas bilateralmente	2	2
P7	HCFMRP	Masculino	68,3	Automobilístico	Intraventricular	Mióticas bilateralmente	2	2
P8	HCFMRP	Masculino	39,1	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	2	3
P10	HCFMRP	Masculino	47,0	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Direita Midriática	2	3
P11	HCFMRP	Masculino	16,4	Queda	Intraventricular	Direita Midriática	3	4
P12	HCFMRP	Masculino	23,0	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	1	1
P13	HCFMRP	Masculino	36,7	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	1	2
P14	HCFMRP	Masculino	47,5	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Mióticas bilateralmente	2	2
P15	HCFMRP	Masculino	35,0	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	1	1
P16	HCFMRP	Masculino	25,1	Queda	Intraparenquimatoso	Mióticas bilateralmente	2	2
P17	HCFMRP	Masculino	53,8	Outros	Intraparenquimatoso	Esquerda Midriática	2	3
P18	HCFMRP	Feminino	32,3	Automobilístico	Intraventricular	Esquerda Midriática	5	4
P19	HCFMRP	Masculino	32,0	Automobilístico	Intraventricular	Mióticas bilateralmente	2	2
P20	CHUSJ	Masculino	70,9	Queda	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	4	1
P22	CHUSJ	Masculino	47,1	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	2	3
P23	CHUSJ	Masculino	59,2	Queda	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	6	2
P24	CHUSJ	Masculino	70,3	Automobilístico	Intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	2	1
P25	CHUSJ	Masculino	74,3	Outros	intraparenquimatoso	Iso e Fotorreagentes	2	2

Código	ECG Inicial	PO2 Inicial (mmHg)	PCO2 Inicial (mmHg)	EPG alta	EPG 1 mês	EPG 3 meses	EPG 6 meses	EPG 6 meses – projetada
P0	7	100,2	41	2	2	3	3	3
P2	3	141,1	34,6	1	1	1	1	1
P3	3	168,8	41,8	1	1	1	1	1
P4	8	369	45	3	4	5	5	5
P5	7	45	47	3	3	5	5	5
P7	5	220	49	1	1	1	1	1
P8	5	123	51	2	2	2	3	3
P10	3	149	48	3	3	3	4	4
P11	8	83,2	54,8	3	4	4	*	4
P12	8	30,8	49,6	3	4	5	*	5
P13	6	369,5	37,4	4	4	5	*	5
P14	6	136,2	29	3	3	4	*	4
P15	8	191,7	33,3	3	3	4	*	4
P16	7	106,8	43,6	4	4	*	*	4
P17	6	107,4	50,6	3	3	*	*	3
P18	6	99	34	2	2	2	1	1
P19	3	26,1	53,5	3	3	*	*	3
P20	8	76	40	-	-	3	-	3
P22	6	310	43	-	-	1	1	1
P23	3	72	41	-	-	4	-	4
P24	3	110	32	-	-	3	-	3
P25	3	118	37	-	-	1	1	1

ANEXO A – DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE VÍNCULO

Braincare

BRAINCARE DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA S/A.

DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE VÍNCULO EMPRESARIAL E COMERCIAL

Declaro para os devidos fins que a empresa Braincare não possui relações de interesse comercial ou empresarial com os pesquisadores: Matheus Fernando Manzolli Ballestero e Ricardo Santos de Oliveira.

Gustavo Henrique Frigieri Vilela
CPF: 273.215.968-37
Diretor Científico
Braincare Desenvolvimento e
Inovação Tecnológica S.A.

Sem mais,

São Carlos, 29 de maio de 2017

Braincare Desenvolvimento e Inovação Tecnológica S/A.
R. Cid Silva César, 600 - Jardim Santa Felicia, São Carlos – SP. CEP: 13562-400
Site: www.braincare.com.br - Tel: 16 3501-4020 - Email: contact@braincare.com.br

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HCFMRP-USP

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave

Pesquisador: Matheus Fernando Manzolli Ballestero

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74323317.7.1001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: BRAINCARE DESENVOLVIMENTO E INOVACAO TECNOLOGICA S.A.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.994.848

Apresentação do Projeto:

Trata-se de EMENDA ao projeto de pesquisa conforme carta datada de 20 de março de 2020.

Resumo:

A lesão cerebral decorrente de traumatismo cranioencefálico ocorre, não somente no momento da instalação do evento ou do trauma propriamente dito, mas também durante as primeiras horas e dias subsequentes, devido a insultos secundários. O objetivo da neuromonitorização é permitir o acesso a informações em tempo real, estabelecendo critérios para manutenção da perfusão e da homeostase cerebrais, evitando lesões

secundárias. Tais medidas são importantes para a recuperação cerebral, decorrente da neuroplasticidade. Muitos indivíduos com traumatismo cranioencefálico grave têm indicação para monitorizar a pressão intracraniana para evitar lesões secundárias relacionadas a hipertensão intracraniana e baixa perfusão cerebral. Apesar do uso do valor absoluto da pressão intracraniana ser utilizado há décadas na prática clínica, alguns parâmetros da curva de pressão intracraniana são subutilizados, como a relação de P2/P1 e a curva de inclinação de P1. Os métodos atuais de monitorização da pressão intracraniana utilizam transdutores invasivos e portanto, podem ser passíveis de complicações como infecção e hemorragia intracraniana, além de apresentarem custos elevados. O objetivo deste projeto é comparar a monitorização da pressão intracraniana em

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, obtidos de forma invasiva com os registrados em sensores não invasivos. Para tanto, serão avaliados prospectivamente 20 pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico grave, maiores de 14 anos. As informações obtidas durante a monitorização, bem como os padrões de comportamento da curva de pressão intracraniana e parâmetros da curva de pressão intracraniana serão analisados e relacionados com possível diagnóstico de hipertensão intracraniana.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a aplicabilidade do método não invasivo para aferição da pressão intracraniana em pacientes internados sob cuidados intensivos, vítimas de TCE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não modificado com a emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

O projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em indivíduos acometidos por traumatismo cranioencefálico grave" é desenvolvido pelo Departamento de Cirurgia e Anatomia como tese de doutoramento do pesquisador Matheus Fernando Manzolli Ballestero (no USP 3748389), orientado pelo Dr. Ricardo Santos de Oliveira e aprovado pelo CEP (CAAE: 74323317.7.1001.5440). Embora o projeto seja coordenado pelo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), os dados estavam sendo coletados na cidade de Araraquara desde 2018. Infelizmente, após 2 anos não obtivemos dados suficientes pela dificuldade na monitorização da pressão intracraniana invasiva na Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. No entanto, esse procedimento é realizado rotineiramente na Unidade de Emergência com mais de 30 procedimentos ao ano, podendo contribuir positivamente para o banco de dados dos pesquisadores. O projeto em questão quer avaliar o comportamento da onda de pressão intracraniana e seu número absoluto, obtidos de forma invasiva (rotineiramente); com a onda de pressão intracraniana obtida de maneira não invasiva (nova tecnologia). Obtendo, dessa maneira, dados que possam predizer de forma não invasiva a presença de hipertensão intracraniana. O dispositivo não invasivo consiste em um sensor que será posicionado sobre o couro cabeludo, de maneira inócua e sem lesá-lo, trazendo riscos mínimos aos pacientes e não interferindo na rotina do tratamento já padronizada e não
necessitando de assistência de outros funcionários. O estudo poderá trazer como benefício o desenvolvimento de uma tecnologia nacional, de baixo custo e reutilizável para a monitoração da

pressão intracraniana. Solicito anuência dessa Unidade de Pesquisa para realizar a coleta de dados em 15 paciente no período de 2020 e 2021 na Unidade de Emergência do HCFMRP, conforme projeto de pesquisa já autorizado pelo CEP do HCFMRP e aprovado pelo Centro de Estudos de Emergência em Saúde da U.E.-HCFMRP.-USP. A JUSTIFICATIVA de tal EMENTA se deve ao fato desse projeto de pesquisa necessitar recrutar mais pacientes para o estudo em questão para alcançar o poder estatístico esperado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos da emenda foram devidamente apresentados ao CEP:

- Parecer_CEES_UE.pdf;
- CRONOGRAMA_DE_ATIVIDADES_versao_2.pdf
- Projeto_versao_2.pdf;
- CARTA_EMENTA.pdf;
- tcle_versao_2.pdf.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP analisou e aprovou a EMENDA bem como o projeto de pesquisa VERSÃO 2 – 25/03/2020 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 - 25/03/2020.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1525473_E1.pdf	26/03/2020 13:35:43		Aceito
Outros	Parecer_CEES_UE.pdf	26/03/2020 13:34:13	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DE_ATIVIDADES_versao_2.pdf	26/03/2020 13:32:21	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao_2.pdf	26/03/2020 13:30:28	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Outros	CARTA_EMENTA.pdf	26/03/2020 13:28:04	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_versao_2.pdf	26/03/2020 13:23:32	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	25/03/2020 12:01:48	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	solicitacao_UEHC.pdf	25/03/2020 11:54:36	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Outros	Relatorio_parcial_marco_2020.pdf	25/03/2020 11:43:13	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Parecer Anterior	APROVACAOCEP.pdf	25/03/2020 11:41:13	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Outros	DECLARACAOMULTICENTRICO.pdf	25/03/2020 11:38:57	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Outros	CartadedispensaMatheusBallestero.pdf	23/08/2017 17:25:43	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaopesquisador.pdf	23/08/2017 15:30:18	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Declaração do Patrocinador	Financiamentobraincare.pdf	21/08/2017 16:22:15	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoararaquara.pdf	21/08/2017 16:17:34	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito
Folha de Rosto	UPC.pdf	21/08/2017 15:59:08	Matheus Fernando Manzolli Ballestero	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 28 de Abril de 2020

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS EM ARARAQUARA/SP

Ilmo Dr. Fernando Luiz Platzer Amaral
Diretor Clínico da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara

Venho por meio desta solicitar a autorização para a realização da coleta de dados da pesquisa intitulada "Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em paciente vítimas de traumatismo craniano grave" sob a minha responsabilidade e incluído em projeto multicêntrico em parceira com a Universidade de São Paulo e Universidade Federal de São Carlos.

O trabalho tem como objetivo: Comparar a pressão intracraniana obtida de maneira invasiva com os dados advento de um dispositivo não invasivo, em adultos acometidos por traumatismo craniano grave.

O hospital não terá nenhum ônus financeiro e os dispositivos a serem utilizados serão financiados pela pesquisa.

Informo que o referido projeto será submetido à avaliação ética junto ao Comitê de Ética em Pesquisa, e me comprometo a encaminhar a vossa senhoria uma cópia do parecer ético após a sua emissão.

Desde já, coloco-me à disposição para esclarecimentos de qualquer dúvida que possa surgir.

Antecipadamente agradeço à colaboração.

Me. Matheus Fernando Manzolli Ballestero
Pesquisador responsável

Para Preenchimento da Instituição Co-participante

"Declaro quer após ler e concordar com o parecer ético que será emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Deferido (X)

Indeferido ( )

Assinatura _____ Data: 03/03/17.

ISCM - Araraquara/SP
Dr. Fernando Luiz Platzer do Amaral
3º Vice Diretor Clínico
CRM 103.699

Carimbo: _____.

ISCM - Araraquara / SP
Recebi: 06/03/2017
Luciana dos Santos
Secretária
às 11:09h

ANEXO D – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS - CHUSJ

Prezada Dra: Celeste Dias

Venho por meio desta solicitar a autorização para a realização da coleta de dados da pesquisa intitulada "Avaliação não invasiva da pressão intracraniana em pacientes vítimas de traumatismo craniano grave" sob a minha responsabilidade e incluído em projeto multicêntrico em parceria com a Universidade de São Paulo.

O trabalho tem como objetivo: Comparar a pressão intracraniana obtida de maneira invasiva com os dados adventos de um dispositivo não invasivo, em adultos acometidos por traumatismo craniano grave.

O Hospital não terá nenhum ônus financeiro e os dispositivos a serem utilizados serão financiados pela pesquisa.

Informo que o referido projeto será submetido à avaliação ética junto ao Comitê de Ética em Pesquisa, e me comprometo a encaminhar a vossa senhoria uma cópia do parecer ético após a sua emissão.

Desde já, coloco-me à disposição para esclarecimentos de qualquer dúvida que possa surgir.

Antecipadamente agradeço a colaboração.

Dr. Matheus Fernando Manzolli Ballestero

(Pesquisador responsável)

Para preenchimento da Instituição Co-participante

"Declaro que após ler e concordar com o parecer ético que será emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar".

Deferido (X)

Indeferido ( )

Assinatura: _____ Data: 16 / 07 / 2018

Carimbo: _____

Maria Celeste Dias
CUIDADOS INTENSIVOS
30881

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - CHUSJ

106-17

Unidade de Investigação

Tomei conhecimento. Nada a opor.

20 de Abril de 2017

A Coordenadora da Unidade de Investigação

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO REUNIÃO DE 03 MAI 2017

Presidente do Conselho de Administração

Dr. Antônio Oliveira e Silva

Diretor Clínico | Enfermeira Diretora | Vogal Executivo | Vogal Executivo

Aprovado. Ao CA.

DIRECÇÃO CLÍNICA

21/4/17

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração do
Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: CELESTE DIAS

Título do projecto de investigação: Monitorização Comparativa da Pressão Intracraniana com Sensor Minimamente Invasivo, Não Invasivo e Invasivo Intraparenquimatoso

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de MEDICINA INTENSIVA do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 8 / MARÇO / 2017

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Celeste Dias

Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de S. João – EPE
Modelo CES 01

Comissão de Ética para a Saúde do C.H.S.João e da FMUP

Parecer

Título do Projecto: Monitorização comparativa da pressão intracraniana (PIC) com sensor minimamente invasivo, sensor não invasivo e sensor invasivo intraparenquimatoso

Nome do Investigador Principal: Profª Celeste Dias

Promotor do Estudo: Braincare

Serviço onde decorrerá o Estudo: Serviços de Medicina Intensiva e de Neurocirurgia do Centro Hospitalar de S. João

Objectivo e Pertinência do Estudo: O objectivo principal deste projecto de investigação é comparar a monitorização da pressão intracraniana com sensores de diferente invasividade: não invasivo, minimamente invasivo e invasivo intraparenquimatoso clássico, em doentes com lesão cerebral severa.

Estes novos sensores carregam um potencial benefício clínico e um menor risco na monitorização fundamental da PIC em doentes com esta patologia.

Os doentes a envolver no estudo:

1. Serão tratados de acordo com a prática habitual do Serviço
2. Serão intervencionados de acordo com a melhor estratégia terapêutica definida pela equipa clínica (uma escolha independente, livre de conflito de interesses) e não previamente fixada por um protocolo
3. Serão monitorizados com os três tipos de sensor, o que permitirá avaliar a fidedignidade da respectiva monitorização sem qualquer risco acrescido para o doente
4. Não serão submetidos a qualquer procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação para além da rotina habitual.

Está assim garantida a dissociação da decisão de utilização do Dispositivo Médico da decisão de inclusão no estudo, bem como a indução prescritiva acautelada.

Os sensores serão disponibilizados gratuitamente pelo Promotor.

A legitimação ética desta investigação, que admitirá doentes sem capacidade do exercício de autonomia, radica na ponderação benefício-risco favorável à sua realização, num enquadramento diagnóstico não reprodutível em doentes similares e capazes deste exercício.

O Senhor Director de Serviço deu a sai anuência à realização deste projecto de investigação.

Benefício/risco: NA

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: Será solicitado consentimento informado, esclarecido e livre aos familiares dos doentes. Dado o enquadramento clínico dos doentes (em coma induzido) e a impossibilidade de realizar esta investigação em doentes capazes do exercício de autonomia em situação clínica equiparável, é eticamente aceitável esta proposta de consentimento.

Confidencialidade dos dados: Os dados a tratar não incluirão a identificação dos participantes envolvidos, dada a codificação alfanumérica prevista.

Elo de ligação: NA

Indemnização por danos: NA

Continuação do tratamento: NA

Propriedade dos dados: Os dados serão propriedade do Promotor, e está prevista a divulgação dos resultados a alcançar.

***Curriculum* do investigador**: Adequado ao perfil da investigação.
Data previsível da conclusão do estudo: 2017

Conclusão: Considerados os objectivos do estudo e a metodologia que lhe está prevista, proponho um parecer favorável à sua realização.

Porto e C.H.S.João, 2017-03-23

O relator

CES

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

7. **SEGURO**

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☐

NÃO APLICÁVEL ☑

8. **TERMO DE RESPONSABILIDADE**

Eu, Celeste Dias,

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 10 / Março / 2017

Celeste P. Dias Ferreira

O Investigador Principal

	PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO
emitido na reunião plenária da CES de ___/___/___	A Comissão de Ética para a Saúde APROVA por unanimidade o parecer do Relator, pelo que nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.