

**MARCELO DE LIMA OLIVEIRA**

**Efeitos da indução e tratamento da hipertensão  
intracraniana na autorregulação encefálica em  
modelo experimental**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu

Coorientadora: Dra. Angela Salomão Macedo  
Salinet

**SÃO PAULO  
2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

De-Lima-Oliveira, Marcelo

Efeitos da indução e tratamento da hipertensão intracraniana na autorregulação encefálica em um modelo experimental / Marcelo De-Lima-Oliveira. -- São Paulo, 2020.

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

Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng Shu.

Coorientadora: Angela Salomão Macedo Salinet.

Descritores: 1.Autorregulação cerebrovascular  
2.Hipertensão intracraniana 3.Tratamento da hipertensão intracraniana 4.Doppler transcraniano  
5.Fluxo sanguíneo cerebral

USP/FM/DBD-332/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

*A Deus, por guiar os passos da minha vida.*

*Ao meu pai, por me ensinar o significado de caráter e a aplicá-lo em toda minha vida.*

*À minha mãe (in memoriam), pelo incentivo à minha carreira acadêmica.*

*À minha esposa Débora e aos meus filhos Felipe e Camila, que são motivação da minha vida pessoal e profissional.*

*Ao Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu, que me ensinou todos os passos da vida acadêmica e profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo estímulo ao aprendizado e apoio à realização deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Almir Ferreira de Andrade e Wellingson Silva Paiva, pelo incentivo e viabilização das pesquisas experimentais da técnica cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Dr. Alessandro Rodrigo Belon, pela realização das anestésias e estabilização dos animais para o experimento.

À Dra. Angela Macedo Salinet pelo apoio à análise de dados do experimento.

Ao Dr. Ricardo de Carvalho Nogueira, pelo apoio à análise de dados da metanálise.

Aos alunos do grupo de Neurosonologia da Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que tanto me incentivaram à busca de conhecimento para ensiná-los.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	4
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	6
3.1 Revisão da Literatura Experimental.....	8
3.2 Revisão da Literatura em Humanos .....	14
3.2.1 Métodos .....	15
3.2.1.1 Critérios de inclusão e exclusão .....	15
3.2.2 Objetivos .....	16
3.2.3 Análise estatística .....	16
3.3 Resultados .....	17
3.3.1 Métodos aplicados para os estudos de ARE.....	25
3.3.2 Relação entre a ARE a PIC nos estudos de autorregulação estática com FSE .....	28
3.3.3 Relação entre a ARE e PIC nos estudos de autorregulação estática com VFSE.....	29
3.3.4 Relação entre ARE e PIC nos estudos de autorregulação dinâmica.....	30
3.3.5 Dados agrupados de todos os métodos de estudo da ARE.....	32
3.4 Discussão .....	35
3.4.1 Limitações da revisão sistemática.....	40
4 MÉTODOS .....	41
4.1 Preparação do Modelo Experimental .....	42
4.2 Indução de Hipertensão Intracraniana (Fase Insuflação).....	44
4.3 Infusão Endovenosa de Solução Salina e Desinsuflação do Balão para Tratamento da Hipertensão Intracraniana.....	44
4.4 Autorregulação Encefálica.....	45
4.5 Fim do Experimento .....	46
4.6 Métodos Estatísticos .....	47
5 RESULTADOS.....	48
5.1 Animais.....	49
5.2 Alterações da PIC.....	50
5.3 Alterações da ARE .....	51
5.4 Alterações na VFSE .....	52
5.5 Correlação entre PIC e IARE e PIC e PPC .....	54

6	DISCUSSÃO .....	56
6.1	Limitações do Estudo .....	63
7	CONCLUSÃO .....	65
8	ANEXO .....	67
9	REFERÊNCIAS .....	69
	APÊNDICES .....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	-	Análise de variância
ARE	-	Autorregulação encefálica
ARI	-	Índice de autorregulação
AUC	-	Área sob a curva
AVC	-	Acidente vascular cerebral
AVCi	-	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVDO <sub>2</sub>	-	Diferença arteriovenosa de oxigênio
DTC	-	Doppler transcraniano
FSC	-	Fluxo sanguíneo cerebral
FSE	-	Fluxo sanguíneo encefálico
HIC	-	Hemorragia intracraniana
HIP	-	Hemorragia intraparenquimatosa
HSA	-	Hemorragia subaracnóidea
IARE	-	Índice de autorregulação estática
IC	-	Intervalo de confiança
IHA	-	Insuficiência hepática aguda
LCR	-	Líquido cefalorraquidiano
PA	-	Pressão arterial
PAM	-	Pressão arterial média
PET	-	<i>Positron emission tomography</i>
PIC	-	Pressão intracraniana
PPC	-	Pressão de perfusão cerebral
PRISMA	-	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis</i>
RCV	-	Resistência cerebrovascular
RevMan	-	<i>Cochrane Review Manager</i>
sROR	-	<i>Static ratio of regulation</i>
TCE	-	Traumatismo cranioencefálico



- TDP - Transdutor de difusão termal
- TRTH - Teste de resposta transitória de hiperemia
- VFSC - Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral
- VFSE - Velocidade do fluxo sanguíneo encefálico

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção para os estudos incluídos.....	18
Figura 2 - Diferença média da ARE nos pacientes com PIC < 20 e com PIC ≥ 20 nos estudos de autorregulação estática utilizando FSE.....	28
Figura 3 - Diferença média da ARE em pacientes com PIC < 20 e com PIC ≥ 20 nos estudos de autorregulação estática utilizando VFSE .....	29
Figura 4 - Diferença média da ARE em pacientes com PIC < 20 e PIC ≥ 20 nos estudos de autorregulação dinâmica que aplicaram a técnica de índice de correlação móvel .....	32
Figura 5 - Diferença média nas pressões intracranianas em pacientes com ARE preservada e comprometida; os estudos com ARE estática e dinâmica foram incluídos .....	33
Figura 6 - Razão de chance ara ARE preservada e comprometida em pacientes com PIC < 20 e PIC ≥ 20 .....	33
Figura 7 - Gráfico de funil avaliando a possibilidade de viés entre 15 os estudos incluídos na comparação da diferença média da PIC entre pacientes com ARE comprometida ou preservada .....	34
Figura 8 - Gráfico de funil avaliando a possibilidade de viés entre 11 os estudos incluídos na comparação da razão de chances em pacientes sem ou com hipertensão intracraniana associada a ARE comprometida ou preservada.....	34
Figura 9 - Incisão em forma de “L” na linha média para exposição das suturas sagital e coronal; orifícios laterais a sutura metópica: anterior e posterior a sutura sagital e o terceiro orifício na região temporal .....	43
Figura 10 - Orifícios no crânio do suíno .....	43
Figura 11 - Visualização do balão insuflado através da ultrassonografia pela técnica de modo B; visualização de vaso intracraniano através da ultrassonografia pela técnica de <i>Color Flow</i> .....	45

Figura 12 - Obtenção das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico por técnica de Doppler antes e após a indução de hipertensão intracraniana .....46

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Critérios adaptados do Prisma; qualidade dos artigos segundo os critérios do PRISMA .....	19
Quadro 2 - Características dos estudos da revisão .....	21
Quadro 3 - Desfechos dos estudos analisados. Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrãoDP .....	23

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Dados da ANOVA para pressão intracraniana (PIC) .....	51
Gráfico 2 - Dados da ANOVA para o índice de autorregulação estática (IARE).....	52
Gráfico 3 - Dados da ANOVA para velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VFSC).....	53
Gráfico 4 - Dados da ANOVA para PA sistêmica média (PAM) .....	53
Gráfico 5 - Correlação entre PIC e IARE .....	54
Gráfico 6 - Correlação entre PPC e IARE.....	54

## RESUMO

De-Lima-Oliveira M. *Efeitos da indução e tratamento da hipertensão intracraniana na autorregulação encefálica em modelo experimental* [tese]  
São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2020.

**Introdução:** A autorregulação encefálica (ARE) mantém o fluxo sanguíneo encefálico (FSE) relativamente constante, apesar das variações amplas da pressão arterial sistêmica. O presente estudo objetivou avaliar os efeitos da hipertensão intracraniana e do seu tratamento na ARE. **Métodos:** Suínos da raça *Landrace* e *Duroc* com dois meses de idade foram submetidos a anestesia geral endovenosa; três orifícios foram realizados no lado direito do crânio, lateralmente à sutura metópica: o primeiro localizou-se anteriormente à sutura coronal, onde se introduziu um cateter de aferição de pressão intracraniana (PIC), o segundo foi realizado posteriormente à sutura coronal para implante intracerebral de sonda vesical pediátrica e visou indução de hipertensão intracraniana, o terceiro posicionou-se em região temporal e viabilizou os exames de ultrassonografia encefálica. Infusão de 4 mL ou de 7 mL de solução salina no balão da sonda vesical inserida no lobo parietal induziu, respectivamente, hipertensão intracraniana leve/moderada ( $PIC \leq 25$  mmHg) e grave ( $PIC > 25$  mmHg). Após uma hora e meia, os animais foram tratados com infusão endovenosa de solução salina a 3% e após 30 minutos, o balão foi esvaziado. Índice de autorregulação cerebral estática (IARE) foi avaliado através da velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) obtida pela técnica de Doppler das artérias cerebrais, antes e após as seguintes fases do estudo: insuflação do balão, infusão de solução salina e esvaziamento do balão. A VFSE foi mensurada em duas etapas a cada fase do experimento: basal e após elevação da pressão arterial sistêmica, em pelo menos 20 mmHg, através de infusão de noradrenalina. O efeito das intervenções foi determinado utilizando ANOVA; para análise de variáveis

contínuas, realizou-se correlação de Pearson. **Resultados:** Dezesesseis porcos foram utilizados neste estudo. Durante a insuflação do balão, a PIC foi mais alta no grupo com infusão de 7 mL de solução salina do que no grupo com infusão de 4 mL. Após a insuflação do balão, a capacidade de ARE foi mais baixa no grupo com hipertensão intracraniana grave ( $p=0,001$ , ANOVA); neste grupo o IARE aumentou após a infusão endovenosa de solução salina 3% ( $p=0,02$ ), e manteve-se constante após esvaziamento do balão ( $p=0,04$ ). A pressão intracraniana e o IARE correlacionaram-se inversamente ( $r=-0,68$  e  $p<0,05$ ), enquanto que a pressão de perfusão cerebral (PPC) e o IARE correlacionaram-se diretamente ( $r= 0,74$  e  $p<0,05$ ). **Conclusão:** Hipertensão intracraniana grave pode provocar redução da capacidade autorregulatória encefálica. Redução da PIC associou-se à melhora da ARE.

Descritores: Autorregulação cerebrovascular; Hipertensão intracraniana; Tratamento da hipertensão intracraniana; Doppler transcraniano; Fluxo sanguíneo cerebral.

## ABSTRACT

De-Lima-Oliveira M. *Effects of intracranial hypertension in the cerebral autorregulation: an experimental study* [thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2020.

**Background:** Cerebral autorregulation (CA) is a mechanism that maintains adequate cerebral blood flow (CBF) independent of the systemic arterial blood pressure fluctuations (ABP). The objective of this research was to analyze the CA during induced intracranial hypertension and the effects in the treatment over CA in atraumatic experimental model. **Methods:** Duroc piglets were monitored with intracranial multiparameter cerebral catheter. Intracranial pressure (ICP) elevation was induced with infusion with 4 mL or 7 mL of saline solution in a pediatric 8-French bladder catheter inserted in parietal lobe, in mild/moderate (ICP  $\leq$  25 mmHg) and severe (ICP  $>$  25 mmHg) intracranial hypertension group respectively. After 1.5h, 3% saline solution was infused in the venous catheter; after 30 min the balloon was deflated. The cerebral static autoregulation index (sARI) was evaluated through blood flow velocities (VM) obtained by ultrasound Doppler technique. ANOVA was performed to determine the intervention's effect and Pearson's correlation analysis assessed the relationship between the continuous variables. **Results:** Sixteen pigs were included in the study. ICP was higher in 7 mL infusion group when compared to the 4 mL during the balloon insufflation. ANOVA showed significant sCA degradation after balloon inflation in the severe intracranial hypertension group ( $p=0.001$ ). There was increase in sCA after the saline injection ( $p=0.02$ ) and after surgery ( $p=0.04$ ) in the severe intracranial hypertension group. There was an inverse correlation between ICP and sCA where higher ICPs were related with sCA impairment ( $r = -0.68$  and  $p<0.05$ ) and direct correlation between CPP and sCAI ( $r = 0.74$  and  $p<0.05$ ). **Conclusion:** This study disclosed that severe



intracranial hypertension associated with local balloon expansion triggers CA impairment and the treatments to reduce the ICP were associated with of CA improvement in the subjects with severe intracranial hypertension.

Descriptors: Cerebral autorregulation; Intracranial hypertension; Transcranial Doppler; Intracranial hypertension treatment.

# **1 INTRODUÇÃO**

Autorregulação encefálica (ARE) é definida como um mecanismo fisiológico que visa manter o fluxo sanguíneo encefálico adequado às suas necessidades metabólicas, independentemente das variações da pressão arterial (PA) sistêmica. Esse processo é controlado por três mecanismos principais: miogênico, metabólico e neural (Salinet *et al.*, 2014), que funcionam de modo integrado a fim de fornecer substratos para síntese de energia à demanda metabólica encefálica. Disfunção da ARE causa flutuações do FSE associadas a modificações da PA sistêmica. Conseqüentemente, elevações e reduções da PA podem levar, respectivamente, à hiperemia (excesso de FSE) ou oligúemia (redução de FSE) encefálica. Estas condições, hiperemia e oligúemia, podem estar associadas à tumefação encefálica e a hipertensão intracraniana (de Lima Oliveira *et al.*, 2014a e 2014b). Até hoje, poucos estudos sugeriram correlação entre disfunção da ARE, hipertensão intracraniana e prognóstico clínico desfavorável (Czosnyka *et al.*, 2001; Steiner *et al.*, 2002; Czosnyka e Miller, 2014).

Alguns fatores relacionados à hiperemia foram relatados como gatilho da hipertensão intracraniana, uma vez que o dano à reatividade microvascular encefálica às modificações da PA sistêmica pode associar-se à maior permeabilidade capilar e causar edema intersticial (Czosnyka *et al.*,

2001; Cremer *et al.*, 2004), e/ou ao aumento do volume sanguíneo cerebral (Castellani *et al.*, 2009). No entanto, a falta de oxigênio no tecido cerebral (oligoemia) pode dar início ao edema celular hipóxico, o que também pode levar a hipertensão intracraniana. Outros autores demonstraram relação entre ARE comprometida e hipertensão intracraniana secundária a uma obstrução na drenagem venosa cerebral (Brady *et al.*, 2009; Nusbaun *et al.*, 2014).

No entanto, ainda não há evidência robusta na literatura sobre a influência da hipertensão intracraniana na ARE. Parte dos estudos experimentais avaliou a ARE durante elevações da PIC, usando modelos que poderiam provocar alterações da ARE, mesmo na ausência de hipertensão intracraniana. Não há estudos demonstrando os efeitos do tratamento da hipertensão intracraniana na ARE.

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar os efeitos da hipertensão intracraniana na autorregulação encefálica.

Verificar a eficácia do tratamento da hipertensão intracraniana na capacidade autorregulatória encefálica.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

A hipertensão intracraniana é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em um amplo espectro de patologias como traumatismo cranioencefálico (TCE), insuficiência hepática aguda (IHA), hemorragia intracraniana espontânea (hemorragia subaracnoidea [HSA] e hemorragia intraparenquimatosa [HIP]), hidrocefalia, tumores e acidente vascular cerebral isquêmico (de Lima Oliveira *et al.*, 2014a e 2014b). Recomenda-se manter a PIC abaixo de 20 mmHg (Marmarou *et al.*, 1991). Aumentos da PIC podem estar relacionados a um excesso ou falta de FSE, e, nestas condições, o FSE deve ser avaliado a fim de se fornecer um tratamento adequado para controle da PIC e manutenção do FSE adequado para as necessidades metabólicas do cérebro. A oligemia está relacionada ao ingurgitamento celular citotóxico e consequente edema hipóxico; a hiperemia está associada ao FSC elevado, e, quando associado ao dano da barreira vascular, pode provocar edema intersticial (de Lima Oliveira *et al.*, 2015).

A autorregulação encefálica é o mecanismo responsável por manter o FSE constante em uma determinada faixa de PA sistêmica. A ARE depende de mecanismos metabólicos, miogênicos e neuronais para manter o FSE apropriado (Salinet *et al.*, 2014). Esses mecanismos protegem o cérebro da oligemia ou da hiperemia, ou seja, redução ou excesso de FSE para a



demanda metabólica encefálica respectivamente. Sob condições específicas, a ARE pode estar comprometida e elevar o risco de tumefação encefálica em decorrência da oliguemia ou hiperemia.

### 3.1 Revisão da Literatura Experimental

Não foi possível realizar a metanálise dos estudos experimentais em sujeitos com hipertensão intracraniana pela ausência de padronização dos animais e dos métodos aplicados para o estudo da ARE. Pela observação de alguns autores, a ARE poderia estar comprometida durante a hipertensão intracraniana, porém a maioria deles não usou métodos convencionais de autorregulação estática ou dinâmica (Johnston *et al.*, 1974; Grubb *et al.*, 1975; Barzo *et al.*, 1991; Portnoy *et al.*, 1982; Nawashiro *et al.*, 1995).

Em 1928, alguns autores observaram por meio de estudo com microscopia da microcirculação cortical no encéfalo de gatos vasodilatação das artérias piais durante indução de hipertensão intracraniana através infusão de ringer lactato no espaço subaracnóideo. A vasodilatação foi atribuída à redução da resistência cerebrovascular (RCV) durante elevações da PIC a fim de manter o FSE (Wolf e Forbes, 1928). Este foi o primeiro estudo que demonstrou modificações do diâmetro das pequenas artérias encefálicas durante elevações da PIC. Mais tarde outros autores demonstraram elevação do FSE em macacos durante a indução da hipertensão intracraniana com infusão de ringuer lactado nas cisternas encefálicas. Por meio da técnica de clearance de xenônio, notou-se elevação do FSE de 26% a 85% associado a PIC de 56 mmHg a 96 mmHg.

Assim como no experimento realizado por Wolf e Forbes (1928), a redução simultânea da RCV foi observada durante elevações da PIC. Elevações adicionais da PIC, acima dos valores citados, causaram redução abrupta do FSE e colapso circulatório por restrição da entrada de fluxo sanguíneo no espaço intracraniano (Johnston *et al.*, 1974).

Miller *et al.* (1973) utilizaram a insuflação de balão intracraniano para indução de hipertensão intracraniana em cachorros. Após a elevação da PIC houve redução induzida da PA sistêmica através de hemorragia arterial controlada e concomitante estudo do FSE. Este foi o primeiro estudo que avaliou o FSE durante modificações da PA sistêmica em sujeitos com hipertensão intracraniana, ou seja, a ARE foi testada por meio da correlação entre o FSE e variações PA sistêmica. Apesar das falhas metodológicas tais como hemorragia sistêmica induzida e insuflação, desinsuflação e reinsuflação do balão no mesmo sujeito, este estudo mostrou alguns resultados importantes a respeito da relação entre hipertensão intracraniana e ARE. Um total de 29 medidas da ARE foram realizadas durante o experimento; em 11 avaliações a ARE estava preservada com manutenção do FSE e em 17 avaliações a ARE estava comprometida. É importante ressaltar que houve redução da RCV no grupo com ARE preservada e elevação da RCV no grupo com ARE comprometida. Porém, no grupo com ARE comprometida a RCV estava muito reduzida antes da indução da hipertensão intracraniana; mesmo após a elevação da PIC, a RCV era inferior ao primeiro grupo de forma que a dilatação significativa da microvasculatura encefálica comprometeu a ARE. Estes autores foram os primeiros a descreverem o conceito de “pseudo autorregulação”

quando observaram que em alguns sujeitos com hipertensão intracraniana, elevações da PA induzidas por drogas vasoativas foram acompanhadas por elevação simultânea da PIC sem alteração do FSE.

Em outro estudo, durante a elevação da PIC em primatas por meio da infusão de líquido artificial na cisterna magna, notaram elevação do volume sanguíneo cerebral e manutenção do FSE associado a PIC até 70 mmHg. Valores da PIC acima de 90 mmHg estiveram associados à manutenção do volume sanguíneo cerebral com redução expressiva do fluxo; neste momento a reatividade ao CO<sub>2</sub> encontrava-se bastante reduzida. Os autores deste experimento concluíram que a elevação progressiva da PIC esteve associada à manutenção do FSE em decorrência da vasodilatação da microvasculatura encefálica quando a ARE estava preservada. Na exaustão da vasodilatação microvascular o FSC passou a depender da CPP, ou seja, variações da PA sistêmica passaram a ter influência direta sobre o FSE, o que demonstra ARE comprometida (Grubb *et al.*, 1975).

Outros autores, demonstraram em estudos experimentais que a ARE estava comprometida no TCE e na HSA e que estes achados não tinham correlação com a hipertensão intracraniana e sim com alterações inflamatórias e/ou funcionais no encéfalo causadas pela concussão cerebral ou pela hemorragia intracraniana (Boisveter *et al.*, 1978; Lewelt *et al.*, 1980; Yamamoto *et al.*, 1998; Engelborghs *et al.*, 2000).

Em um experimento que induziu meningite bacteriana em coelhos demonstrou-se que alterações na ARE associadas à elevações da PA sistêmica induziram elevações da PIC; este achado evidenciou que a

hipertensão intracraniana pode ser desencadeada pela ARE comprometida associada ao excesso de FSE, ou seja, hiperemia (Tureen *et al.*, 1990). De fato, tanto em pesquisas com animais como em seres humanos com TCE, HSA, meningite, entre outras patologias, observa-se comprometimento da ARE na ausência de hipertensão intracraniana o que dificulta estabelecer a influência desta sobre a ARE. Por outro lado, um experimento com tumores induzidos no cérebro de gatos demonstrou que a hipertensão intracraniana estava associada a ARE comprometida (Hossman e Bloink, 1981). Foi demonstrado em um estudo com ratos que elevações progressivas da PIC estavam associadas à elevação do limite inferior da PAM para manutenção do FSE, ou seja, em níveis pressóricos sistêmicos normais ou próximos aos normais notou-se hipofluxo sanguíneo nos sujeitos com hipertensão intracraniana. Desta forma, o limite inferior da PAM para manutenção do FSE estava aumentando durante elevação da PIC, o que evidencia ARE comprometida. Nestes animais a hipertensão intracraniana foi induzida pela infusão de ringuer lactato na cisterna magna. Vale ressaltar que este foi um dos primeiros estudos que utilizou a técnica convencional de autorregulação estática para o estudo da ARE (Hauerberg e Jhuler, 1994).

Mais tarde, usando as mesmas técnicas, estes autores demonstraram à redução no limite superior da PAM para manutenção do FSE em sujeitos com hipertensão intracraniana, ou seja, durante elevações da PIC, animais com níveis pressóricos sistêmicos dentro da faixa normal da ARE apresentaram hiperfluxo sanguíneo encefálico (Hauerberg *et al.*, 1998). Nestes dois experimentos notou-se que a PIC elevada reduziu o “platô” da

ARE que é a faixa pressórica sistêmica associada à constância do FSE; isto foi demonstrado pela elevação do limite inferior da PAM e redução do limite superior da PAM nos sujeitos com hipertensão intracraniana (Hauerberg e Jhuler, 1994; Hauerberg *et al.* 1998), ou seja, houve uma redução significativa da faixa pressórica entre estes limites e consequente vulnerabilidade para ocorrência de hipofluxo ou hiperfluxo sanguíneo encefálico durante oscilações da PAM.

Recentemente, um experimento que induziu hidrocefalia em suínos com 3 meses de idade também demonstrou a elevação do limite inferior da PAM no “platô” da ARE em sujeitos com hipertensão intracraniana. Os autores concluíram que durante elevação aguda da PIC poderia haver isquemia encefálica associada à oliguemia por conta da ARE comprometida (Brady *et al.*, 2009). Em outro experimento, através da indução de hipertensão intracraniana pela ligadura das veias jugulares internas em suínos, os autores também observaram os mesmos achados (Nusbaun *et al.*, 2014). A técnica utilizada em ambos os estudos foi a de autorregulação dinâmica por meio do índice de correlação de médias móveis e confirmou os achados de Hauerberg *et al.* (1998) que utilizou a técnica de ARE estática.

Estes artigos sugerem que a redução da RCV pode ser um mecanismo compensatório para manutenção do FSE e da PPC ou estar associada ao dano regulatório da reatividade microvascular encefálica durante hipertensão intracraniana. Portanto, a redução gradativa da capacidade de reatividade microcirculatória encefálica pode estar associada a ARE comprometida. Duas pesquisas utilizaram o modelo de insuflação de

balão intracraniano para indução de hipertensão intracraniana (Miller *et al.*, 1973; Watts *et al.* 2002). Possivelmente estes sejam os melhores modelos para o estudo da relação entre a hipertensão intracraniana e ARE pelo motivo de não usarem métodos que desencadeiem a reação inflamatória cerebral imediata durante elevação da PIC. A reação inflamatória pode provocar alterações da ARE na ausência de hipertensão intracraniana como por exemplo infusão ventricular ou cisternal de sangue e indução de TCE. Alguns autores descreveram que mesmo a infusão de LCR ou ringuer lactato podem alterar a ARE na ausência de hipertensão intracraniana. Além disso, o primeiro experimento com infusão de balão em cães (Miller *et al.*, 1973) não utilizou técnicas convencionais para o estudo da ARE e induziu sangria nos animais a fim de modificar a PA sistêmica; a anemia pode modificar a ARE na ausência de elevações da PIC. O experimento com insuflação de balão em coelhos (Watts *et al.*, 2002) não detectou modificações da ARE com PIC entre 25 mmHg e 30 mmHg. Importante ressaltar que, nenhum desses artigos demonstrou os efeitos do tratamento da hipertensão intracraniana sobre a ARE.

### 3.2 Revisão da Literatura em Humanos

Muitos autores buscaram determinar a relação entre ARE e PIC em seres humanos (Bouma *et al.*, 1992; Czosnyka *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2001; Steiner *et al.*, 2001; Ter Minassian *et al.* 2002). Alguns observaram ARE comprometida em pacientes com PIC normal (Tofteng *et al.*, 2004). Outros relataram coexistência entre ARE comprometida e hipertensão intracraniana, que poderia ser secundária a uma deficiência de resposta vasomotora microvascular cerebral causado por substâncias inflamatórias associadas ao TCE, HSA, IHA, entre outras causas. Desta forma, essa vasodilatação poderia levar a ruptura da barreira hematoencefálica e conseqüentemente causar tumefação encefálica (Czosnyka *et al.*, 2001; Cremer *et al.*, 2004). Assim, supõe-se que a ARE comprometida pode ser um fator que desencadeia à elevação da PIC. No entanto, não há nenhum consenso na literatura a respeito da influência da hipertensão intracraniana sobre a ARE. Embora o estudo desta tese tenha sido realizado em animais, a revisão da literatura em humanos tornou-se imperativa pela ausência de embasamento da influência da PIC na ARE, especialmente nos pacientes neurocríticos. Desta forma, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de trabalhos realizados em humanos com o propósito de estabelecer a relação entre hipertensão intracraniana e ARE.

### 3.2.1 Métodos

Realizou-se uma pesquisa eletrônica para identificar estudos que analisaram a ARE em pacientes com cateter para monitoração da PIC. Dois observadores independentes (Marcelo de Lima Oliveira e Daniel de Azevedo) fizeram uma busca sistemática nos bancos de dados da *PubMed* e da *Web of Science*. Utilizou-se o termo de pesquisa a seguir: *Cerebral autorregulation and intracranial hypertension*. Foram incluídos nesta revisão pacientes com TCE, hemorragias intracranianas espontâneas (HSA e/ou HIP) e IHA. Durante a seleção, os resumos ou os artigos completos foram examinados em detalhes para identificar aqueles que discutiam a ARE em pacientes sob monitorização de PIC, quando estas condições não estavam claramente descritas nos títulos. Para localizar estudos adicionais relevantes, verificamos as referências dos artigos selecionados. Solicitou-se a alguns autores os dados da ARE e da PIC não publicados nos artigos.

#### 3.2.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de exclusão foram os seguintes: a) relatos de caso, revisões de literatura e resumos apresentados em congressos; b) publicações que não fossem originalmente escritas em inglês; c) estudos experimentais; d) estudos em pacientes pediátricos; e e) estudos com dados incompletos que não nos permitissem estabelecer a correlação entre a PIC e ARE. Os critérios de inclusão foram os seguintes: a) artigos publicados em bases de dados indexados na literatura médica, b) artigos originais com dados prospectivos ou retrospectivos, c) estudos em pacientes com idade



acima de 16 anos e d) estudos em que pacientes sob monitoração invasiva da PIC foram submetidos a avaliação de ARE.

A extração de dados foi baseada nos estudo da ARE (estática, dinâmica ou ambas as condições), monitoração de PIC, e características da população (sexo, idade, condição neurológica, patologia associada à hipertensão intracraniana). A qualidade dos estudos foi analisada pelo critério *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse* (PRISMA).

### **3.2.2 Objetivos**

A relação entre ARE e PIC foi analisada, bem como as correlações entre ARE e a vasorreatividade ao CO<sub>2</sub> e entre ARE e desfecho do quadro clínico dos pacientes. Para os cálculos estatísticos na metanálise, consideramos o número total de medições da ARE e da PIC quando fornecidas pelos autores ou, em caso contrário, a média com desvio padrão de ambas medidas dos pacientes.

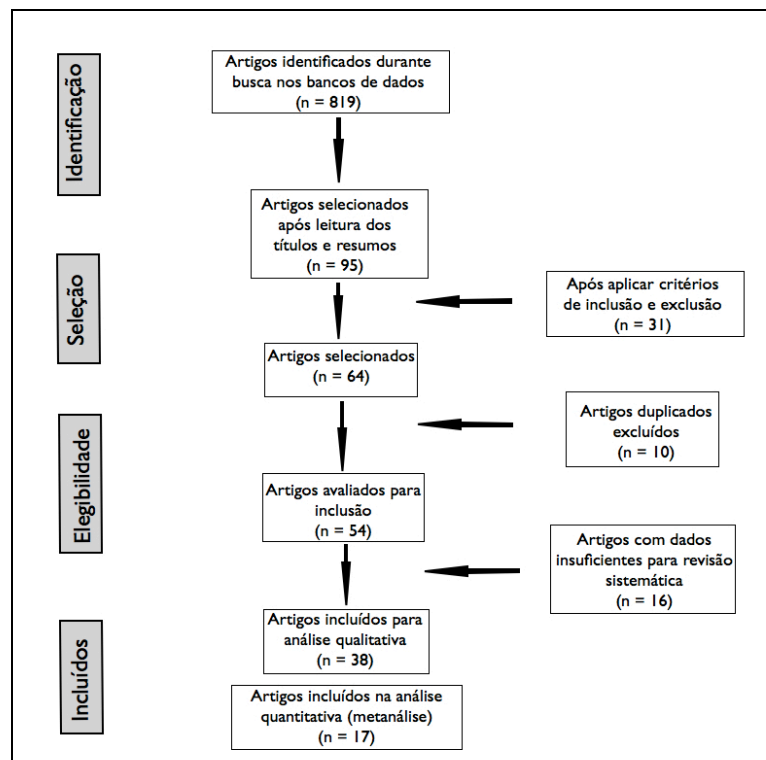
### **3.2.3 Análise estatística**

Um dos autores, sem informações sobre a coleta de dados (Ricardo de Carvalho Nogueira), executou a análise estatística. A análise e a síntese dos dados foram realizadas com software *Cochrane Review Manager* (RevMan) versão 5.3. Para resultados binários, o autor usou a razão de chances (*Odds Ratio*) como a principal medida, enquanto para resultados

contínuos, foi utilizada a diferença média padronizada, ambos usando modelo de variância randomizada. Para todas as análises, estimou-se um intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada a partir da estatística  $I^2$ . Para identificar o viés de publicação, produzimos um gráfico de funil (*Funnel Plot*), com teste do *Egger* na metanálise, que incluíram mais de 10 estudos.

### **3.3 Resultados**

As buscas nas bases de dados *PubMed* (Embase, Medline, Lilacs) e *Web of Science* resultaram em 819 artigos. Após analisar os títulos e resumos, e rejeitar os artigos duplicados, identificamos 95 artigos apropriados para o objetivo da revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 38 artigos foram selecionados para análise qualitativa e 17 artigos para análise quantitativa (Figura 1).



**Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção para os estudos incluídos**

Cinco autores correspondentes foram contatados; no entanto, apenas um respondeu e forneceu os dados solicitados. A média de idade (em anos), escala para medição do nível de consciência dos pacientes (escala de Glasgow) na admissão hospitalar e dias de monitoração da ARE para os pacientes foram  $36,17 \pm 7,56$ ,  $7,0 \pm 2,0$  e  $7,19 \pm 5,0$ , respectivamente. O índice de qualidade dos estudos foi avaliado pelo critério PRISMA e as características dos estudos (autores, ano da publicação, número de pacientes no estudo, idade dos pacientes, condição clínica dos pacientes, causa da hipertensão intracraniana, metodologia dos estudos da ARE, dias de monitoração da ARE) estão nos Quadros 1 e 2, respectivamente; os dados do resultado foram resumidos no Quadro 3.

**Quadro 1 - Critérios adaptados do Prisma; qualidade dos artigos segundo os critérios do PRISMA**

Estudo	Critérios												TOTAL
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
Voldby <i>et al.</i> (1985)	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Bouma <i>et al.</i> (1992)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Mascia <i>et al.</i> (2000)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Munar <i>et al.</i> (2000)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Lee <i>et al.</i> (2001)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		11
Czosnyka <i>et al.</i> (2001)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Jalan <i>et al.</i> (2001)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Ter Minassian <i>et al.</i> (2002)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Steiner <i>et al.</i> (2002)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Lang <i>et al.</i> (2003)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Steiner <i>et al.</i> (2003)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Cremer <i>et al.</i> (2004)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Tofteng <i>et al.</i> (2004)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Hlatky <i>et al.</i> (2006)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Wang <i>et al.</i> (2006)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Thorat <i>et al.</i> (2008)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Ho <i>et al.</i> (2008)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Radolovich <i>et al.</i> (2011)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Lu <i>et al.</i> 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Jaeger <i>et al.</i> , 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Dias <i>et al.</i> , 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>22</b>

Continua

Itens Avaliados		Critérios		Conclusão
<b>Sumário e metodologia</b>				
Objetivos e hipóteses descritas na introdução ou na metodologia	Os objetivos e hipóteses dos pesquisadores são descritas na introdução ou na metodologia			A
Descrição da população estudada	A população do estudo é detalhadamente descrita (idade, comorbidades etc)			B
Princípios éticos com consentimento informado	Consentimento informado foi obtido dos pacientes/ controles de acordo com o aprovado pelo Comitê de Ética local			C
Critérios de inclusão e de exclusão	Critérios de inclusão e de exclusão são claramente descritos			D
Relação entre as variáveis são apresentadas com testes de validação estatística	Relação entre as variáveis dependentes e independentes é testada com teste de significância estatística			E
Medidas do FSE, FSEi, IP, ARe, ARd, RCO2, são claramente apresentadas e consistentes	Cálculo do FSE, FSEi, IP, ARe, ARd, RCO2 é apresentado			F
<b>Resultados</b>				
Especificação das características relevantes dos pacientes	Idade, gravidade, classificação da sepse etc são apresentados			G
Gráficos e tabelas resume os resultados	Apresentação de gráficos e de tabelas com resumo dos resultados relevantes para a conclusão do estudo			H
Dados de reprodutibilidade	O estudo testou a validade das medidas, dos dados baseados em outros estudos com validade já estabelecida			I
<b>Discussão</b>				
Considerações e alternativas aos resultados encontrados	O resultado de cada objetivo cumprido é discutido			J
Discussão das limitações	As limitações do estudo são apresentadas e discutidas			K
Futuras pesquisas	Sugestões para futuras pesquisas são feitas			L

Quadro 2 - Características dos estudos da revisão

Autor e ano	Tipo de estudo	Tipo de estudo de AR	Número de pacientes (n) de estudos de AR	Causa da admissão hospitalar	Idade	Quadro clínico neurológico (Escala de Glasgow)	Tempo máximo de monitoração
Voldby <i>et al.</i> (1985)	prospectivo	Estática	25	HSA	49 (27-65)	N/A - HH III	13d
Bouma <i>et al.</i> (1992)	prospectivo	Estática	47 (58)	TCE	N/A	8 <	first days (N/A)
Czosnyka <i>et al.</i> (1996)	prospectivo	Dinâmica	82 (347)	TCE	36 (6-75)	6 (3-13)	8d
Czosnyka <i>et al.</i> (1999)	retrospectivo	Dinâmica	8(16)	TCE	N/A	6 (3-13)	N/A
Mascia <i>et al.</i> (2000)	prospectivo	Estática	12	TCE	30,58 ± 15,9	6 (3-8)	2d
Munar <i>et al.</i> (2000)	prospectivo	Estática	14 (70)	TCE	33,5 ± 15,7	7 ± 3	3d
Lee <i>et al.</i> (2001)	prospectivo	Estática	28 (51)	TCE	33 ± 13	7 (3-12)	13d
Czosnyka <i>et al.</i> (2001)	retrospectivo	Dinâmica	187	TCE	36 (6-75)	6 (6-13)	8d
Jalan <i>et al.</i> (2001)	prospectivo	Estática	6 (12)	IHA	32 (22-47)	N/A	N/A
Ter Minassian <i>et al.</i> (2002)	prospectivo	Estática	42 (121)	TCE	32 ± 17	8 ≤	18d
Steiner <i>et al.</i> (2002)	retrospectivo	Dinâmica	114	TCE	34 ± 16	7 ± 3	N/A
Lang <i>et al.</i> (2003)	prospectivo	Dinâmica	40	TCE	40 ± 16	8 ± 4	5d
Steiner <i>et al.</i> , 2003	prospectivo	Dinâmica	22 (26)	TCE	33 ± 13	8 (3-13)	11d
Cremer <i>et al.</i> (2004)	prospectivo	Estática	13 (26)	TCE	27 (20-36)	7 (5-9)	2d
Tofteng <i>et al.</i> (2004)	prospectivo	Estática	9 (18)	IHA	49,5 (21-64)	N/A	N/A
Balestreri <i>et al.</i> (2004)	retrospectivo	Dinâmica	96	TCE	36 ± 16	6 (3-15)	N/A
Hlatky <i>et al.</i> (2005)	prospectivo	Dinâmica/Estática	21(22)	TCE	31 ± 11,8	8 ≤	42,6 ± 37,9h
Puppo <i>et al.</i> (2007)	prospectivo	Dinâmica/Estática	16	TCE	39,93 ± 14,58	6 ± 2	7d
Wang <i>et al.</i> (2006)	prospectivo	Dinâmica	31(372)	TCE/HIC/HSA	46 ± 18	8 (7-10)	

Continua

Autor e ano	Tipo de estudo	Tipo de estudo de AR	Número de pacientes (n de estudos de AR)	Causa da admissão hospitalar	Idade	Conclusão	
						Quadro clínico neurológico (Escala de Glasgow)	Tempo máximo de monitoração
Thorat <i>et al.</i> (2008)	prospectivo	Dinâmica	12 (21)	TCE	38,58 ± 14,95	6	61,25 ± 37,52h
Zweifel <i>et al.</i> (2008)	retrospectivo	Dinâmica/Estática	298	TCE	33 (16-79)	7 (3-13)	N/A
Consonni <i>et al.</i> (2009)	prospectivo	Dinâmica	26(451)	TCE /HSA	N/A	N/A	N/A
Ho <i>et al.</i> (2008)	prospectivo	Dinâmica	16(34)	TCE	38 ± 15,7	6 ± 3	12d
Castellani <i>et al.</i> (2009)	retrospectivo	Dinâmica	444	TCE	32.5(21-51)	6,5 (4-9)	N/A
Sorrentino <i>et al.</i> (2011)	retrospectivo	Dinâmica	248	TCE	28 (3-78)	6 (3-15)	3d
Zweifel <i>et al.</i> (2010)	retrospectivo	Dinâmica	29 (83)	TCE	27 (16-69)	7 (3-13)	N/A
Radlovich <i>et al.</i> (2011)	retrospectivo	Dinâmica	293	TCE	37 ± 16	6	3d (1-13)
Rosenthal <i>et al.</i> (2011)	prospectivo	Estática	20(50)	TCE	36,45 ± 15,22	7 ± 4	7d
Budohoski <i>et al.</i> (2012)	retrospectivo	Dinâmica	201(486)	TCE	23(11-78)	6(4-8)	N/A
Jaeger <i>et al.</i> (2012)	prospectivo	Dinâmica	80	HSA	49,15 ± 11,55	N/A -WFNS 4	7,9d (1,9-14,9)
Lu <i>et al.</i> (2012)	retrospectivo	Dinâmica	290	TCE	38 ± 16.5	6 (3-9)	19,6d
Tang <i>et al.</i> (2015)	prospectivo	Dinâmica	21 (37)	TCE/avci/tumor	47,7 ± 21,2	11 ± 4	N/A
Dias <i>et al.</i> (2014)	prospectivo	Dinâmica	11 (99)	TCE	40 ± 11	6 (3-12)	N/A
Lang <i>et al.</i> (2015)	retrospectivo	Dinâmica	20 (55)	TCE	N/A	N/A	N/A
Lewis <i>et al.</i> (2014)	retrospectivo	Dinâmica	21 (29)	TCE	24 (17-71)	4 (3-11)	N/A
Gao <i>et al.</i> (2016)	retrospectivo	Dinâmica	174	TCE	37,52 ± 5,13	6 ± 2	3d

TCE: trauma crânio encefálico; IHA: insuficiência hepática aguda; HIC: hemorragia intracraniana; HSA: hemorragia subaracnóide; AVCi: acidente vascular isquêmico

**Quadro 3 - Desfechos dos estudos analisados. Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão DP**

Autores e ano da publicação	Método	PIC média em pacientes com PIC>20 (mmHg)	ARE com PIC>20	PIC média em pacientes com PIC<20 (mmHg)	ARE com PIC<20
Voldby <i>et al.</i> (1985)	Xe133	34,8 $\pm$ 17,3	10,3 $\pm$ 10,3%	12,4 $\pm$ 4	8,8 $\pm$ 8%
Bouma <i>et al.</i> (1992)	Xe133	20 $\pm$ 3	5,40%	16 $\pm$ 5	32%
Mascia <i>et al.</i> (2000)	Xe133	37	<20% (1) [✱]	11,36 $\pm$ 2,2	>20% (2) [✱]; $\leq$ 20% (10) [✱]
Munar <i>et al.</i> (2000)	AVDO2	32,5 $\pm$ 9,8	>20%	16,8 $\pm$ 1,5	<20%
Jalan <i>et al.</i> (2001)	N2O	45 $\pm$ 3,8	21,80%	19 $\pm$ 1	5%
Tofteng <i>et al.</i> (2004)	TCD/CBFV	33,8 $\pm$ 11	26%	11,4 $\pm$ 5,9	32%
Rosenthal <i>et al.</i> (2011)	TDP/CBF			13 $\pm$ 6	CBF 1 $\pm$ 7ml/100g/min
Lee <i>et al.</i> (2001)	TCD/IARE	29 $\pm$ 7	39 $\pm$ 46%	12 $\pm$ 4	82 $\pm$ 68%
Ter Minassian <i>et al.</i> (2002)	TCD/IARE	23 $\pm$ 8	51 $\pm$ 32%	11 $\pm$ 5	60 $\pm$ 31%
Cremer <i>et al.</i> (2004)	TCD/IARE	$\geq$ 20	<60%	<20	$\geq$ 60%
Puppo <i>et al.</i> (2007)	TCD/IARE	27,7 $\pm$ 6,8	89 $\pm$ 18,5%	14,7 $\pm$ 3,2	67,2 $\pm$ 35,6%
Hlatky <i>et al.</i> (2005)	TCD/IARE			18 $\pm$ 4	36 $\pm$ 15%
Hlatky <i>et al.</i> (2005)	THRT	N/A		18 $\pm$ 4	0,14 $\pm$ 0,11
Hlatky <i>et al.</i> (2006)	Cuff/ARI	N/A		18 $\pm$ 4	20 $\pm$ 14%
Puppo <i>et al.</i> (2007)	THRT	27,6 $\pm$ 6,8	0,25 $\pm$ 0,09	14,22 $\pm$ 3,1	0,33 $\pm$ 0,14
Czosnyka <i>et al.</i> (1996)	Mx	N/A		N/A	
Czosnyka <i>et al.</i> (2001)	Mx	31,3 $\pm$ 13,7	0,27 $\pm$ 0,36	17,6 $\pm$ 9,5	0,005 $\pm$ 0,27
Steiner <i>et al.</i> (2002)	PRx	24 $\pm$ 14	0,12 $\pm$ 0,18	16 $\pm$ 5	0,025 $\pm$ 0,17
Lang <i>et al.</i> (2003)	Mx/PRx	N/A		16 $\pm$ 7	0,43 $\pm$ 0,23/0,55 $\pm$ 0,17
Steiner <i>et al.</i> (2003)	PRx	24,3 $\pm$ 4,2	-0,049 $\pm$ 0,159	12,8 $\pm$ 3,9	0,02 $\pm$ 0,21
Balestreri <i>et al.</i> (2004)	PRx	40 $\pm$ 16	0,301 $\pm$ 0,26	N/A	
		22,55 $\pm$ 0,57	0,09 $\pm$ 0,21		
Wang <i>et al.</i> (2006)	PRx	21,8 $\pm$ 20,4	0,27 $\pm$ 0,22	13,7 $\pm$ 6,9	0,21 $\pm$ 0,12
Consonni <i>et al.</i> (2009)	PRx	28 $\pm$ 15,6	> 0,2		
		20 $\pm$ 3,2	< 0,2		
Ho <i>et al.</i> (2008)	PRx	25 $\pm$ 4	0,34 $\pm$ 0,2	16,33 $\pm$ 2,6	0,25 $\pm$ 0,16

Continua



Autores e ano da publicação	Método	Conclusão			
		PIC média em pacientes com PIC>20 (mmHg)	ARE com PIC>20	PIC média em pacientes com PIC<20 (mmHg)	ARE com PIC<20
Thorat <i>et al.</i> (2008)	PRx	43,89 ± 26	0,571 ± 0,371	16,7 ± 4,17	0,173 ± 0,441
Zweifel <i>et al.</i> (2008)	PRx	21 ± 1	0,125 ± 0,01	15,33 ± 0,28	0,045 ± 0,04
Sorrentino <i>et al.</i> (2011)	Mx	23 ± 1,5	0,1 ± 0,06	17,33 ± 1	-0,0033 ± 0,06
Zweifel <i>et al.</i> (2010)	PRx/Lx	35 ± 10,8	0,16 ± 0,021/0,28 ± 0,17	15	0,01 ± 0,05/0,07 ± 0,05
Budohoski <i>et al.</i> (2012)	PRx/Mx	21 ± 13	0,07 ± 0,32/0,12 ± 0,29	17,6 ± 1,15	-0,013 ± 0,24/0,023 ± 0,253
Jaeger <i>et al.</i> (2012)	ORx	N/A		13,05 ± 4,8	0,28 ± 0,105
Lu <i>et al.</i> (2012)	PRx	20,5 ± 2	0,14 ± 0,049	16 ± 1,13	0,056 ± 0,038
Tang <i>et al.</i> (2015)	PRx	29,32 ± 8,26	0,36 ± 0,36	16,44 ± 1,5	0,13 ± 0,42
Dias <i>et al.</i> (2014)	PRx/CBFX	21 ± 1	0,09 ± 0,08/0,15 ± 0,05	13,5 ± 0,9	-0,05 ± 0,04/0,04 ± 0,04
Lang <i>et al.</i> (2015)	PRx/ORx	34,65 ± 18,87	0,245 ± 0,19/0,15 ± 0,12	18,9 ± 7,1	0,17 ± 0,40/0,17 ± 0,38
Gao <i>et al.</i> (2016)	PRx	N/A		19,8 ± 2	0,12 ± 0,1
				19,06 ± 0,51	-0,01 ± 0,08
†-Czosnyka <i>et al.</i> (1999)	Mx/PRx	*52,3 ± 5,6	0,497 ± 0,29/0,70 ± 0,15	N/A	N/A
	Mx/PRx	†23,8 ± 6,4	0,14 ± 0,15/0,028 ± 0,34	N/A	N/A
†-Castellani <i>et al.</i> (2009)	PRx	*42,2 ± 8,4	0,2 ± 0,36	†16,28 ± 1,81	0,038 ± 0,1
†-Lang <i>et al.</i> (2015)	PRx/ORx	*48 ± 9	0,38 ± 0,36/0,24 ± 0,42		
		†20,1 ± 6,9	0,14 ± 0,345/0,115 ± 0,325		
†-Lewis <i>et al.</i> (2014)	Mx	*44,65 (28-46)	0,91 (0,29-0,97)		
		†20,5 (11-31)	0,28 (-0,45-0,7)		

\* número de pacientes com FSC > ou < 20%

† Estudos com ondas platô

† PIC antes e após onda platô

\* PIC durante onda platô

ARI: índice de autorregulação; FSC: fluxo sanguíneo cerebral; VFS: velocidade do fluxo sanguíneo cerebral; PIC: pressão intracraniana; IARE: índice de autorregulação estática; DTC: Doppler transcraniano; TDP: transdutor de difusão termal; THRT: teste de resposta de hiperemia transitória

### 3.3.1 Métodos aplicados para os estudos de ARE

A técnica de estudo da ARE estática foi aplicada em 10 estudos (26,3%), da ARE dinâmica em 25 (65,8%), e ambas (estática e dinâmica) em três (7,9%). Os seguintes métodos foram empregados nos estudos com técnica de ARE estática: 1) estudos de FSE –  $Xe_{133}$  (Voldby *et al.*, 1985; Bouma *et al.*, 1992; Mascia *et al.*, 2000), diferença arteriovenosa de oxigênio (AVDO<sub>2</sub>), avaliação de fluxo por *positron emission tomography* (PET) (Munar *et al.*, 2000), PET flow (Zweifel *et al.*, 2008) e N<sub>2</sub>O (Jalan *et al.*, 2001); e 2) velocidades de fluxo sanguíneo cerebral (VFSE) medido através do Doppler transcraniano (DTC) (Lee *et al.*, 2001; Ter Minassian *et al.*, 2002; Cremer *et al.*, 2004; Tofteng *et al.*, 2004; Hlatky *et al.*, 2005; Puppo *et al.*, 2007). Os métodos aplicados nos estudos de ARE dinâmica foram a desinsuflação do manguito e o teste de resposta transitória à hiperemia (TRTH) (Hlatky *et al.*, 2005 e 2006; Puppo *et al.*, 2007).

Os estudos de ARE dinâmica também utilizaram índice de correlação móvel e as seguintes técnicas foram aplicadas: pressão intracraniana invasiva (PRx) (Czosnyka *et al.*, 1999; Steiner *et al.*, 2002 e 2003; Lang *et al.*, 2003; Balestreri *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2008; Thorat *et al.*, 2008; Zweifel *et al.*, 2008; Castellani *et al.*, 2009; Consonni *et al.*, 2009; Zweifel *et al.*, 2010; Budohoski *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2014; Lang *et al.*, 2015; Tang *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2016), DTC (Mx) (Czosnyka *et al.*, 1996, 1999 e 2001; Lang *et al.*, 2003; Zweifel *et al.*, 2008; Radolovich *et al.*, 2011; Budohoski *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2014), tensão de oxigênio no tecido cerebral - P<sub>tb</sub>O<sub>2</sub> (ORx) (Lang *et al.*, 2015; Jaeger *et al.*, 2012) e

medição de fluxo sanguíneo cerebral através de cateter a laser (Lx) (Zweifel *et al.*, 2010) ou através de cateter com sensor térmico (CBFx) (Dias *et al.*, 2014; Rosenthal *et al.* 2011) (Quadro 3).

É importante ressaltar que modificações induzidas da PA sistêmica não estão associadas a variações significativas no FSE e/ou na VFSE quando a ARE está preservada. No teste de hiperemia transitória, quando se comprime por alguns segundos uma das artérias carótidas internas, espera-se vasodilatação microcirculatória encefálica ipsilateral secundária a redução do FSE; a ARE está comprometida quando não há de vasodilatação microcirculatória e consequente ausência de elevação do FSE ou VFSE após a descompressão da artéria. A desinsuflação súbita dos manguitos localizados nas coxas dos pacientes pode provocar redução súbita da PA sistêmica e consequente redução do FSE; a rápida recuperação do FSE indica ARE preservada e recuperação lenta indica ARE comprometida. O índice de correlação de médias móveis é calculado através da relação entre hemodinâmica encefálica e variações da PA. A medida da hemodinâmica encefálica pode ser feita através de métodos diretos (cateter de monitoração de FSE como por exemplo laser, sensor térmico, DTC, cateter de oximetria tecidual cerebral) ou indiretos (monitoração da PIC). A correlação do FSE ou da PIC com a PA sistêmica pode ser negativa ou positiva. Correlação negativa indica que elevação da PA sistêmica promove variação negativa FSE ou da PIC, portanto a vasorreatividade microcirculatória encefálica está presente a ponto de não permitir entrada de excesso de FSE; isto indica que a ARE está preservada. Correlação positiva entre PA e FSE ou PIC significa

ausência de vasorreatividade microrcirculatória encefálica às variações da PA, portanto a ARE está comprometida.

A ARE foi considerada comprometida no caso de variação do FSE  $\geq 20\%$  nos estudos de fluxo sanguíneo (Voldby *et al.*, 1985; Bouma *et al.*, 1992; Mascia *et al.*, 2000; Munar *et al.*, 2000), índice de autorregulação estática (IARE)  $< 60\%$  nos estudos de VFSE com DTC (Lee *et al.*, 2001; Ter Minassian *et al.*, 2002; Cremer *et al.*, 2004; Hlatky *et al.*, 2005; Puppo *et al.*, 2007), índice de autorregulação dinâmica (AR dinâmica)  $< 60\%$  nos estudos do teste do manguito femoral (Hlatky *et al.*, 2005; Rosenthal *et al.*, 2011) ou variação  $< 20\%$  no THRT (Puppo *et al.*, 2007). Para os estudos que usaram o índice de correlação móvel, a ARE foi considerada significativamente comprometida quando os valores eram  $\geq 0,2$  (Steiner *et al.*, 2002 e 2003; Consonni *et al.*, 2009; Radolovich *et al.*, 2011). É importante ressaltar que não há valor consensual na literatura indicando ARE comprometida em estudos com índice de correlação móvel; valores acima de zero podem sugerir algum dano na ARE.

A hipertensão intracraniana foi considerada em PICs  $\geq 20$  mmHg (Marmarou *et al.*, 1991). Todos os estudos selecionados mensuraram a PIC através de um cateter intracraniano (subdural, parenquimal ou intraventricular).

### 3.3.2 Relação entre a ARE a PIC nos estudos de autorregulação estática com FSE

Na análise qualitativa dos artigos que avaliaram a ARE com métodos FSE, dois estudos relataram ARE comprometida (Munar *et al.*, 2000; Jalan *et al.*, 2001) e dois estudos ARE preservada (Bouma *et al.*, 1992; Mascia *et al.*, 2000) em pacientes com hipertensão intracraniana. Apesar dos resultados com valores normais de ARE, uma tendência à maior variação do FSE foi descrita em pacientes com hipertensão intracraniana em um estudo (Voldby *et al.*, 1985) e, em outro estudo, esta tendência foi constatada em pacientes sem hipertensão intracraniana (Tofteng *et al.*, 2004); um autor estudou somente pacientes com PIC normal e estes tinham ARE preservada (Jaeger *et al.*, 2012). Dois estudos citaram uma tendência a prognóstico favorável em pacientes com ARE preservada e prognóstico desfavorável em pacientes com ARE comprometida (Voldby *et al.*, 1985; Munar *et al.*, 2000). Um estudo revelou uma fraca correlação entre hipertensão intracraniana e ARE comprometida (Lee *et al.*, 2001) (Quadro 3). Três de sete estudos forneceram dados suficientes para metanálise e revelaram ARE comprometida em pacientes com PIC  $\geq 20$  (SMD 5,44%, 95% CI 0,25 para 10,65,  $p = 0,04$ ) (Figura 2).

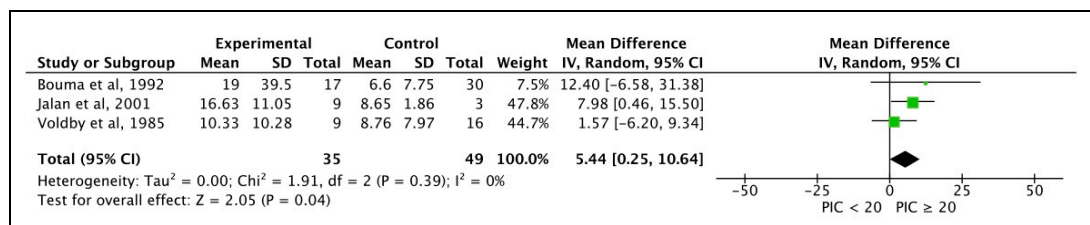
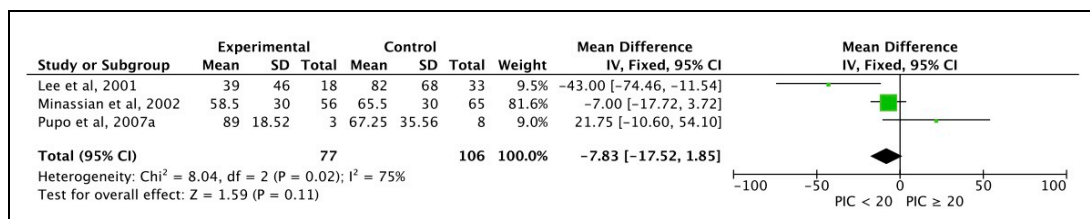


Figura 2 - Diferença média da ARE nos pacientes com PIC < 20 e com PIC  $\geq 20$  nos estudos de autorregulação estática utilizando FSE

### 3.3.3 Relação entre a ARE e PIC nos estudos de autorregulação estática com VFSE

Estes estudos, como citado, usaram IARE para avaliar a ARE. Os resultados são conflitantes. Três estudos relataram ARE comprometida em pacientes com hipertensão intracraniana (Lee *et al.*, 2001; Ter Minassian *et al.*, 2002; Cremer *et al.*, 2004), um relatou ARE preservada em ambos os grupos, com tendência para um IARE maior, ou seja, autorregulação preservada, em pacientes com hipertensão intracraniana (Puppo *et al.*, 2007) e um outro demonstrou ARE preservada em pacientes com PIC normal (Hlatky *et al.*, 2005). Dois estudos correlacionaram a IARE com a PIC, mostrando que a ARE preservada foi associada com PIC menor (Ter Minassian *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2001). Nenhum estudo correlacionou a ARE preservada com o prognóstico dos pacientes. Três dos cinco estudos forneceram dados suficientes para metanálise e revelaram uma tendência para IARE maior, isto é, ARE preservada, em pacientes com PIC normal do que naqueles com hipertensão intracraniana (SMD-7,83%, 95% CI -17,52 para 1,85,  $p = 0,11$ ; Figura 3).



**Figura 3 - Diferença média da ARE em pacientes com PIC < 20 e com PIC ≥ 20 nos estudos de autorregulação estática utilizando VFSE**

### 3.3.4 Relação entre ARE e PIC nos estudos de autorregulação dinâmica

Os resultados dos estudos da ARE dinâmica com aplicação da técnica de TRTH foram ambíguos: um analisou apenas pacientes com PIC normal no qual a ARE estava comprometida (Hlatky *et al.*, 2005) e outro estudo revelou ARE preservada em ambos os grupos (PIC normal e elevada) (Puppo *et al.*, 2007), embora os valores de ARE estivessem próximos do limite para ARE comprometida em pacientes com hipertensão intracraniana. Somente um estudo mensurou a ARE através do teste do desinsuflação do manguito: todos pacientes apresentavam PIC <20 mmHg e a ARE estava comprometida (Hlatky *et al.*, 2005).

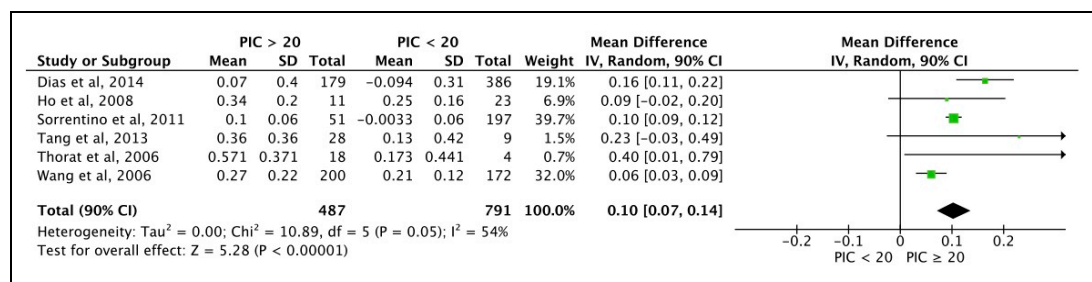
Considerando os testes de ARE dinâmica que utilizaram o índice de correlação móvel, 13 estudos revelaram associação entre a ARE comprometida e hipertensão intracraniana (Czosnyka *et al.*, 2001; Steiner *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2008; Thorat *et al.*, 2008; Zweifel *et al.*, 2010; Sorrentino *et al.*, 2011; Budohoski *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2012; Zweifel *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2014; Lang *et al.*, 2015; Tang *et al.*, 2015) e somente um estudo revelou ARE preservada nos pacientes com hipertensão intracraniana (Steiner *et al.*, 2002). Quatro estudos correlacionaram piora da ARE com a elevação da PIC (Czosnyka *et al.*, 2001; Ter Minassian *et al.*, 2002; Lewis *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2015) e dois estudos não demonstraram uma correlação entre estas variáveis (Lang *et al.*, 2003; Steiner *et al.*, 2003). Dois artigos estudaram somente pacientes com PIC  $\geq 20$  mmHg e relataram valores de correlação mais elevados, indicando ARE comprometida nos pacientes com hipertensão intracraniana (Balestreri *et al.*,

2004; Consonni *et al.*, 2009); dois artigos estudaram somente pacientes com PIC <20 mmHg e revelaram ARE comprometida no subgrupo com PIC mais próxima de 20 mmHg (Lang *et al.* 2003; Gao *et al.*, 2016). Quatro artigos indicaram ARE gravemente comprometida durante “ondas platô” da PIC (Czosnyka *et al.*, 1999; Castellani *et al.*, 2009; Lewis *et al.*, 2014; Lang *et al.*, 2015). “Ondas platô” ou ondas “A” de Lundberg são elevações sustentadas da PIC (40 mmHg a 80 mmHg) com duração de 5 a 20 minutos seguidas por uma redução espontânea destes valores (<20 mmHg). Três estudos aplicaram a correlação de Spearman entre a ARE comprometida e hipertensão intracraniana: dois deles encontraram uma correlação moderada (Wang *et al.*, 2006; Tang *et al.*, 2015) e um encontrou uma correlação alta (Lewis *et al.*, 2014), ou seja, quanto mais elevada a PIC, maior o índice de correlação móvel. Treze estudos revelaram índices de correlação móvel altos (positivos) associados ao prognóstico clínico desfavorável e índices baixos (negativos) associados ao prognóstico clínico favorável (Czosnyka *et al.*, 1996 e 2001; Steiner *et al.*, 2003; Balestreri *et al.*, 2004; Thorat *et al.*, 2008; Zweifel *et al.*, 2008; Sorrentino *et al.*, 2008; Consonni *et al.*, 2009; Budohoski *et al.*, 2012; Jaeger *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2014; Gao *et al.*, 2016).

Seis de 24 estudos, que usaram índice de correlação móvel, forneceram dados para a metanálise onde a ARE estava comprometida em pacientes com PIC  $\geq 20$  (SMD 0,06, CI 0,07 0,14 de 95%,  $p < 0,00001$ ; (Figura 4). Dezesesseis estudos retrospectivos analisaram a mesma amostra do Hospital de Addenbrooke, Cambridge, Reino Unido (Czosnyka *et al.*,



1996, 1999 e 2001; Steiner *et al.*, 2003; Balestreri *et al.*, 2004; Zweifel *et al.*, 2008; Castellani *et al.*, 2009; Zweifel *et al.*, 2010; Radolovich *et al.*, 2011; Sorrentino *et al.*, 2011; Budohoski *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2014; Lang *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2016). Para evitar distorção na metanálise, selecionamos um estudo, que analisou 248 pacientes, entre 1992 e 2010, para inclusão na metanálise (Sorrentino *et al.*, 2011).



**Figura 4 - Diferença média da ARE em pacientes com PIC < 20 e PIC ≥ 20 nos estudos de autorregulação dinâmica que aplicaram a técnica de índice de correlação móvel**

### 3.3.5 Dados agrupados de todos os métodos de estudo da ARE

A respeito da análise, que comparou valores do ARE com PIC média, ficou evidente que a hipertensão intracraniana estava associada a ARE comprometida (SMD 5,47, CI 1,39 10,1 de 95%,  $p = 0,01$ ; Figura 5). A probabilidade de ARE estar comprometida foi maior nos pacientes com PIC ≥ 20 (OR 2,27, CI 1,20 4.31 de 95%,  $p = 0,01$ ; Figura 6). A avaliação do viés da publicação gerou dois gráficos de funil (Figuras 7 e 8); a análise visual destes dois gráficos mostrou uma assimetria pequena, e o teste de Egger para assimetria não foi significativo em ambos os gráficos ( $p = 0,315$  e  $0,215$ , respectivamente).

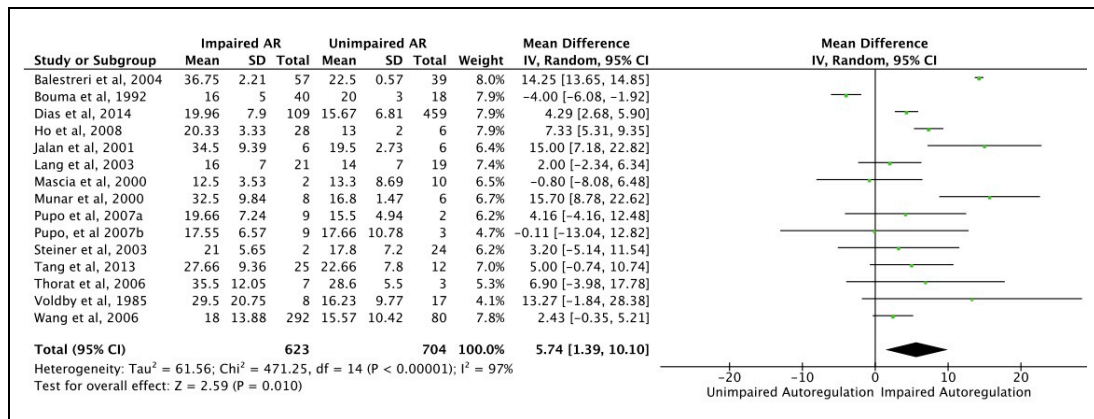


Figura 5 - Diferença média nas pressões intracranianas em pacientes com ARE preservada e comprometida; os estudos com ARE estática e dinâmica foram incluídos

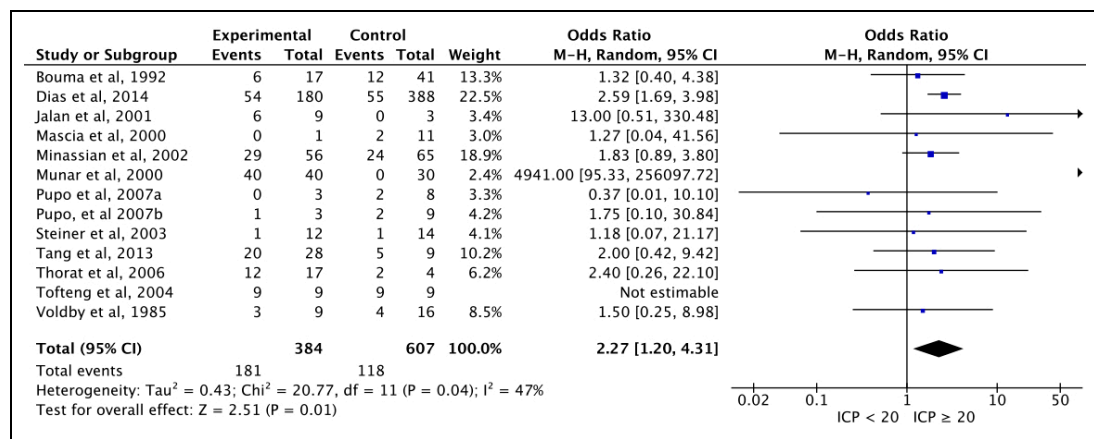
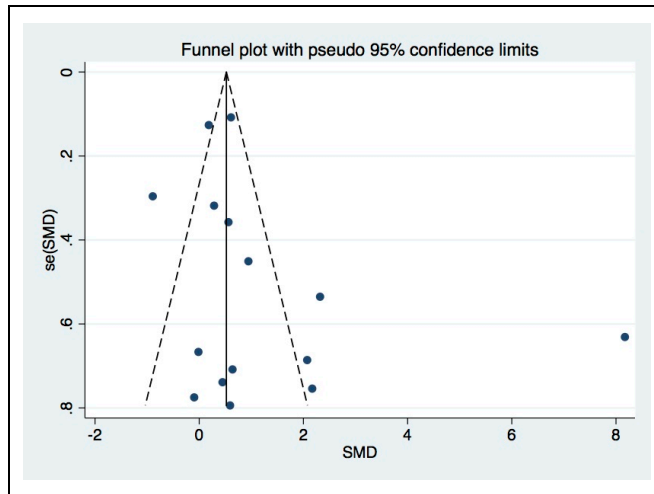
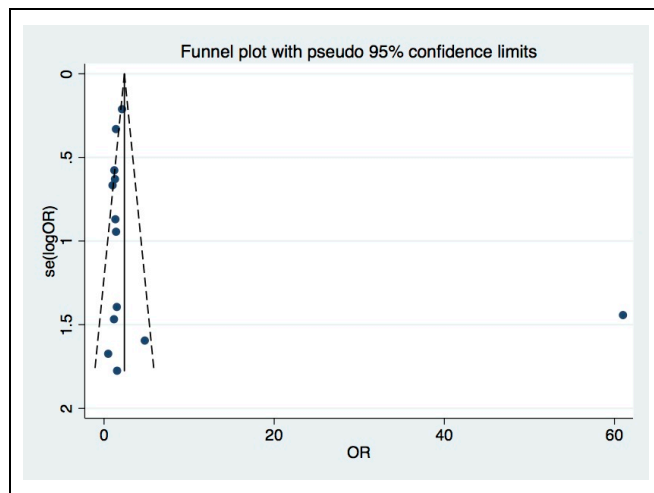


Figura 6 - Razão de chance para ARE preservada e comprometida em pacientes com PIC < 20 e PIC ≥ 20



**Figura 7 - Gráfico de funil avaliando a possibilidade de viés entre 15 os estudos incluídos na comparação da diferença média da PIC entre pacientes com ARE comprometida ou preservada. Cada círculo representa um estudo na metanálise**



**Figura 8 - Gráfico de funil avaliando a possibilidade de viés entre 11 os estudos incluídos na comparação da razão de chances em pacientes sem ou com hipertensão intracraniana associada a ARE comprometida ou preservada. Cada círculo representa um estudo na metanálise**

### 3.4 Discussão

Os dados qualitativos revelaram tendência para ARE comprometida em pacientes com hipertensão intracraniana. Estes resultados foram confirmados por dados quantitativos (OR 2,27, CI 1,21,  $p = 0,01$ ) (Figuras 2 a 6).

Os estudos de autorregulação estática que utilizaram os métodos de FSE demonstraram ARE comprometida em pacientes com hipertensão intracraniana apesar das dificuldades para utilização destas técnicas (Figura 2). Estudos com DTC, que mediram a VFSE e ARE demonstraram apenas uma tendência de correlação entre ARE comprometida e hipertensão intracraniana (Figura 3). Existem dois aspectos principais que poderiam afetar os resultados dos estudos com DTC: a) o pequeno número de estudos que forneceram dados para análise quantitativa e b) "pseudo" autorregulação. Esta última condição pode ocorrer em até 30% dos pacientes com TCE (Sahuquillo *et al.*, 2000) e está relacionada à redução da complacência intracraniana. Desta forma, a falta de espaço intracraniano pode impedir a entrada do FSE após a elevação da PA sistêmica (Sahuquillo *et al.*, 2000). Na verdade, não houve nenhum estudo de ARE estática e DTC que revelasse uma relação evidente entre ARE comprometida e hipertensão intracraniana na análise qualitativa, possivelmente devido a essa limitação.

Os estudos de autorregulação dinâmica não requerem variações significativas da PA sistêmica, e podem fornecer avaliações mais precisas da ARE ao longo do tempo porque os dados são analisados continuamente a cada milissegundo durante oscilações da PA. Na autorregulação estática analisa-se os dados da dinâmica do FSE e da PA sistêmica em dois momentos

específicos: antes e após a modificação da PA sistêmica. Desta forma, não há informações contínuas da ARE entre os dois momentos. Além disso, para avaliação adequada de ARE estática é preconizada uma variação da PA sistêmica média de no mínimo 20 mmHg para melhorar a sensibilidade do método. É importante ressaltar que há correlação moderada à alta entre métodos de estudos da ARE estática e dinâmica (Strebel *et al.*, 1995; Steiner *et al.*, 2003; Zweifel *et al.*, 2008). O crescente interesse na utilização dos métodos dinâmicos para o estudo da ARE coincide com a maior disponibilidade destas técnicas que permitem o estudo contínuo da ARE durante as variações espontâneas ou induzidas da PA sistêmica em um tempo determinado. Desta forma, os estudos de ARE dinâmicos não requerem obrigatoriamente modificações induzidas da PA sistêmica, sendo assim, mais adequados para os pacientes na unidade de terapia intensiva. Além disso, ao contrário da técnica de autorregulação estática, a autorregulação dinâmica fornece as modificações da ARE seguindo as modificações da PA sistêmica a cada milissegundo. A maior parte dos estudos dinâmicos revelaram ARE comprometida nos pacientes com hipertensão intracraniana, mesmo quando considerada a heterogeneidade entre as técnicas (Figura 4). Alguns estudos relataram correlação moderada à alta entre ARE comprometida e hipertensão intracraniana, apesar dos diferentes métodos aplicados para análise da ARE dinâmica através do índice de correlação móvel (Soehle *et al.*, 2004; Zweifel *et al.*, 2008; Budohoski *et al.*, 2012; Dias *et al.* 2014). É importante reforçar que PRx e Mx tendem a fornecer a ARE dinâmica intracraniana global, visto que FSCx, ORx e Lx tendem a fornecer dados mais localizados da ARE.

Um dos principais impulsionadores da pesquisa nos mecanismos regulatórios do FSE é o desejo de compreender seu envolvimento em condições fisiopatológicas. Há uma tendência a considerar que a ARE comprometida seria um importante fator de elevação da PIC, devido à redução na resposta pressórica vasomotora da microcirculação encefálica, que pode estar associada ao rompimento da barreira hematoencefálica e extravasamento de fluidos transcapilares com conseqüente tumefação encefálica, especialmente durante a elevação da PAM (Mascia *et al.*, 2000; Czosnyka *et al.*, 2001; Jalan *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2001; Steiner *et al.*, 2002; Ter Minassian *et al.*, 2002; Tofteng *et al.*, 2004; Hlatky *et al.*, 2006; Thorat *et al.*, 2008; Zweifel *et al.*, 2008; Radolovich *et al.*, 2011; Lewis *et al.* 2014; Tang *et al.*, 2015). Dois estudos demonstraram aumento significativo da PIC após a desinsuflação do manguito localizado nas coxas de pacientes com ARE comprometida, possivelmente por causa de uma ausência de reatividade da pressão vascular cerebral frente as variações da PA sistêmica; a elevação da PIC ocorreu durante a recuperação da PA sistêmica após súbita queda durante a desinsuflação (Hlatky *et al.*, 2005 e 2006). Nas ondas A de Lundberg, ou ondas de platô da PIC, observou-se ARE significativamente comprometida durante o momento de hipertensão intracraniana sustentada, associada a um aumento no volume de FSC, na ausência de variação significativa da pressão arterial sistêmica. Estes achados sugerem que a vasodilatação microvascular cerebral está associada ao dano temporário da ARE e conseqüente redução da reatividade pressórica da microvasculatura encefálica no momento do platô da hipertensão intracraniana.

As crises metabólicas cerebrais não oliguêmicas associadas ao hiperfluxo sanguíneo encefálico podem ter algum papel na ARE comprometida, causando tumefação intersticial e consequente hipertensão intracraniana (de Lima Oliveira *et al.*, 2014a, 2014b e 2016). Alguns autores demonstraram que a crise metabólica não oliguêmica persistente, associada aos níveis elevados da relação lactato/piruvato, do glutamato e níveis baixos de glicose, ocorreu em pacientes com ARE comprometida e hipertensão intracraniana refratária tardia, apesar da craniotomia descompressiva (Ho *et al.*, 2008; Bor-Seng-Shu *et al.*, 2012). Nesta condição, o oxigênio tecidual cerebral não foi aproveitado para produção de energia e consequentemente toda energia foi produzida pelo ciclo anaeróbico por possível dano mitocondrial. Neste estudo, todos os pacientes com crise metabólica não oliguêmica e prognóstico desfavorável tiveram o oxigênio do tecido cerebral (Pt<sub>b</sub>O<sub>2</sub>) elevado ou apropriado (Bor-Seng-Shu *et al.*, 2010). Portanto, a crise metabólica cerebral não oliguêmica em conjunto com a inflamação tecidual podem estar associadas ao dano da ARE e desencadear a hipertensão intracraniana; estas condições são frequentemente presentes TCE, HSA, e outras patologias independentemente da presença ou ausência de PIC elevada (de Lima Oliveira *et al.*, 2015). No entanto, alguns autores argumentam que a hipertensão intracraniana é um fator independente causador da ARE comprometida (Cremer *et al.*, 2004; Dias *et al.*, 2014). Uma das causas pode estar associada a crise metabólica oliguêmica por restrição do FSE durante elevações da PIC. Na crise metabólica encefálica oliguêmica, onde há redução do FSE e do oxigênio tecidual cerebral, a acidose tecidual encefálica causada por excesso de ácido láctico pode ser um dos principais fatores para o dano da ARE.

Alguns autores relatam que a reatividade microvascular pressórica tende a ser mais afetada do que a reatividade ao PCO<sub>2</sub> em pacientes com TCE ou com HSA; pequena ou nenhuma correlação foi encontrada entre esses dois componentes da ARE (Munar *et al.*, 2000; Jalan *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2001; Cremer *et al.*, 2004) embora alguns autores encontraram correlação entre estes mecanismos em pacientes com AVC isquêmico sem hipertensão intracraniana (Salinet *et al.*, 2015). Estes achados indicam que esses mecanismos podem atuar separadamente, isto é, de maneira independente, em patologias específicas.

Uma questão importante a respeito da ARE é sua correlação com o prognóstico. Somente dois estudos com autorregulação estática correlacionaram prognóstico desfavorável em pacientes com ARE comprometida; estes achados foram qualitativos (Voldby *et al.*, 1985; Munar *et al.*, 2000). Com o advento dos estudos da ARE dinâmica, muitos autores correlacionaram a ARE comprometida a prognóstico desfavorável (Czosnyka *et al.*, 1996 e 2001; Steiner *et al.*, 2003; Balestreri *et al.*, 2004; Zweifel *et al.*, 2008; Consonni *et al.*, 2009; Sorrentino *et al.*, 2011; Jaeger *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2016); entre estes estudos, dois autores identificaram hipertensão intracraniana e ARE comprometida como causas significativas de desfechos desfavoráveis ou fatais (Czosnyka *et al.*, 1996; Budohoski *et al.*, 2012). É possível que a combinação de hipertensão intracraniana com ARE comprometida possua uma correlação mais forte com óbito ou prognóstico desfavorável do que qualquer outra variável, embora não haja nenhum estudo que correlacione ambos os fatores juntos ao prognóstico do paciente.



Finalmente, esta revisão identificou correlação significativa entre hipertensão intracraniana e ARE comprometida, apesar da heterogeneidade metodológica das técnicas aplicadas nos estudos de autorregulação. Alguma evidência fisiopatológica indicou que a ARE comprometida pode conduzir ao estado de hipertensão intracraniana. Entretanto, a hipertensão intracraniana pode ter papel relevante no dano à ARE.

#### **3.4.1 Limitações da revisão sistemática**

O grande intervalo de confiança nos dados da metanálise pode indicar que a ARE comprometida também pode ocorrer em pacientes com níveis normais de PIC; esses achados podem ter contribuído para a heterogeneidade dos dados. Os pacientes que participaram do estudo foram submetidos ao tratamento da hipertensão intracraniana que pode afetar a análise da correlação entre ARE e hipertensão intracraniana em dois aspectos: a) as intervenções podem naturalmente reduzir o número dos pacientes com PIC mais elevada e o tempo da duração da hipertensão intracraniana, e b) hipotermia, a solução salina hipertônica, as drogas barbitúricas e a indometacina podem afetar a ARE de várias formas. É também importante reforçar a necessidade do levantamento de dados mais padronizados em estudos da ARE no futuro, a fim de fornecer informações mais precisas sobre a relação entre ARE e hipertensão intracraniana, independentemente do método aplicado.

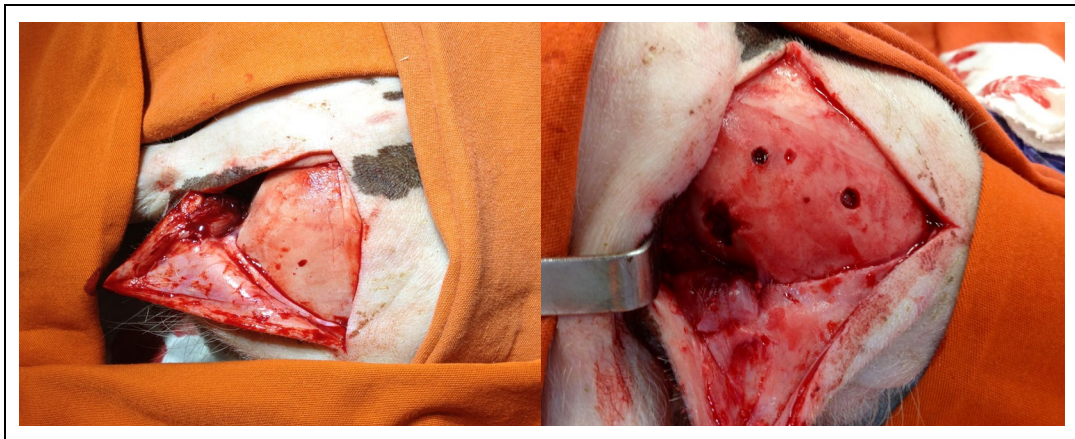
## **4 MÉTODOS**

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o presente protocolo (Anexo A). Suínos de aproximadamente 2 meses de idade, das raças Landrace e Duroc, pesando aproximadamente de 18 kg a 20 kg foram anestesiados com Propofol 5 mg/kg/h a 10 mg/kg/h (1% Provine®), analgesiados com Fentanil (Fentanest®, Cristália), com dose inicial de 5 µg/kg, seguido de infusão contínua de 0,08 mg/kg/min a 0,15 mg/kg/min. Os animais foram ventilados (ventilador Fan Dixtal® 5010) com volume controlado corrente de 10 mL/kg e uma fração de oxigênio inspirado de 0,40 através de um tubo endotraqueal. A artéria femoral direita foi canulada para mensuração contínua da PA sistêmica. O volume controlado final CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) e a saturação periférica da hemoglobina (SpO<sub>2</sub>) também foram medidos continuamente.

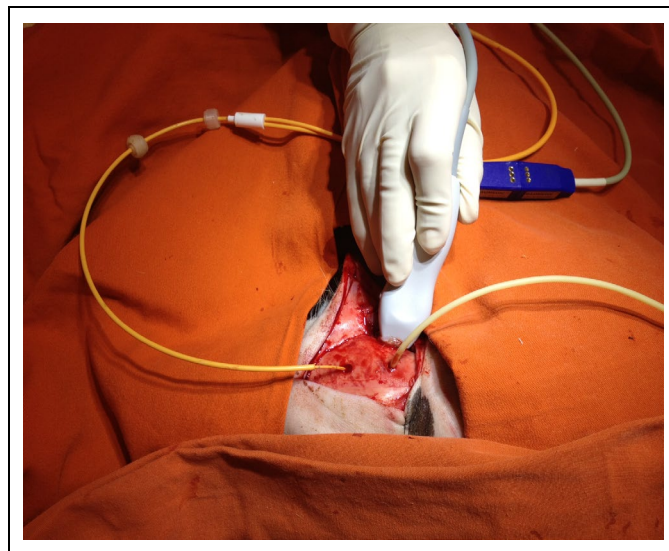
#### **4.1 Preparação do Modelo Experimental**

Dois orifícios de 3 mm foram feitos lateralmente à direita a 1 cm da sutura metópica: o orifício anterior à sutura coronal para introdução do sensor de oximetria do tecido cerebral (cateter multiparamétrico microchip do tipo multissensor, Neurovent-PTiO®; Raumedic) inserido a 1,5 cm de profundidade no lobo frontal, e o orifício posterior à sutura coronal para

introdução de uma sonda uretral pediátrica número 8, inserido a 2 cm de profundidade no lobo parietal. Um terceiro orifício de 5 mm, na fossa média anterior à direita, foi utilizado como janela para a exame de ultrassonografia (duplex - modo B e Doppler com transdutor de 4 Mhz A 8 Mhz, modelo MicroMax®, Sonosite®, Bothel, WA) (Figuras 9 e 10).



**Figura 9 - Incisão em forma de “L” na linha média para exposição das suturas sagital e coronal; orifícios laterais a sutura metópica: anterior e posterior a sutura sagital e o terceiro orifício na região temporal**



**Figura 10 - Orifícios no crânio do suíno; a esquerda visualiza-se o cateter multiparamétrico introduzido no orifício anterior à sutura coronal e à direita a sonda vesical introduzida no orifício posterior à sutura coronal. Na região temporal visualiza-se o transdutor para ultrassonografia**

#### **4.2 Indução de Hipertensão Intracraniana (Fase Insuflação)**

Neste modelo não traumático, depois do preparo de cada um dos animais, o balão do cateter pediátrico foi progressivamente insuflado com solução salina a 0,9%, por 15 minutos através de bomba de infusão contínua até que 4 mL ou 7 mL fosse infundido, a fim de proporcionar hipertensão intracraniana leve/moderada ou grave, respectivamente (Figura 11). O volume de 4 mL corresponderia a uma lesão expansiva de 72,7 mL em adultos humanos, e o volume de 7 mL corresponderia a uma lesão de 127,3 mL (De Andrade *et al.*, 2013). O grupo com hipertensão intracraniana leve/moderado foi considerado com PIC  $\leq$  25 mmHg, e o grupo hipertensão intracraniana grave com PIC  $>$  25 mmHg.

#### **4.3 Infusão Endovenosa de Solução Salina e Desinsuflação do Balão para Tratamento da Hipertensão Intracraniana**

Após uma hora e meia da insuflação do balão, solução salina a 3% (5,3 mL/kg) foi infundida através de um cateter venoso. Depois de 30 minutos, o balão foi desinsuflado. Os parâmetros fisiológicos foram monitorados por uma hora após a desinsuflação do balão.

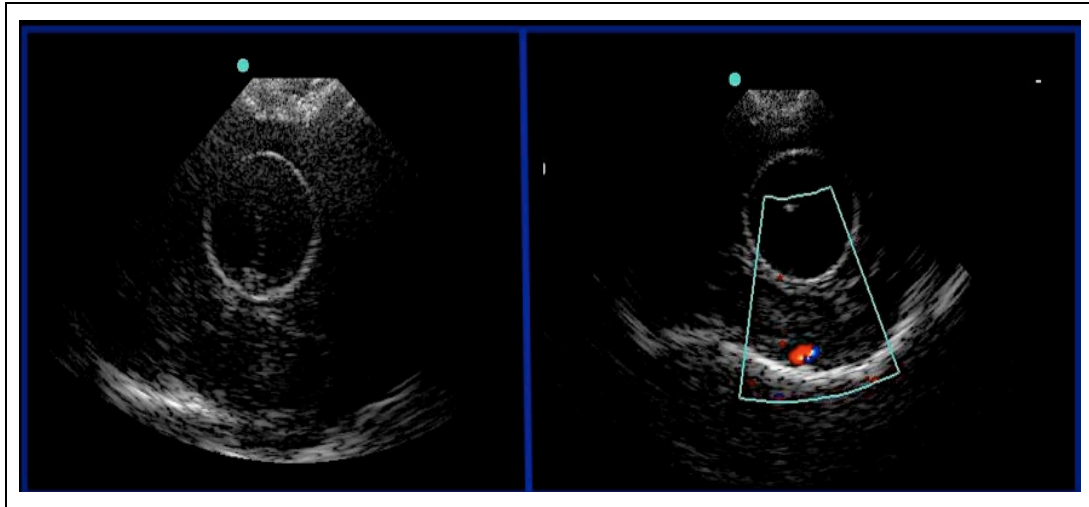
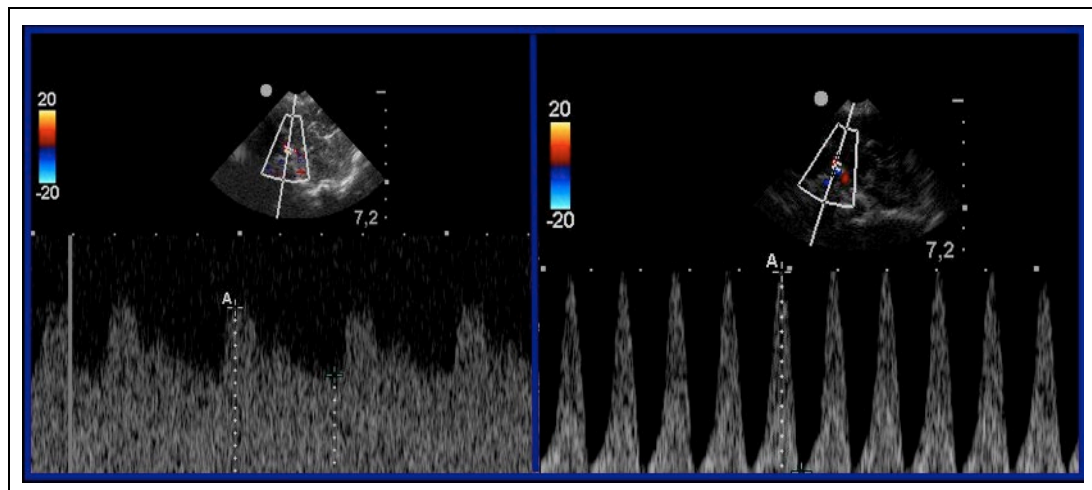


Figura 11 - Visualização do balão insuflado através da ultrassonografia pela técnica de modo B; visualização de vaso intracraniano através da ultrassonografia pela técnica de *Color Flow*

#### 4.4 Autorregulação Encefálica

O índice de autorregulação cerebral estática (IARE) foi avaliado por meio da VFSE obtida a partir de exame de ultrassonografia com Doppler (MicroMax<sup>®</sup> model, Sonosite<sup>®</sup>, Bothell, WA, USA) (Figura 12). O operador do equipamento de ultrassonografia desconhecia a PIC e o volume do balão. O IARE foi testado antes e após cada uma das seguintes etapas experimentais: indução da hipertensão intracraniana, infusão endovenosa de solução salina a 3%, e desinsuflação do balão. A PAM foi elevada em 20 mmHg por meio de droga vasoativa (Noradrenalina), respeitando limite superior de 120 mmHg. A pressão arterial sistêmica média (PAM) inicial e final e a VFSE foram anotadas, a fim de se calcular a RVC como segue:  $RVC = PAM/VFSE$ . O *static ratio of regulation* (sROR) foi calculado da seguinte forma:  $sROR = 100(\% \Delta RVC / \% \Delta PAM)$ , onde  $\Delta RVC$  = a mudança no RVC, e  $\Delta PAM$  = mudança na PAM (Strebel *et al.*, 1995).



**Figura 12 - Obtenção das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico por técnica de Doppler antes e após a indução de hipertensão intracraniana. Após à indução de hipertensão intracraniana grave houve redução significativa da fase diastólica do espectro das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico**

#### 4.5 Fim do Experimento

No fim do experimento os animais foram sacrificados com uma overdose endovenosa de Propofol (20 mg/kg) e Fentanil (10 mg/kg) seguida por uma dose de 40 mL de cloreto de potássio a 19,1%. Os cérebros foram removidos, pesados e fatiados para excluir possíveis hemorragias encefálicas que pudessem influir na pressão intracraniana.

Após esta fase, os animais foram colocados em sacos plásticos de biotério, com rótulos que identificavam claramente a origem, conteúdo e o pesquisador responsável. Eles foram, em seguida, transportados e incinerados, conforme protocolo rotineiro da técnica cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

#### 4.6 Métodos Estatísticos

Variáveis contínuas foram testadas por normalidade com a aplicação do teste Kolmogorov-Smimov e estão expressadas como medianas e variações interquartis ou como a média  $\pm$  SD como aplicável. Para analisar a diferença dos efeitos de intervenção (insuflação do balão para indução da hipertensão intracraniana, infusão endovenosa de solução salina e desinsuflação do balão) em variáveis (PIC, VFSE, PA sistêmica, IARE e EtCO<sub>2</sub>), entre os dois grupos (hipotensão e hipertensão intracraniana), uma análise de variância (ANOVA) com repetição foi empregada. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS (versão 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL). A significância foi fixada *a priori* em  $p < 0,05$ . Quando identificadas interações significativas, aplicamos testes post- hoc Scheffé. Realizou-se análise correlacional de Pearson para variáveis contínuas.



## **5 RESULTADOS**

## 5.1 Animais

Vinte de oito suínos foram recrutados ao estudo. Destes, 16 suínos concluíram o experimento. Doze suínos foram excluídos uma vez que apresentaram colapso circulatório encefálico após a insuflação do balão. As características dos animais estão resumidas na Tabela 1. Não houve diferença significativa na PIC, no ETCO<sub>2</sub>, na PAM e na ARE basal entre os grupos.

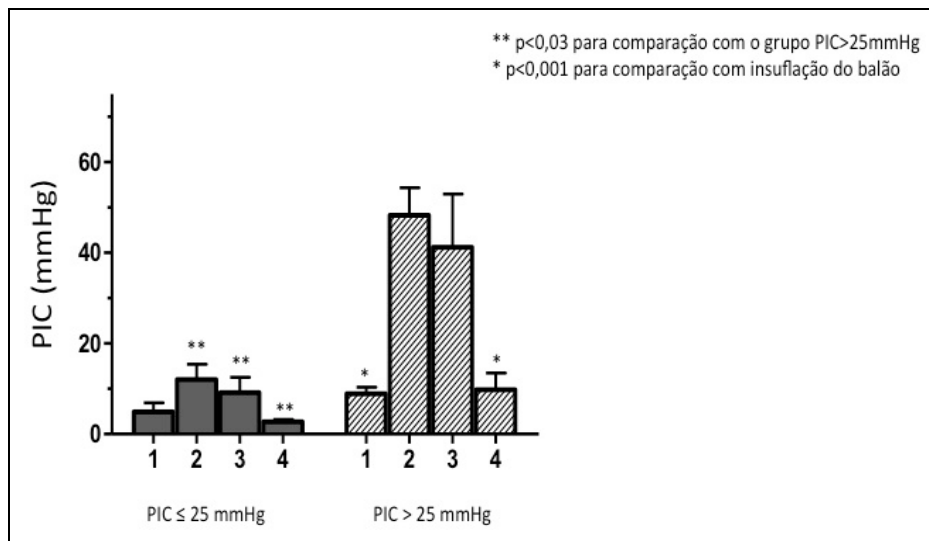
**Tabela 1 - Características dos indivíduos estudados;  $\pm$  desvio padrão**

	Hipertensão intracraniana leve n=8	Hipertensão intracraniana grave n=8
Sexo F [%]	3 [37]	5 [62]
peso kg	19,12 $\pm$ 0,7	19,31 $\pm$ 1,0
ETCO <sub>2</sub> mmHg	41 $\pm$ 5,8	41,62 $\pm$ 4,4
VFSE cm/s	44,8 $\pm$ 22,8	25,0 $\pm$ 7,5
PAM mmHg	77,0 $\pm$ 12,5	91,6 $\pm$ 7,6
PIC pré-insuflação	4,88 $\pm$ 4,6	8,87 $\pm$ 3,4

F: Feminino; PAM: Pressão arterial média; PIC: Pressão intracraniana; VFSE: Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral

## 5.2 Alterações da PIC

Em resposta as mudanças na PIC, ANOVA revelou que houve interações significativas entre os grupos e entre as intervenções ( $p = 0,01$  e  $p = 0,002$ , respectivamente). Em ambos os grupos, a insuflação do balão resultou em uma PIC mais elevada do que a registrada antes da insuflação (Gráfico 1). Além disso, houve redução gradual da PIC durante as intervenções. As variações de PIC foram significativas somente no grupo com hipertensão intracraniana grave ( $p = 0,007$  entre a basal e a insuflação do balão,  $p = 0,04$  entre a basal e a solução salina e  $p = 0,02$  entre a desinsuflação do balão (cirurgia) e a solução salina) (Gráfico 1). No grupo da hipertensão intracraniana grave, não houve diferença significativa da PIC entre a insuflação do balão e a infusão de solução salina ( $p = 0,87$ ) ou entre a basal e a cirurgia ( $p = 0,88$ ) (Gráfico 1). A PIC foi maior no grupo com hipertensão intracraniana grave que no grupo de hipertensão intracraniana leve/moderada nos momentos da insuflação do balão e injeção de solução salina ( $p = 0,01$  para ambos), respectivamente.

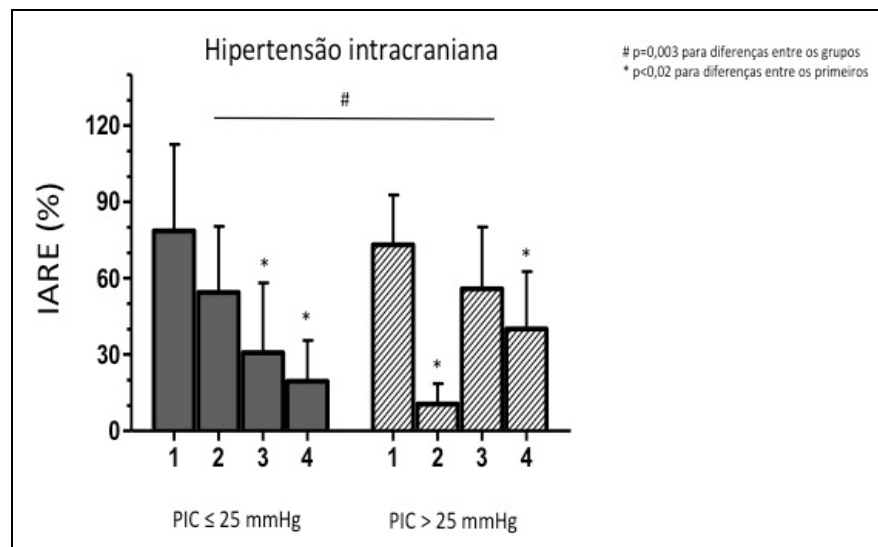
**Gráfico 1 - Dados da ANOVA para pressão intracraniana (PIC)**

1 - Pré-insuflação do balão; 2 - Insuflação do balão para indução da hipertensão intracraniana 3 - Infusão endovenosa de solução salina; 4 - Desinsuflação do balão para tratamento da hipertensão intracraniana.

### 5.3 Alterações da ARE

ANOVA resultou em ARE significativamente diferente entre as intervenções ( $p = 0,001$ ). Enquanto um aumento na PIC levou à redução do IARE em ambos os grupos (Gráfico 2), a diferença atingiu significância estatística somente no grupo com hipertensão intracraniana grave ( $p = 0,001$ ); neste grupo, houve um elevação do IARE depois da infusão de solução salina ( $p = 0,02$ ) e após desinsuflação do balão ( $p = 0,04$ ) (Gráfico 2). Além disso, no grupo de hipertensão intracraniana grave, não houve diferença significativa do IARE entre as medidas basais e as obtidas após a infusão de solução salina ( $p = 0,25$ ) ou entre a solução salina e a desinsuflação do balão ( $0,44$ ). No entanto, houve diferença significativa entre IARE pré insuflação e IARE após desinsuflação ( $p < 0,02$ ).

**Gráfico 2 - Dados da ANOVA para o índice de autorregulação estática (IARE)**



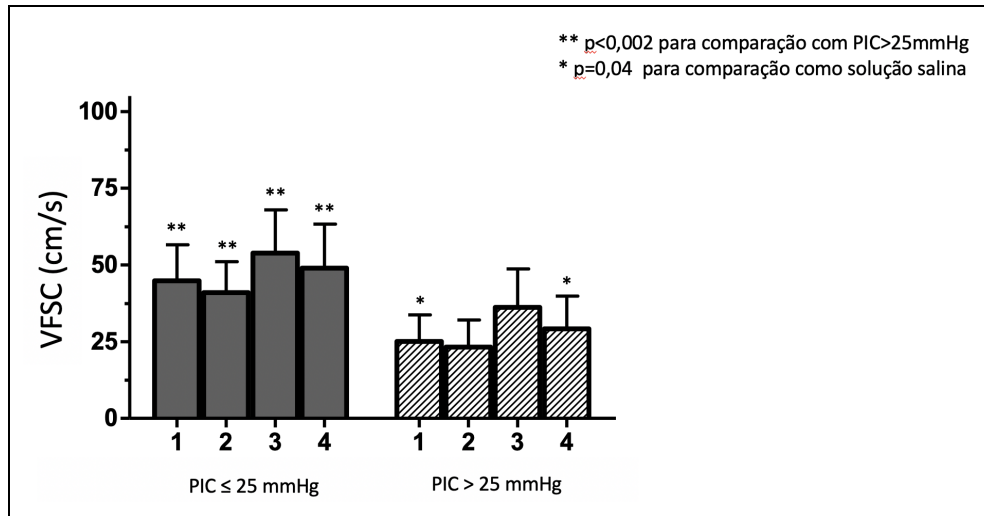
1 - Pré-insuflação do balão; 2 - Insuflação do balão para indução da hipertensão intracraniana; 3 - Infusão endovenosa de solução salina; 4 - Desinsuflação do balão para tratamento da hipertensão intracraniana.

# p=0,003 para diferenças entre os grupos exceto no momento 1 (IARE basal).

#### 5.4 Alterações na VFSE

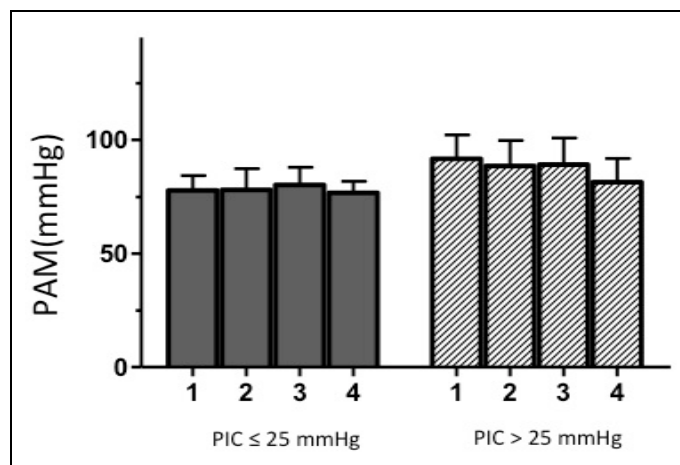
O VFSE foi maior no grupo com hipertensão intracraniana leve do que no grupo com hipertensão intracraniana grave ( $p < 0,002$ ). No grupo com hipertensão intracraniana grave a VFSE foi maior após a infusão de solução salina do que no momento da pré insuflação ou após a insuflação do balão ( $p = 0,04$ ) (Gráfico 3). Além disso, no grupo de hipertensão intracraniana grave, a PA sistêmica tendeu a ser mais alta sem significância estatística (Gráfico 4).

**Gráfico 3 - Dados da ANOVA para velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VFSC)**



1 - Pré-insuflação do balão; 2 - Insuflação do balão para indução da hipertensão intracraniana; 3 - Infusão endovenosa de solução salina; 4 - Desinsuflação do balão para tratamento da hipertensão intracraniana.

**Gráfico 4 - Dados da ANOVA para PA sistêmica média (PAM)**

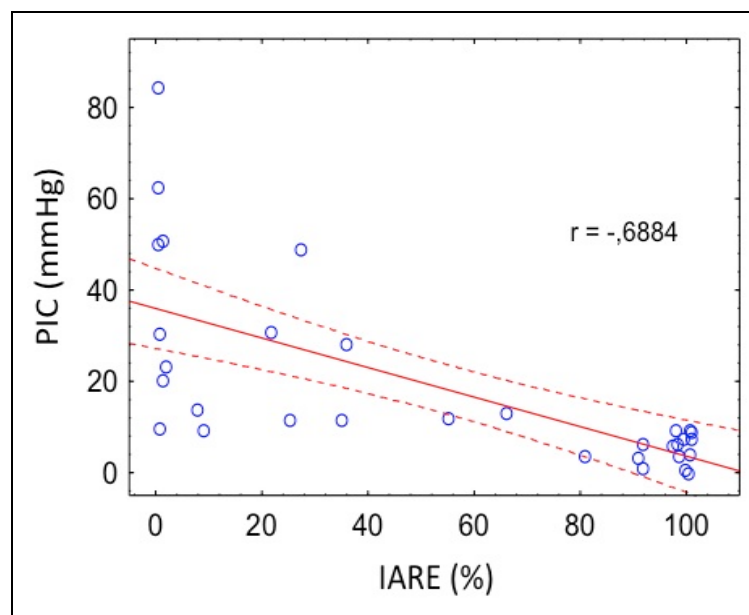


1- Pré-insuflação do balão; 2 - insuflação do balão para indução da HIC; 3 - Infusão endovenosa de solução salina; 4 - Desinsuflação do balão para tratamento da HIC

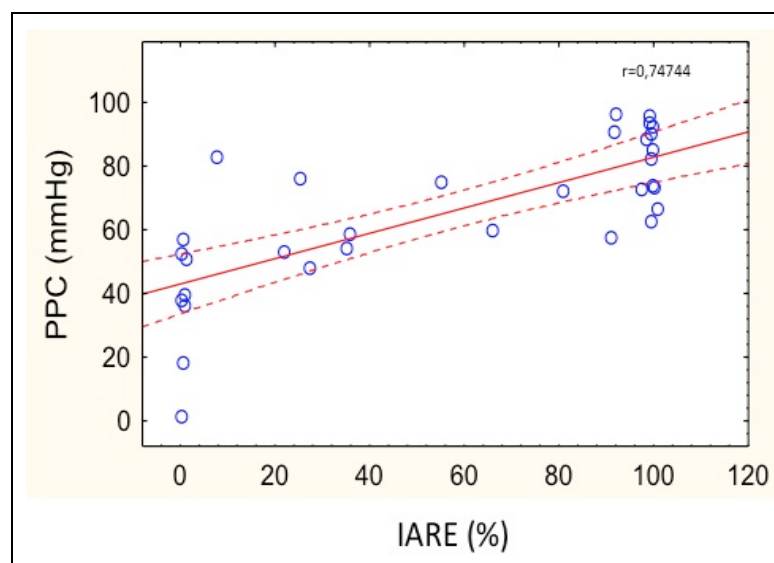
### 5.5 Correlação entre PIC e IARE e PIC e PPC

Houve uma correlação inversa entre o a PIC e o IARE; PICs elevadas foram associadas a IAREs mais baixos ( $r = -0,68$  e  $p < 0,05$ ) (Gráfico 5). Houve também uma correlação direta entre a pressão de perfusão cerebral (PPC) e o IARE ( $r = 0,74$  e  $p < 0,05$ ) (Gráfico 6).

**Gráfico 5 - Correlação entre PIC e IARE**



**Gráfico 6 - Correlação entre PPC e IARE**



Em relação ao pH sistêmico e ao  $\text{PCO}_2$ , houve diferença significativa entre os resultados no início do experimento e os obtidos no momento de desinsuflação do balão (7,4 e 7,3, respectivamente ( $p = 0,005$ ), e 37,5 e 38,3 mmHg, respectivamente ( $p = 0,037$ ).



## **6 DISCUSSÃO**

Alguns modelos experimentais foram propostos para avaliar a ARE durante hipertensão intracraniana. Estes incluem infusão de ringer lactato no espaço intraventricular (Wolf e Forbes, 1928; Anile *et al.*, 2009; Hauerberg *et al.*, 1998), de líquido cefalorraquidiano (LCR) nos ventrículos ou na cisterna magna (Grubb *et al.*, 1975; Johnston *et al.*, 1974; Portnoy *et al.*, 1982; Barzo *et al.*, 1991; Hauerberg e Jhuler, 1994; Brady *et al.*, 2009; Bragin *et al.*, 2016), de LCR infectado no espaço subaracnóideo (Tureen *et al.*, 1990), indução de lesão criogênica cerebral (Reilly *et al.*, 1977), infusão de LCR acidificado nas cisternas encefálicas (Bay-Hansen *et al.*, 2003), indução de TCE (Lewelt *et al.*, 1980; Nawashiro *et al.*, 1995), indução de tumores cerebrais (Hossman e Bloink, 1981), infusão de sangue no espaço subaracnóideo (Boisveter *et al.*, 1978; Yamamoto *et al.*, 1998), obstrução das veias jugulares (Nusbaun *et al.*, 2014), indução de parada cardíocirculatória (Lee *et al.*, 2011), indução de insuficiência hepática (Dethloff *et al.*, 2008) e insuflação de balão intracraniano (Miller *et al.*, 1973; Watts *et al.*, 2002; De Andrade *et al.*, 2013). A maior parte destes estudos aplicaram técnicas que causam hipertensão intracraniana difusa e usaram substâncias e métodos que foram associados com a ARE comprometida mesmo com PIC normal, como por exemplo indução de TCE, infusão de sangue nas cisternas encefálicas (De Lima Oliveira *et al.*, 2015 e 2016) e

infusão LCR artificial (Grubb *et al.*, 1975; Tureen *et al.*, 1990; Bay-Hansen *et al.*, 2003). Além disso, os anestésicos usados em alguns estudos foram halotano e isoflurano, ambos conhecidos por modificar significativamente a ARE (Nawashiro *et al.*, 1980; Hauerberg e Jhuler, 1994; Hauerberg *et al.*, 1998; Yamamoto *et al.*, 1998; Richards *et al.*, 1999; Engelborghs *et al.*, 2000; Watts *et al.*, 2002; Bay-Hansen *et al.*, 2003; Dethloff *et al.*, 2008; Anile *et al.*, 2009; Brady *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2011; Nusbaun *et al.*, 2014; Bragin *et al.*, 2016). O modelo experimental que elegemos para este estudo teve como objetivo induzir hipertensão intracraniana através de insuflação de balão inserido no parênquima cerebral. Deste modo, utilizou-se uma técnica sem substâncias que promovessem modificações da ARE previamente a hipertensão intracraniana, como por exemplo, sangue ou produtos da reação inflamatória associada ao TCE e/ou a meningite. Além disso, o Propofol que foi o anestésico usado no experimento, não está associado a alterações significativas da ARE.

Os resultados do presente estudo indicam claramente que a ARE foi comprometida durante hipertensão intracraniana grave. Além disso, houve uma relação inversa entre a PIC e o IARE e uma relação direta entre o PPC e o IARE. Um estudo anterior, que usou a mesma técnica em cães também revelou que a ARE foi comprometida durante a hipertensão intracraniana (Miller *et al.*, 1973). No entanto, outro estudo descobriu que, o mesmo modelo aplicado em ratos, resultou em ARE intacta com PIC entre 25 a 30 mmHg (Watts *et al.*, 2002). No presente estudo, houve uma tendência sem significância estatística para ARE comprometida em indivíduos com PIC  $\leq$  25

mmHg. Possivelmente, o comprometimento da ARE esteja associado à vasodilatação da microvasculatura encefálica a fim de evitar redução do FSE durante elevações da pressão intracraniana, uma vez que esta microvasculatura é a principal reguladora do FSE por meio do esfíncter das arteríolas pré-capilares. Esta vasodilatação compensatória pode reduzir a reatividade microvascular encefálica às modificações da PA sistêmica por meio do mecanismo miogênico e conseqüentemente estar associada à ARE comprometida. Outra possibilidade é a vasoparesia microcirculatória e incapacidade de resposta da microvasculatura encefálica às oscilações da PA sistêmica durante hipertensão intracraniana. A primeira descrição da vasodilatação arterial pial durante hipertensão intracraniana moderada foi descrita em 1928, em um modelo experimental que provocou um aumento difuso da PIC através da infusão de solução de Ringer Lactato na cisterna magna (Wolf e Forbes, 1928). Posteriormente, esses achados foram confirmados em outros experimentos que demonstraram que a RCV estava reduzida durante hipertensão intracraniana para permitir a entrada de fluxo sanguíneo encefálico adicional a fim de compensar a redução na PPC (Grubb *et al.*, 1975; Barzo *et al.*, 1991; Anile *et al.*, 2009; Brady *et al.*, 2009; Nusbaun *et al.*, 2014; Bragin *et al.*, 2016). Outros estudos demonstraram que a hipertensão intracraniana está associada a um aumento do limite inferior e/ou uma diminuição do limite superior da faixa de PAM sistêmica associada à constância do fluxo sanguíneo cerebral (Grubb *et al.*, 1975; Barzo *et al.*, 1991; Hauerberg *et al.*, 1998; Brady *et al.*, 2009; Bragin *et al.*, 2016). Tais resultados sugerem que a ARE é gravemente comprometida durante a

hipertensão intracraniana, ou seja, a constância do FSE ocorreu em um limite muito estreito de variações da PAM sistêmica. Além disso, a redução na RCV, que estava associada à hipertensão intracraniana, pode desencadear aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica e a consequente expansão do conteúdo de água livre no encéfalo (Pannier *et al.*, 1975; Bragin *et al.*, 2016). Este seria um fator adicional para elevação da PIC. No entanto, não há consenso na literatura se o dano na ARE desencadeia a hipertensão intracraniana ou vice-versa, especialmente em modelos experimentais que usam técnicas que estão associadas à ARE comprometida na ausência de hipertensão intracraniana. As ondas A ou “platô” da hipertensão intracraniana são caracterizadas por elevação súbita da PIC com duração de 5 a 20 minutos e, após este período, retornam para os níveis iniciais espontaneamente. Estas ondas são provavelmente desencadeadas pela ARE comprometida, que está ligada a uma redução temporária na reatividade da pressão vascular cerebral, seguida por um aumento no volume sanguíneo cerebral e um consequente elevação da PIC (Ursino *et al.*, 1998; Czosnyka, *et al.* 1999); estes achados podem indicar que a elevação da PIC está associada ao dano da ARE. Os resultados do presente estudo indicam claramente que insuflação do balão e consequente desencadeamento da hipertensão intracraniana, está associada ao dano da ARE possivelmente sem envolver mecanismos tóxicos e/ou inflamatórios, mesmo nos sujeitos que evoluíram com pequenos aumentos na PIC.

Considerando a constância do calibre das grandes artérias encefálicas nos sujeitos deste estudo, a VFSE obtida pela técnica de

Doppler pode estimar o FSE. Neste estudo, o FSE diminuiu significativamente durante a hipertensão intracraniana grave, apesar da tendência para a elevação da PA sistêmica e da redução da RCV a fim de compensar a redução da PPC (Grubb *et al.*, 1975; Miller *et al.*, 1973; Anile *et al.*, 2009; Bragin *et al.*, 2016). Portanto, o FSE reduzido agregado a ARE comprometida podem agravar a oligoemia durante estado de reduções da PA sistêmica em indivíduos com hipertensão intracraniana. O FSE basal (antes da insuflação do balão) foi menor no grupo com hipertensão intracraniana grave, enquanto a ARE estava intacta; este achado provavelmente ocorreu em decorrência a PA sistêmica antes da insuflação do balão ser mais elevada neste grupo, desencadeando um elevação da RCV pela resposta miogênica à hipertensão arterial sistêmica e consequente redução do FSE.

Agentes osmóticos podem melhorar o FSE, aumentar a PPC e reduzir a PIC, especialmente em pacientes com ARE comprometida (Muizelaar *et al.*, 1984; Scalfani *et al.*, 2012). Em pacientes com TCE, a solução salina hipertônica a 20% pode recuperar a capacidade autorregulatória encefálica antes do aumento da PPC e da redução da PIC (Dias *et al.*, 2014). Nos sujeitos com hipertensão intracraniana grave, a solução salina hipertônica a 3% melhorou eficazmente a ARE e reduziu discretamente a PIC, embora alguns autores demonstraram redução significativa da PIC após infusão desta solução em pacientes com TCE (Quresh *et al.*, 1998). Possivelmente os agentes osmóticos podem modificar a ARE comprometida, promovendo um aumento da RCV (Muizelaar *et al.*, 1984). Após a infusão de uma

solução salina a 3% nos indivíduos com hipertensão intracraniana grave, houve também um aumento no FSE, que possivelmente estava vinculada a uma redução nos níveis de água livre cerebral e um aumento no volume de plasma intravascular (Muizelaar *et al.*, 1984; Scalfani *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2014). Ainda, a tendência de redução da PIC após a infusão de solução salina pode ter resultado na melhora da complacência intracraniana e um consequente aumento na VFSE.

Após a desinsuflação do balão notou-se redução significativa na PIC. No grupo da hipertensão intracraniana grave, observamos que o valor do IARE foi superior após desinsuflação do balão do que o observado após insuflação. Este achado reforça a teoria de que a elevação da PIC tem efeito deletério sobre a ARE e que o tratamento efetivo da hipertensão intracraniana pode melhorar a ARE. Nas duas etapas do estudo durante as quais a hipertensão intracraniana foi reduzida, a ARE foi superior em relação ao momento da pós insuflação do balão nos sujeitos com hipertensão intracraniana grave. Alguns autores têm proposto que o "alívio súbito" da hipertensão intracraniana está associado à dilatação substancial das artérias piais, que pode ser secundária à oliguemia durante o período PIC elevada; desta forma, mesmo após o alívio da hipertensão intracraniana, segundo estes autores, a ARE permaneceu muito comprometida (Wolf e Forbes, 1928). Outros autores têm sugerido que níveis de NADPH são marcadamente aumentados durante hipertensão intracraniana, resultando em acidose cerebral e ARE comprometida (Bragin *et al.*, 2016). A infusão de LCR ácido nas cisternas cerebrais foi associada à ARE comprometida,

mesmo na ausência de hipertensão intracraniana (Bay-Hansen *et al.*, 2003). Além disso, a hipertensão intracraniana persistente esta provavelmente associada à hipóxia e à disfunção mitocondrial, o que pode promover a acidose cerebral e a hiperemia secundária (Ho *et al.*, 2008; Bor-Seng-Shu *et al.*, 2010; De Lima Oliveira *et al.*, 2014a e 2014b). Assim, a hipertensão intracraniana prolongada associada a acidose do tecido cerebral podem sustentar a hiperemia e a redução da RCV após uma redução da PIC. No entanto, períodos mais curtos de hipertensão intracraniana (30 a 60 minutos), que são seguidos por alívio da PIC podem estar associados ao FSE normal (Grubb *et al.*, 1975). Os sujeitos no grupo de hipertensão intracraniana grave foram expostos a duas horas de PIC elevada. Levantamos a hipótese de que o IARE final não atingiu os mesmos níveis do IARE pré insuflação do balão em decorrência da acidose encefálica e/ou sistêmica e pela hipercapnia, que foram mais significativas no final do experimento. Apesar destes fatores locais e sistêmicos, o IARE foi superior o final do experimento do que no momento após insuflação do balão, reforçando o dano a ARE durante a hipertensão intracraniana grave.

### **6.1 Limitações do Estudo**

A principal limitação de nossa pesquisa foi a instabilidade dos sujeitos. Hipercapnia e acidose sistêmica foram observadas durante o experimento e, provavelmente influenciaram a ARE nos grupos tratados com hipertensão intracraniana leve e grave. Isto foi particularmente verdadeiro no grupo da hipertensão intracraniana leve, em que a ARE foi completamente



comprometida no final do experimento. O estudo foi realizado em animais não adultos, e desta forma, o resultado poderia ser potencialmente diferente em sujeitos adultos. Apesar da força de correlação entre os resultados dos estudos com ARE estática e dinâmica, dados de autorregulação dinâmica acrescentariam informações importantes para as nossas conclusões pois poderia fornecer a correlação entre VFSE e oscilações da PA continuamente ao invés de duas medidas pontuais (não contínuas). Além disso a técnica de ARE dinâmica não exige oscilações acentuadas da PA para realização do estudo da ARE.

## **7 CONCLUSÃO**

A hipertensão intracraniana pode causar acometimento da capacidade autorregulatória encefálica, especialmente a hipertensão intracraniana grave.

O tratamento da hipertensão intracraniana pode restabelecer a função da autorregulação encefálica.

**8 ANEXO**

## Anexo A - Parecer do CEUA



Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Avenida Dr. Arnaldo, 455  
Pacaembu – São Paulo – SP

## COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Certificamos que o projeto intitulado “**Autorregulação estática do fluxo sanguíneo encefálico em modelo experimental com hipertensão intracraniana**”, protocolo nº **042/16** sob a responsabilidade de **Edson Bor Seng-Shu e Marcelo de Lima Oliveira**, apresentado pelo Departamento de Neurologia - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Faculdade de Medicina da USP em 17.05.2016.

Finalidade	( ) Ensino ( x ) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Outubro/2018
Espécie/linhagem/raça	Suíno
Nº de animais	<b>30</b>
Peso/Idade	6 meses
Sexo	Macho/Fêmea
Origem	Granja RG

CEUA-FMUSP, 17 de Maio de 2016

Dr. Eduardo Pompeu  
Coordenador

**Comissão de Ética no Uso de Animais**

## **9 REFERÊNCIAS**

Anile C, De Bonis P, Ficola A, Mangiola A, Petrella A. Cerebral blood flow autorregulation during intracranial hypertension: a simple, purely hydraulic mechanism? *Childs Nerv Syst.* 2009;25(3):325-.

Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Schmidt E, Smielewski P, Matta B, Pickard JD. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir.* 2004;146:131-41.

Barzo P, Doczi P, Csete K, Buza Z, Bodosi M. Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: infusion via cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery.* 1991;28:821-5.

Bay-Hansen R, Ma XD, Hauerberg J, Larsen EH, Juhler M. Effects of cerebrospinal fluid acidity on cerebral blood flow and autoregulation in rats. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15(2):110-8.

Boisveter DP, Overton TR, Weir B, Grace MG. Cerebral arterial responses to induced hypertension following subarachnoid hemorrhage in the monkey. *J Neurosurg.* 1978;49(1):75-83.

Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, Teixeira MJ, Valbuza JS, de Oliveira MM, Panerai RB. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2012;117:589-96.

Bor-Seng-Shu E, Oliveira ML, Teixeira MJ. Traumatic brain injury and metabolism. *J Neurosurg.* 2010;112:1351-3.

Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: Relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg.* 1992;77:15-9.

Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Czosnyka M, Smielewisk P, Shaffner DH. The lower limit of cerebral blood flow autoregulation is increased with elevated intracranial pressure. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1278-83.

Bragin DE, Statom G, Nemoto EM. Dynamic cerebrovascular and intracranial pressure reactivity assessment of impaired cerebral autorregulation in intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:255-6.

Budohoski KP, Czosnyka M, de Riva N, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Lavinio A. The relationship between cerebral blood flow autoregulation and cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2012;71(3):652-60.

Castellani G, Zweifel C, Kim DJ, Carrera E, Radolovich DK, Smielewski P, Hutchinson PJ, Pickard JD, Czosnyka M. Plateau Waves in Head Injured Patients Requiring Neurocritical Care. *Neurocritical Care.* 2009; 143-50.



Consonni F, Abate MG, Galli D, Citerio G. Feasibility of a continuous computerized monitoring of cerebral autoregulation in neurointensive care. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):232-40.

Cremer OL, van Dijk GW, Amelink GJ, de Smet AMGA, Moons KGM, Kalkman CJ. Cerebral hemodynamic responses to blood pressure manipulation in severely head-injured patients in the presence or absence of intracranial hypertension. *Anesth Analg*. 2004; 99(4):1211-7.

Czosnyka M, Miller C. Monitoring of cerebral autorregulation. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2:S95-102.

Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*. 1996;27(10):1829-34.

Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Schmidt EA, Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Hemodynamic characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injury patients. *J Neurosurg*. 1999;91(1):11-9.

Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD, Chir M. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg*. 2001;95(5):756-63.

De Andrade AF, Soares MS, Patriota GC, Belon AR, Paiva WS, Bor-Seng-Shu E, de Lima Oliveira M, Nascimento CN, Noletto GS, Junior ACA, Figueiredo EG, Otoch JP, Teixeira MJ. Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine. *Arq Neuropsiq*. 2013;71(10):802-6.

De Lima Oliveira M, Bor-Seng-Shu E, Simm RF, Boas TV, Aguiar PHP. Commentary: Systemic, local, and imaging biomarkers of brain injury: More needed, and better use of those already established? *Front Neurol*. 2016;7:34.

De Lima Oliveira M, de Azevedo DS, de Azevedo MK, Nogueira RC, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Encephalic hemodynamic phases in subarachnoid hemorrhage: how to improve the protective effect in patient prognoses. *Neural Regen Res*. 2015;10(5):748-52.

De Lima Oliveira M, Kairalla AC, Fonoff ET, Martinez RC, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Cerebral microdialysis in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: state of the art. *Neurocrit Care*. 2014a;21(1):152-62.

De Lima Oliveira M, Paiva W, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Brain metabolic crisis in traumatic brain injury: What does it mean? *J Neurotrauma*. 2014b;31(20):1750-1.

Dethloff TJ, Knudsen GM, Larsen FS. Cerebral blood flow autoregulation in experimental liver failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(5):916-26.

Dias C, Silva MJ, Pereira E, Silva S, Cerejo A, Smielewski P, Rocha AP, Gaio AR, Paiva JA, Czosnyka M. Post-traumatic multimodal brain monitoring: response to hypertonic saline. *J Neurotrauma*. 2014;31(22):1872-80.

Engelborghs K, Haseldoncx M, Van Reempts J, Van Rossem K, Wouters L, Borgers M, Verlooy J. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury. *J Neurotr*. 2000;17(8):667-77.

- Gao L, Smielewski P, Czosnyka M, Ercole A. Cerebrovascular signal complexity six hours after intensive care unit admission correlates with outcome after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016;33:2011-8.
- Grubb RL, Raichle ME, Phelps ME, Ratcheson RA. Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in monkeys. *J Neurosurg*. 1975;43(4):385-98.
- Hauerberg J, Jhuler M. Cerebral blood flow regulation in acute intracranial hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14(3):519-25.
- Hauerberg J, Xiaudong M, Willumsen L, Pedersen DB, Juhler M. The upper limit of cerebral blood flow autorregulation in acute intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1998;10(2):106-12.
- Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):127-32.
- Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Intracranial pressure response to induced hypertension: role of dynamic pressure autoregulation. *Neurosurgery*. 2005;57(5):917-23.
- Ho CL, Wang CM, Lee KK, Ng I, Ang BT. Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008;108(5):943-9.
- Hossman KA, Bloink M. Blood flow and regulation of blood flow experimental peritumoral edema. *Stroke*. 1981;12(2):211-7.

Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2097-101.

Jalan R, Damink SWO, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Restoration of cerebral blood flow autoregulation and reactivity to carbon dioxide in acute liver failure by moderate hypothermia. *Hepatology*. 2001;34(1):50-4.

Johnston IH, Rowan JO, Harper AM, Jennett WB. Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(5):585-92.

Lang EW, Kasprowicz M, Smielewski P, Pickard J, Czosnyka M. Changes in cerebral partial oxygen pressure and cerebrovascular reactivity during intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):85-91.

Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Yam A, Mudaliar Y, Mehdorn HM, Dorsch NWI. Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: The link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1053-9.

Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, Boscardin WJ, Martin NA. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg*. 2001;95(2):222-32.

Lee JK, Brady KM, Mytar JO, Kibler KK, Carter EL, Hirsh KG, Hogue CW, Easley RB, Jordan LC, Smielewsk P, Czosnyka M, Shafnner DH, Koehler RC. Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia. *Critic Care Med.* 2011;39(10):2337-45.

Lewelt W, Jenkins LW, Miller JD. Autorregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain. *J Neurosurg.* 1980;53(4):500-11.

Lewis PM, Smielewski P, Rosenfeld JV, Pickard JD, Czosnyka M. A continuous correlation between intracranial pressure and cerebral blood flow velocity reflects cerebral autoregulation impairment during intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit Care.* 2014;21(3):514-25.

Lu CW, Czosnyka M, Shieh JS, Smielewska A, Pickard JD, Smielewski P. Complexity of intracranial pressure correlates with outcome after traumatic brain injury. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2399-408.

Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. NINDS Traumatic Coma Data Bank: Intracranial pressure monitoring methodology. *J Neurosurg.* 1991;75:S21-7.

Mascia L, Andrews PJ, McKeating EG, Souter MJ, Merrick MV, Piper IR: Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: the role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):202-5.

Miller JD, Stanek AE, Langfitt TW. Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression. *J Neurosurg.* 1973;39(2):186-96.

Muizelaar JP, Lutz III HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely headinjured patients. *J Neurosurg.* 1984;61(4):700-6.

Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma.* 2000;17(1):41-51.

Nawashiro H, Shima K, Chigasaki H. Immediate cerebrovascular response to close head injury in rat. *J Neurotrauma.* 1995;12(2):189-97.

Nusbaun D, Clark J, Brady K, Kibler K, Sutton J, Easley RB. Alteration in the lower limit of autoregulation with elevations in cephalic venous pressure. *Neurol Res.* 2014;36(12):1063-71.

Pannier JL, Leusen I. Cerebral blood flow in cats after an acute hypertensive insult with damage to the blood-brain barrier. *Stroke.* 1975;6(2):188-98.

Portnoy HD, Chopp M, Branch C, Shannon MB. Cerebral fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autorregulation. *J Neurosurg.* 1982; 56(5):666-78.

Puppo C, Lopez L, Farina G, et al. Indomethacin and cerebral autoregulation in severe head injured patients: a transcranial Doppler study. *Acta Neurochir.* 2007;149(2):139-49.

Quresh AI, Suarez JI, Bhardwaj AM, Mirsk M, Schnitzer MS, Hanley DF, Ulatowisky JA. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med*. 1998;26(3):440-6.

Radolovich DK, Aries MJ, Castellani G, Corona A, Lavinio A, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M. Pulsatile intracranial pressure and cerebral autoregulation after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):379-86.

Reilly PL, Farrar JK, Miller JD. Vascular reactivity in the primate brain after acute cryogenic injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(11):1092-101.

Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD. Assessment of critical closing pressure in the cerebral circulation as a measure of cerebrovascular tone. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(11):1221-7.

Rosenthal G, Sanchez-Mejia RO, Phan N, Hemphill JC, 3rd, Martin C, Manley GT. Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2011;114(1):62-70.

Sahuquillo J, Amoros S, Santos A, Poca MA, Valenzuela H, Báguena M, Garnacho A. False autoregulation (pseudoautoregulation) in patients with severe head injury. Its importance in CPP management. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:485-90.

Salinet AS, Robinson TG, Panerai RB. Effects of cerebral ischemia on human neurovascular coupling, CO<sub>2</sub> reactivity, and dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol*. 2015;118(2):170-7.

Salinet ASM, Panerai RB, Robinson TG. The longitudinal evolution of cerebral blood flow regulation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(2):186-97.

Scalfani MT, Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Diringer MN. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2012;27(5):526.e7-12.

Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1133-9.

Sorrentino E, Budohoski KP, Kasprowicz M, Smielewski P, Matta B, Pickard JD, Czosnyka M. Critical thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):188-93.

Steiner LA, Coles JP, Czosnyka M, Minhas PS, Fryer TD, Aigbirhio FI, Clark JC, Smielewski P, Chatfield DA, Donovan T, Pickard JD, Menon DK. Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):765-70.



Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik S, Smielewsky P, Chatfield D, Menon DK, Pickard JD. Continuous monitoring of cerebrovascular reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Critical Care Med.* 2002;30(4):733-8.

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;83(1):66-76

Tang SC, Lin RJ, Shieh JS, Wu AY, Lai DM, Huang SJ, Jeng JS. Effect of mannitol on cerebrovascular pressure reactivity in patients with intracranial hypertension. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(9):842-8.

Ter Minassian A, Dube L, Guilleux AM, Wehrmann N, Ursino M, Beydon L. Changes in intracranial pressure and cerebral autoregulation in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30(7):1616-22.

Thorat JD, Wang EC, Lee KK, Seow WT, Ng I. Barbiturate therapy for patients with refractory intracranial hypertension following severe traumatic brain injury: Its effects on tissue oxygenation, brain temperature and autoregulation. *J Clin Neurosci.* 2008;15(2):143-8.

Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(7):798-804.

- Tureen JH, Dworkin RJ, Kennedy SL, Sachdeva M, Sande MA. Loss of cerebral autoregulation in experimental meningitis rabbits. *J Clin Invest.* 1990;85(2):577-81.
- Ursino M, Lodi CA. Interaction among autoregulation, CO<sub>2</sub> reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model. *Am J Physiol.* 1998;274(5):H1715-28.
- Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1985;62(1):59-67.
- Wang EC, Ang BT, Wong J, Lim J, Ng I. Characterization of cerebrovascular reactivity after craniectomy for acute brain injury. *Br J Neurosurg.* 2006;20(1):24-30.
- Watts ADJ, Wyss AJ, Gelb AW. Phenylephrine increases cerebral perfusion pressure without increasing intracranial pressure in rabbits with balloon-elevated intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002;14(1):31-4.
- Wolf HG, Forbes HS. Observations of pial circulation during changes in intracranial pressure. *Arch Neurol Psychiatry.* 1928;20(5):1035-47.
- Yamamoto S, Nishizawa S, Tsukada H, Kakiushi T, Yokoyama T, Ryu H, Uemura K. Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats: Chronic vasospasm shifts the upper and lower limits of the autoregulatory range toward higher blood pressures. *Brain Res.* 1998;26;782(1-2):194-201.

Zweifel C, Czosnyka M, Lavinio A, Castellani G, Kim DJ, Carrera E, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Smielewski P. A comparison study of cerebral autoregulation assessed with transcranial Doppler and cortical laser Doppler flowmetry. *Neurol Res.* 2010;32(4):425-8.

Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, Hiler M, Balestreri M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Hutchinson P, Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E2.

## **APÊNDICES**

## Apêndice A - Publicações

26/11/2020

Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine - PubMed

FULL TEXT LINKS

Full text available at [SciELO.org](https://scielo.org)[Arq Neuropsiquiatr.](#) 2013 Oct;71(10):802-6. doi: 10.1590/0004-282X20130126.

### Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine

Almir Ferreira de Andrade<sup>1</sup>, Matheus Schmidt Soares, Gustavo Cartaxo Patriota, Alessandro Rodrigo Belon, Wellingson Silva Paiva, Edson Bor-Seng-Shu, Marcelo de Lima Oliveira, Clarissa Nóbrega Nascimento, Gustavo Sousa Noleto, Aderaldo Costa Alves Junior, Eberval Gadelha Figueiredo, José Pinhata Otoch, Manoel Jacobsen Teixeira

Affiliations

PMID: 24212519 DOI: 10.1590/0004-282X20130126

[Free article](#)

#### Abstract

**Objective:** Intracranial hypertension (IH) develops in approximately 50% of all patients with severe traumatic brain injury (TBI). Therefore, it is very important to identify a suitable animal model to study and understand the pathophysiology of refractory IH to develop effective treatments.

**Methods:** We describe a new experimental porcine model designed to simulate expansive brain hematoma causing IH. Under anesthesia, IH was simulated with a balloon insufflation. The IH variables were measured with intracranial pressure (ICP) parenchymal monitoring, epidural, cerebral oximetry, and transcranial Doppler (TCD).

**Results:** None of the animals died during the experiment. The ICP epidural showed a slower rise compared with parenchymal ICP. We found a correlation between ICP and cerebral oximetry.

**Conclusion:** The model described here seems useful to understand some of the pathophysiological characteristics of acute IH.

#### Related information

[MedGen](#)

#### LinkOut - more resources

Full Text Sources

[Scientific Electronic Library Online](#)

26/11/2020

The Effects of Induction and Treatment of Intracranial Hypertension on Cerebral Autoregulation: An Experimental Study - PubMed

FULL TEXT LINKS



► [Neurol Res Int.](#) 2018 Jun 25;2018:7053932. doi: 10.1155/2018/7053932. eCollection 2018.

## The Effects of Induction and Treatment of Intracranial Hypertension on Cerebral Autoregulation: An Experimental Study

Marcelo de Lima Oliveira<sup>1</sup>, Angela Macedo Salinet<sup>1</sup>, Ricardo de Carvalho Nogueira<sup>1</sup>,  
Alessandro Rodrigo Belon<sup>1</sup>, Wellingson Silva Paiva<sup>1</sup>, Brasil Chian Ping Jeng<sup>1</sup>,  
Manoel Jacobsen Teixeira<sup>1</sup>, Edson Bor-Seng-Shu<sup>1</sup>

Affiliations

PMID: 30046492 PMID: PMC6036802 DOI: 10.1155/2018/7053932

[Free PMC article](#)

### Abstract

**Background:** This study aimed to analyse cerebral autoregulation (CA) during induction and treatment of intracranial hypertension (ICH) in an experimental model.

**Materials and methods:** Landrace and Duroc piglets were divided into mild and severe ICH groups. Four or seven millilitres of saline solution was infused into paediatric bladder catheter inserted in the parietal lobe (balloon inflation). After 1.5 h, a 3% saline solution was infused via venous catheter, and 30 min later, the bladder catheter balloon was deflated (surgery). The cerebral static autoregulation (sCA) index was evaluated using cerebral blood flow velocities (CBFV) obtained with Doppler ultrasound.

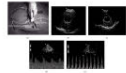
**Results:** Balloon inflation increased ICP in both groups. The severe ICH group showed significantly lower sCA index values ( $p=0.001$ , ANOVA) after balloon inflation (ICH induction) and a higher sCA index after saline injection ( $p=0.02$ ) and after surgery ( $p=0.04$ ). ICP and the sCA index were inversely correlated ( $r=-0.68$  and  $p<0.05$ ). CPP and the sCA index were directly correlated ( $r=0.74$  and  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** ICH was associated with local balloon expansion, which triggered CA impairment, particularly in the severe ICH group. Moreover, ICP-reducing treatments were associated with improved CA in subjects with severe ICH.

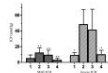
### Figures

26/11/2020

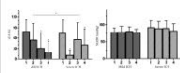
The Effects of Induction and Treatment of Intracranial Hypertension on Cerebral Autoregulation: An Experimental Study - PubMed



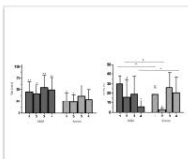
**Figure 1** 5 (a) Ultrasound transducer under the...



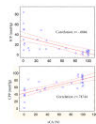
**Figure 2** 5 ICP before and after ICH...



**Figure 3** 5 sCA and MABP before and...



**Figure 4** 5 CBFV and CVRi in the...



**Figure 5** 5 Pearson's correlation analysis of ICP...

**Related information**

[MedGen](#)

**LinkOut – more resources**

**Full Text Sources**

[Europe PubMed Central](#)

[Hindawi Limited](#)

[PubMed Central](#)

10/12/2020

The influence of intracranial hypertension on static cerebral autoregulation - PubMed

FULL TEXT LINKS



> [Brain Inj.](#) 2020 Jul 28;34(9):1270-1276. doi: 10.1080/02699052.2020.1797166. Epub 2020 Aug 3.

## The influence of intracranial hypertension on static cerebral autoregulation

Marcelo de-Lima-Oliveira<sup>1</sup>, Almir Andrade Ferreira<sup>1</sup>, Alessandro Rodrigo Belon<sup>2</sup>,  
Angela Macedo Salinet<sup>1</sup>, Ricardo Carvalho Nogueira<sup>3</sup>, Brasil Chian Ping<sup>1</sup>, Wellingson Silva Paiva<sup>1</sup>,  
Manoel Jacobsen Teixeira<sup>1</sup>, Edson Bor-Seng-Shu<sup>1</sup>

Affiliations

PMID: 32744909 DOI: [10.1080/02699052.2020.1797166](https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1797166)

### Abstract

**Objectives:** To analyze the influences of mild and severe intracranial hypertension on cerebral autoregulation (CA).

**Patients and methods:** Duroc piglets were monitored with an intracranial pressure (ICP) catheter. Intracranial hypertension was induced via infusion of 4 or 7 ml of saline solution by a bladder catheter that was inserted into the parietal lobe. The static cerebral autoregulation (sCA) index was evaluated via cerebral blood flow velocities (CBFv). Piglets with ICPs  $\leq 25$  and  $> 25$  mmHg were considered as group 1 and 2, respectively. Continuous variables were evaluated using the Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test. The main parameters were collected before and after ICH induction and compared using two-factor mixed-design ANOVAs with the factor of experimental group (mild and severe ICH).

**Results:** In group 1 (ICP  $\leq 25$  mmHg), there were significant differences in sCA ( $p = .01$ ) and ICP ( $p = .0002$ ) between the basal and balloon inflation conditions. In group 2 (ICP  $> 25$  mmHg), there were significant differences in CBFv ( $p = .0072$ ), the sCA index ( $p = .0001$ ) and ICP ( $p = .00001$ ) between the basal and balloon inflation conditions.

**Conclusion:** We conclude that intracranial hypertension may have a direct effect on sCA.

**Keywords:** Mild intracranial hypertension; cerebral autoregulation; experimental model; intracranial hypertension.

### Related information

[MedGen](#)

### LinkOut - more resources

Full Text Sources

[Taylor & Francis](#)



10/12/2020

Intracranial Hypertension and Cerebral Autoregulation: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed

FULL TEXT LINKS



[Review](#) > [World Neurosurg.](#) 2018 May;113:110-124. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.194.  
Epub 2018 Feb 6.

## Intracranial Hypertension and Cerebral Autoregulation: A Systematic Review and Meta-Analysis

Marcelo de-Lima-Oliveira<sup>1</sup>, Angela S M Salinet<sup>1</sup>, Ricardo C Nogueira<sup>1</sup>, Daniel S de Azevedo<sup>1</sup>, Wellington S Paiva<sup>1</sup>, Manoel J Teixeira<sup>1</sup>, Edson Bor-Seng-Shu<sup>2</sup>

Affiliations

PMID: 29421451 DOI: [10.1016/j.wneu.2018.01.194](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.194)

### Abstract

**Objective:** To present a systematic review and meta-analysis to establish the relation between cerebral autoregulation (CA) and intracranial hypertension.

**Methods:** An electronic search using the term "Cerebral autoregulation and intracranial hypertension" was designed to identify studies that analyzed cerebral blood flow autoregulation in patients undergoing intracranial pressure (ICP) monitoring. The data were used in meta-analyses and sensitivity analyses.

**Results:** A static CA technique was applied in 10 studies (26.3%), a dynamic technique was applied in 25 studies (65.8%), and both techniques were used in 3 studies (7.9%). Static CA studies using the cerebral blood flow technique revealed impaired CA in patients with an ICP  $\geq 20$  (standardized mean difference [SMD] 5.44%, 95% confidence interval [CI] 0.25-10.65,  $P = 0.04$ ); static CA studies with transcranial Doppler revealed a tendency toward impaired CA in patients with ICP  $\geq 20$  (SMD -7.83%, 95% CI -17.52 to 1.85,  $P = 0.11$ ). Moving correlation studies reported impaired CA in patients with ICP  $\geq 20$  (SMD 0.06, 95% CI 0.07-0.14,  $P < 0.00001$ ). A comparison of CA values and mean ICP revealed a correlation between greater ICP and impaired CA (SMD 5.47, 95% CI 1.39-10.1,  $P = 0.01$ ). Patients with ICP  $\geq 20$  had an elevated risk of impaired CA (OR 2.27, 95% CI 1.20-4.31,  $P = 0.01$ ).

**Conclusions:** A clear tendency toward CA impairment was observed in patients with increased ICP.

**Keywords:** Acute liver failure; Cerebral autoregulation; Intracranial hypertension; Subarachnoid hemorrhage; Traumatic brain injury.

Copyright © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Related information

[MedGen](#)

### LinkOut - more resources

Full Text Sources

[ClinicalKey](#)

[Elsevier Science](#)

[Medical](#)

[Genetic Alliance](#)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421451/>

1/1

**Apêndice B - Apresentações em congressos**

Salinet A, de Lima Oliveira M, Nogueira R, Belon A, Paiva W, Andrade A, Jeng B, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. The effect of mild intracranial hypertension on static cerebral autorregulation: an experimental study. In: XVI International Symposium on Intracranial Pressure & Neuromonitoring (ICP); VI Annual Meeting of Cerebral Autorregulation Research Network, june 2016; Cambrige, USA.