

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso**

Declaro que o trabalho intitulado **Avaliação Das Respostas De Dióxido De Carbono Na Autorregulação Cerebral No Traumatismo Cranioencefálico: Revisão Sistemática**

realizado pelo(s) aluno(s) **Washington Elias Facundo de Matos Alves e Ricardo Ganem Sugino**

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho



**UNIVERSIDADE SANTO AMARO (UNISA)**

**Curso de Medicina**

**Washington Elias Facundo de Matos Alves**

**Ricardo Ganem Sugino**

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DE DIÓXIDO DE CARBONO NA  
AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL NO TRAUMATISMO  
CRANIOENCEFÁLICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**São Paulo**

**2023**

**Washington Elias Facundo de Matos Alves**

**Ricardo Ganem Sugino**

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DE DIÓXIDO DE CARBONO NA  
AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL NO TRAUMATISMO  
CRANIOENCEFÁLICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Medicina da Universidade Santo  
Amaro – UNISA, como requisito parcial para  
obtenção do título Bacharel em Medicina  
Orientadora: Profa. Dra. Débora Driemeyer  
Wilbert

**São Paulo**

**2023**

## Ficha Catalográfica

A477a

Alves, Washington Elias Facundo de Matos

Avaliação das respostas de dióxido de carbono na autorregulação cerebral no traumatismo cranioencefálico: revisão sistemática / Washington Elias Facundo de Matos Alves, Ricardo Ganem Sugino. - 2023.

40 f. : il., color.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert.

Co-orientador: Prof. Dr. Arnaldo Alves da Silva

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2023.

Bibliografia incluída.

1. Lesões encefálicas traumáticas. 2. Homeostase. 3. Dióxido de carbono. I. Sugino, Ricardo Ganem. II. Wilbert, Débora Driemeyer. III. Silva, Arnaldo Alves da. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 617.575

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima  
CRB8/9304

**Washington Elias Facundo de Matos Alves**

**Ricardo Ganem Sugino**

**AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DE DIÓXIDO DE CARBONO NA  
AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL NO TRAUMATISMO  
CRANIOENCEFÁLICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Coorientador: Arnaldo Alves da Silva

Orientador: Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Orientador

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Avaliador

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Avaliador

**Conceito Final**

---

Washington Elias Facundo de Matos Alves, Ricardo Ganem Sugino, Arnaldo Alves da Silva, Débora Driemeyer Wilbert. *Avaliação Das Respostas De Dióxido De Carbono Na Autorregulação Cerebral No Traumatismo Cranioencefálico: Revisão Sistemática*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2023.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O traumatismo cranioencefálico é uma lesão grave e preocupante que afeta principalmente jovens adultos do sexo masculino. As principais causas são acidentes de trânsito, quedas e agressões. A prevenção é fundamental, com o uso de capacete e cinto de segurança, porém ainda há uma baixa adesão a essas medidas preventivas. É necessário implementar políticas públicas voltadas para a prevenção do TCE, com ações de conscientização da população sobre os riscos e medidas de segurança, além do fortalecimento do sistema de saúde para um atendimento adequado e eficiente aos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para reduzir as sequelas e a mortalidade associadas ao TCE. No entanto, o acesso aos serviços de saúde e a qualidade da assistência prestada podem ser limitados em algumas regiões do país, havendo também uma falta de padronização nos protocolos de atendimento ao paciente com TCE. É necessário um esforço conjunto para enfrentar esse problema de saúde pública. **OBJETIVO:** analisar a influência das terapias de dióxido de carbono na autorregulação cerebral em pacientes com lesões cerebrais traumáticas. Os objetivos específicos são identificar possíveis estratégias para controlar os níveis de dióxido de carbono a fim de reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados com lesões cerebrais traumáticas. **METODOLOGIA:** envolve um protocolo de revisão sistemática que delinea os critérios de elegibilidade, fontes de informação, estratégia de busca, resultados de interesse, avaliação de viés e medidas de tratamento. O estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO, e os dados serão analisados utilizando o software REVMAN. O processo de seleção de artigos é baseado no framework P.I.C.O., com a população sendo adultos com mais de 18 anos e com lesões neurológicas agudas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao final da seleção dos artigos foram reunidos 7 artigos. Os estudos apontam uma correlação entre a autorregulação cerebral e os níveis de oxigenação cerebral (hipóxia), bem como a velocidade do fluxo Doppler transcraniano. As limitações na documentação e relato dos estudos incluídos dificultam a realização de uma análise abrangente. Métodos de relato inconsistentes e documentação inadequada podem dificultar a replicação e verificação dos resultados, destacando a necessidade de práticas padronizadas de relato em pesquisas futuras. Os estudos incluídos nesta análise forneceram algumas informações sobre a relação entre os níveis de CO<sub>2</sub> e a autorregulação cerebral, mas existem limitações significativas, como tamanho amostral pequeno, metodologias desatualizadas, análise incompleta de dados e falta de dados de reatividade ao CO<sub>2</sub>. **CONCLUSÃO:** Mais pesquisas com amostras maiores e designs de estudo robustos são necessários para uma compreensão abrangente da autorregulação cerebral e sua relação com os níveis de CO<sub>2</sub>. Além disso, estudos futuros devem abordar as fraquezas metodológicas identificadas em pesquisas anteriores, empregar protocolos

padronizados e garantir a coleta abrangente de dados para conclusões mais precisas e válidas sobre esse complexo processo fisiológico.

**Palavras-Chave:** Circulação cerebrovascular. Lesões encefálicas traumáticas. Dióxido de carbono.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Traumatic brain injury is a serious and concerning injury that mainly affects young adult males. The main causes are traffic accidents, falls, and assaults. Prevention is essential, with the use of helmets and seat belts, but there is still low adherence to these preventive measures. It is necessary to implement public policies aimed at preventing TBI, with actions to raise awareness among the population about risks and safety measures, as well as strengthening the health system for adequate and efficient patient care. Early diagnosis and proper treatment are essential to reduce the sequelae and mortality associated with TBI. However, access to health services and the quality of care provided may be limited in some regions of the country, and there is also a lack of standardization in protocols for treating TBI patients. A joint effort is needed to address this public health problem. **OBJECTIVE:** To analyze the influence of carbon dioxide therapies on cerebral autoregulation in patients with traumatic brain injuries. The specific objectives are to identify possible strategies to control carbon dioxide levels in order to reduce morbidity and mortality in hospitalized patients with traumatic brain injuries. **METHODOLOGY:** Involves a systematic review protocol that outlines eligibility criteria, sources of information, search strategy, outcomes of interest, bias assessment, and treatment measures. The study was registered in the PROSPERO database, and the data will be analyzed using the REVMAN software. The article selection process is based on the P.I.C.O. framework, with the population being adults over 18 years old with acute neurological injuries. **RESULTS:** At the end of the article selection process, 7 articles were gathered. The studies point to a correlation between cerebral autoregulation and cerebral oxygenation levels (hypoxia), as well as transcranial Doppler flow velocity. **DISCUSSION:** Limitations in documentation and reporting of included studies make it difficult to perform a comprehensive analysis. Inconsistent reporting methods and inadequate documentation can make replication and verification of results difficult, highlighting the need for standardized reporting practices in future research. The studies included in this analysis provided some information on the relationship between CO<sub>2</sub> levels and cerebral autoregulation, but there are significant limitations such as small sample size, outdated methodologies, incomplete data analysis, and lack of CO<sub>2</sub> reactivity data. **CONCLUSION:** Further research with larger samples and robust study designs is needed for a comprehensive understanding of cerebral autoregulation and its relationship with CO<sub>2</sub> levels. In addition, future studies should address the methodological weaknesses identified in previous research, employ standardized protocols, and ensure comprehensive data collection for more accurate and valid conclusions about this complex physiological process.

**Keywords:** Traumatic Brain Injury. Carbon dioxide. Homeostase.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Fisiopatologia .....	12
1.1.1 Traumatismo cranioencefálico .....	12
1.1.2 Autorregulação Cerebral .....	13
1.1.3 TCE e Autorregulação Cerebral.....	14
1.1.4 Dióxido de carbono.....	15
1.1.5 Dióxido de carbono e autorregulação cerebral .....	16
1.2 Tratamento .....	16
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivos Geral .....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 METODOLOGIA.....	17
3.1 P.I.C.O.....	18
3.2 Estratégia de busca .....	18
3.3 Critérios de elegibilidade.....	19
3.4 Avaliação dos artigos.....	20
4 Resultados.....	20
4.1 Dados total dos pacientes incluídos em todos os trabalhos .....	20
4.2 PRISMA.....	23
4.3 Característica dos trabalhos incluídos .....	24
4.4 Resumo das Constatações.....	25
5. Discussão .....	26
6 CONCLUSÃO.....	28
7 LIMITAÇÕES .....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
Apêndice A .....	33

ANEXO A – Escala de Coma de Glasgow .....	355
ANEXO B – Extended – Glasgow Outcome Scale .....	36
ANEXO C - Estratégias de busca nas diferentes bases de dados .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma lesão que ocorre quando há um impacto na cabeça que resulta em danos ao cérebro, podendo causar sequelas permanentes e até mesmo levar à morte<sup>1</sup>. O TCE é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, particularmente entre os jovens após acidentes automobilísticos. A fisiopatologia da lesão cerebral é complexa e depende do desenvolvimento de lesões primárias e secundárias. O tratamento inadequado do TCE pode resultar em consequências graves (morte) ou estar associado a sequelas neurológicas graves, levando à alta dependência das atividades diárias.<sup>2</sup>

O TCE é uma das principais causas de morte e incapacidade permanente em todo o mundo, sendo considerado um problema de saúde pública de grande magnitude. No Brasil, o TCE representa um importante causa de morbimortalidade, com altas taxas de hospitalização e óbito.<sup>2</sup>

A incidência de TCE no Brasil é um tema de extrema relevância na área da saúde. O TCE é mais prevalente em jovens adultos do sexo masculino, especialmente em faixas etárias entre 15 e 29 anos. As principais causas de TCE no Brasil são os acidentes de trânsito, seguidos por quedas e agressões. O uso de capacete e cinto de segurança é fundamental na prevenção do TCE em acidentes de trânsito, mas ainda há uma baixa adesão a essas medidas preventivas no país.<sup>1,3</sup>

Diante desse cenário, é fundamental que sejam implementadas políticas públicas voltadas para a prevenção do TCE. Isso inclui ações de conscientização da população sobre os riscos e medidas de segurança, além do fortalecimento do sistema de saúde para um atendimento adequado e eficiente aos pacientes.<sup>1,3</sup>

De acordo com dados do Ministério da Saúde, o TCE é responsável por cerca de 40 mil internações hospitalares por ano no Brasil, com uma taxa de mortalidade em torno de 10%. Além disso, estima-se que cerca de 80% dos casos de TCE sejam considerados leves ou moderados, enquanto os casos graves correspondem a cerca de 20%. No entanto, mesmo os casos considerados leves ou moderados podem ter consequências significativas a longo prazo, como déficits cognitivos, emocionais e comportamentais.<sup>1,2,3</sup>

É importante ressaltar que o traumatismo cranioencefálico pode ter consequências devastadoras para a vida das pessoas afetadas e de seus familiares. Além dos impactos físicos, como a perda da capacidade de movimentação ou da fala, há também os impactos emocionais e sociais, que podem levar ao isolamento e à depressão.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para reduzir as sequelas e a mortalidade associadas ao TCE. No entanto, o acesso aos serviços de saúde e a qualidade da assistência prestada podem ser limitados em algumas regiões do país. Além disso, há uma falta de padronização nos protocolos de atendimento ao paciente com TCE, o que pode levar a diferentes abordagens terapêuticas e desfechos clínicos.<sup>1,3</sup>

O traumatismo cranioencefálico ocorre quando há um impacto na cabeça que resulta em danos ao cérebro, podendo causar sequelas permanentes e até mesmo levar à morte.<sup>1</sup>

No Brasil, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de traumatismo cranioencefálico varia de acordo com a região e o perfil da população estudada. No entanto, é consenso que se trata de um problema de saúde pública que demanda atenção e ações preventivas.<sup>2,3</sup>

## **1.1 Fisiopatologia**

### **1.1.1 Traumatismo cranioencefálico**

O TCE ocorre quando há um impacto na cabeça, podendo causar danos no cérebro e no crânio. A fisiopatologia do TCE envolve uma série de mecanismos que podem levar a lesões cerebrais, como edema, hemorragia e lesão axonal difusa.<sup>4,5</sup>

O edema cerebral é uma das principais consequências do TCE. Ele ocorre devido ao aumento do volume de líquido no cérebro, o que pode levar a um aumento da pressão intracraniana. O edema pode ser causado por diversos fatores, como a ruptura da barreira hematoencefálica e a inflamação cerebral.<sup>6</sup>

A hemorragia intracraniana também é uma complicação comum do TCE. Ela pode ser causada por diversos tipos de lesões, como contusões cerebrais e

hematomas subdurais ou epidurais. A hemorragia pode levar a um aumento da pressão intracraniana, o que pode causar danos cerebrais adicionais.<sup>7</sup>

Além desses mecanismos, o TCE também pode levar a outras complicações, como convulsões, alterações cognitivas e comportamentais, e até mesmo morte. O tratamento do TCE envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui medidas para controlar a pressão intracraniana, prevenir complicações secundárias e reabilitar o paciente e, se necessário, intervenções cirúrgicas.<sup>8</sup>

### **1.1.2 Autorregulação Cerebral**

A autorregulação cerebral é um mecanismo fundamental para manter a homeostase no cérebro, garantindo um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes para as células cerebrais. Esse processo envolve a regulação do fluxo sanguíneo cerebral de acordo com as necessidades metabólicas do tecido cerebral, garantindo um fornecimento constante de sangue e nutrientes, independentemente das flutuações da pressão arterial sistêmica.<sup>9</sup>

A fisiologia da autorregulação cerebral está relacionada a uma série de mecanismos complexos que envolvem a interação entre os neurônios, células endoteliais, músculo liso vascular e fatores neuro-humorais. Esses mecanismos permitem que o cérebro responda a mudanças na pressão arterial e no fluxo sanguíneo, ajustando a resistência vascular cerebral para manter um fluxo sanguíneo adequado.<sup>10</sup>

Um dos principais mecanismos envolvidos na autorregulação cerebral é a resposta miogênica, que é uma resposta contrátil das células do músculo liso vascular em resposta ao estiramento da parede do vaso. Essa resposta permite que os vasos cerebrais se contraiam ou relaxem, dependendo das variações na pressão arterial, mantendo assim um fluxo sanguíneo constante para o cérebro.<sup>11</sup>

Além da resposta miogênica, outros mecanismos também estão envolvidos na autorregulação cerebral. Um deles é a regulação neurogênica, que envolve a liberação de substâncias vasoativas pelos neurônios cerebrais, como o óxido nítrico e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Essas substâncias atuam no músculo liso vascular, promovendo a vasodilatação ou vasoconstrição, de acordo com as necessidades metabólicas do tecido cerebral.<sup>12</sup>

Outro mecanismo importante na autorregulação cerebral é a regulação metabólica. O cérebro possui um alto consumo de oxigênio e glicose, sendo esses nutrientes essenciais para o seu funcionamento adequado. Quando ocorre uma diminuição no suprimento desses nutrientes, seja por uma diminuição no fluxo sanguíneo ou por uma diminuição na disponibilidade dos mesmos, ocorre uma ativação de mecanismos de autorregulação para garantir um suprimento adequado de oxigênio e glicose para as células cerebrais.<sup>13</sup>

A disfunção da autorregulação cerebral pode ocorrer em diversas condições patológicas, como TCE, acidente vascular cerebral e hipertensão intracraniana. Nessas condições, ocorrem alterações nos mecanismos de autorregulação cerebral, levando a uma diminuição na capacidade do cérebro de manter um fluxo sanguíneo adequado. Isso pode resultar em isquemia cerebral e danos neuronais.<sup>14</sup>

### **1.1.3 TCE e Autorregulação Cerebral**

A autorregulação cerebral pode ser comprometida após um TCE. A lesão cerebral primária pode levar a uma disfunção dos vasos sanguíneos cerebrais, o que pode resultar em uma perda da capacidade de autorregulação. A disfunção vascular pode ser causada pela liberação de substâncias vasoativas, como endotelina-1 e óxido nítrico, que afetam a contratilidade das células musculares lisas na parede dos vasos sanguíneos.<sup>15</sup>

Além disso, o edema cerebral pode levar a um aumento da PIC, o que pode comprometer ainda mais a autorregulação cerebral. Quando a PIC aumenta, o fluxo sanguíneo cerebral pode ser reduzido, resultando em isquemia e hipóxia. A hipóxia pode levar à morte celular e ao comprometimento permanente da função cerebral.<sup>6</sup>

O tratamento do TCE visa minimizar os danos cerebrais secundários que podem ocorrer após a lesão inicial. Isso inclui a redução da PIC por meio de medidas como a ventilação mecânica, sedação e administração de medicamentos como os corticosteroides. Além disso, a hipotermia terapêutica tem sido utilizada para reduzir a inflamação e os danos celulares secundários após o TCE.<sup>16</sup>

#### 1.1.4 Dióxido de carbono

O dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) é um gás presente no corpo humano que desempenha um papel fundamental em diversos processos fisiológicos. Ele é produzido como subproduto do metabolismo celular e é transportado através do sangue para os pulmões, onde é eliminado do corpo durante a expiração. Apesar de ser comumente associado ao aquecimento global e às mudanças climáticas, o  $\text{CO}_2$  desempenha um papel essencial na regulação do pH sanguíneo e no funcionamento adequado do organismo como um todo.<sup>17</sup>

Uma das principais funções do  $\text{CO}_2$  é a regulação do pH sanguíneo. O pH é uma medida da acidez ou alcalinidade de uma solução e é essencial para o funcionamento adequado do organismo. O pH sanguíneo deve ser mantido dentro de uma faixa estreita para que as reações químicas ocorram de forma eficiente. O  $\text{CO}_2$  atua como um tampão ácido-básico, ajudando a manter o pH sanguíneo em equilíbrio.<sup>18</sup>

Além disso, o  $\text{CO}_2$  também desempenha um papel importante na regulação da respiração. O nível de  $\text{CO}_2$  no sangue é monitorado pelo sistema respiratório, que ajusta a taxa e a profundidade da respiração para manter os níveis adequados de  $\text{CO}_2$  no corpo. Quando os níveis de  $\text{CO}_2$  estão muito altos, o sistema respiratório aumenta a taxa e a profundidade da respiração para eliminar o excesso de  $\text{CO}_2$ . Por outro lado, quando os níveis de  $\text{CO}_2$  estão muito baixos, o sistema respiratório diminui a taxa e a profundidade da respiração para permitir que os níveis de  $\text{CO}_2$  aumentem.<sup>19</sup>

Além de sua função na regulação do pH sanguíneo e na regulação da respiração, o  $\text{CO}_2$  também desempenha um papel importante na vasodilatação. A vasodilatação é o processo pelo qual os vasos sanguíneos se dilatam, aumentando o fluxo sanguíneo para os tecidos. O  $\text{CO}_2$  atua como um vasodilatador, relaxando as células musculares lisas dos vasos sanguíneos e permitindo que eles se dilatem. Isso ajuda a aumentar o fluxo sanguíneo para os tecidos e melhorar a entrega de oxigênio e nutrientes.<sup>20</sup>

Apesar de todas essas funções essenciais, é importante ressaltar que altos níveis de  $\text{CO}_2$  no corpo podem ser prejudiciais à saúde. A acidose respiratória ocorre quando os níveis de  $\text{CO}_2$  estão muito altos, levando a uma diminuição do pH

sanguíneo. Isso pode causar sintomas como falta de ar, confusão mental e fadiga. Em casos graves, a acidose respiratória pode levar ao coma e até mesmo à morte.<sup>21</sup>

### **1.1.5 Dióxido de carbono e autorregulação cerebral**

A concentração de dióxido de carbono no sangue é um dos principais fatores que influenciam a autorregulação cerebral. O aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue causa vasodilatação cerebral, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, o suprimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos cerebrais. Por outro lado, a diminuição da concentração de dióxido de carbono no sangue causa vasoconstrição cerebral, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, o suprimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos cerebrais.<sup>9</sup>

Alterações na concentração de dióxido de carbono no sangue podem ser causadas por diversas condições patológicas, como doenças respiratórias, metabólicas e circulatórias. Por exemplo, a hiperventilação pode causar uma diminuição na concentração de dióxido de carbono no sangue, levando à vasoconstrição cerebral e hipóxia cerebral. Por outro lado, a hipoventilação pode causar um aumento na concentração de dióxido de carbono no sangue, levando à vasodilatação cerebral e edema cerebral.<sup>22</sup>

Além disso, a autorregulação cerebral pode ser comprometida em diversas condições patológicas, como traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral e hipertensão intracraniana. Nessas condições, a autorregulação cerebral pode estar comprometida ou ausente, levando a uma maior vulnerabilidade dos tecidos cerebrais à hipóxia e isquemia.<sup>23,24</sup>

## **1.2 Tratamento**

Uma das primeiras medidas a serem tomadas no tratamento do TCE é a estabilização do paciente, com a realização de medidas para garantir a sua segurança e prevenir possíveis complicações. Em seguida, é necessário avaliar o grau de lesão cerebral e definir as estratégias terapêuticas mais adequadas.<sup>5</sup>

Nos casos mais graves de TCE, pode ser necessário realizar cirurgias para aliviar a pressão intracraniana e reduzir o risco de danos cerebrais permanentes. Em

casos menos graves, a fisioterapia e a fonoaudiologia são importantes para ajudar na recuperação das habilidades motoras e cognitivas do paciente.<sup>5</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Geral**

Analisar a influência de terapias com dióxido de carbono na autorregulação cerebral em pacientes com traumatismo cranioencefálico.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Identificar possíveis utilizações de estratégias para controle dos níveis de dióxido de carbono na autorregulação cerebral para diminuição da morbidade e mortalidade durante a internação e também na alta hospitalar, a partir da avaliação do perfil dos pacientes selecionados com traumatismo cranioencefálico. Os pacientes foram avaliados por meio das ferramentas de avaliação de sequela e gravidade Escala de Coma de Glasgow (ECG), ANEXO A, e Extended Glasgow Coma Scale (GOS-E), ANEXO B.

## **3 METODOLOGIA**

Foi elaborado um protocolo de revisão sistemática com o título: “*ASSESSMENT OF AUTOREGULATION AND CARBON DIOXIDE RESPONSE IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURIES (TBI): SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL*”. O protocolo foi detalhado previamente ao desenvolvimento desta revisão sistemática, com o objetivo de estabelecer a metodologia a ser utilizada na busca, seleção, avaliação crítica e síntese dos estudos. O protocolo determinou os critérios de elegibilidade, as fontes de informação consultadas, a estratégia de busca, os desfechos de interesse, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, as medidas de tratamento de efeito a serem utilizadas. A elaboração prévia do protocolo visa reduzir vieses e aumentar a confiabilidade dos resultados desta revisão sistemática.

Está revisão sistemática utilizou-se de todos os métodos exigidos pela metodologia Cochrane como base o “*Handbook of Cochrane Reviews*” e pelo critério do padrão PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)(25) para revisões sistemáticas.

Foi registrada na base internacional de revisões sistemáticas do PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob número CRD42022315654. Os dados serão colocados no programa de análise de dados REVMAN(26) da Cochrane Internacional.

### **3.1 P.I.C.O.**

A seleção dos artigos foi iniciada a partir de uma estratégia de pesquisa elaborada previamente utilizando a ferramenta P.I.C.O. (P = população; I = Intervenção; C= Controle; O = Desfecho).

A população selecionada foi: população maior de 18 anos com lesões neurológicas agudas, de ambos os sexos, incluindo todas as raças.

A intervenção analisada nesta revisão sistemática foi: estratégias para controlar os níveis sanguíneos de CO<sub>2</sub> para avaliar a autorregulação da pressão de perfusão durante a internação na UTI.

O controle utilizado foi: valores de placebo ou CO<sub>2</sub> diferentes do valor da intervenção durante a internação na UTI.

O desfecho esperado foi: avaliar a mortalidade e morbidade durante a internação hospitalar e após alta hospitalar. Acompanhados os resultados em 28 dias, 3 meses, 6 meses e 1 ano, se possível.

### **3.2 Estratégia de busca**

As bases de dados consultadas *online* foram: PubMed/MEDLINE (de 1950 à 2023); LILACS (de 1982 à 2023); EMBASE (de 1980 à 2023); Scopus (de 2004 à 2023); CENTRAL COCHRANE (The Cochrane Library 2023); DORIS (de 2009 à 2023).

Para arquitetar melhor a estratégia de busca, as palavras chaves foram divididas em grupos: o grupo 1 é composto pelos descritores: “brain”; “injury”; “lesion”; “cerebral”; “disease”. O grupo 2: “autoregulation”; “reactivity”; “response”; “control”. O grupo 3: “CO<sub>2</sub>”; “carboxy”; “hypercapnia”; “hypocapnia”. O grupo 4: “randomised”; “randomized”; “clinical”; “trial”; “study”; “cohort”. O grupo 5: “animal”; “experimental”. Esses grupos foram alterados especificamente para cada base de dado, atendendo assim os descritores em saúde específicos para cada uma, a estratégia de cada base está especificada no ANEXO C. As palavras chaves (*Keywords*) de mesmo grupo foram unidas pelo operador booleano “OU” ou “OR”, já em relação aos grupos, os de 1 a 4 se adicionam pelo conectivo “E” ou “AND”, e o grupo 5 ao resto pelo “NAO” ou “NOT”.

A busca não teve limite de ano ou idioma para encontrar os possíveis artigos incluídos nessa revisão sistemática.

### **3.3 Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão foram artigos que analisam pacientes adultos com lesões neurológicas agudas internados em hospitais, que necessitem de controle do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), pressão de perfusão cerebral (PPC) e pressão intracraniana (PIC) para avaliação da autorregulação cerebral (AC). Todos os pacientes apresentavam rebaixamento do nível de consciência com Escala de Coma de Glasgow (ECG), anexo 2, reduzida com tomografia de crânio ou ressonância magnética de crânio apresentando lesão cerebral ou formação de hematoma intracraniano. Os pacientes foram intubados e sedados e colocados em ventilação mecânica. Os pacientes foram submetidos a coleta de sangue para avaliação dos níveis de CO<sub>2</sub>.

Foram incluídos apenas os seguintes tipos de pesquisa: ensaio clínico randomizado, ensaio clínico quasi-randomizado, estudos de coorte e estudos observacionais prospectivos.

Os critérios de exclusão foram estudos que incluíam pacientes com deficiências neurológicas, idade inferior a 18 anos, pacientes com doença terminal (por exemplo: câncer, Alzheimer, Parkinson). A pesquisa incluiu apenas adultos, porque a anatomia e a fisiologia do sistema nervoso central de crianças são diferentes da dos adultos; e

excluiu os pacientes com doenças terminais e deficiências neurológicas, pois estes teriam um prognóstico diferente em função do curso da doença.

O grupo controle não estará sujeito a nenhuma restrição ou limitação. Serão incluídos grupos controle de atenção, nos quais os participantes receberão um placebo ou intervenção simulada, bem como grupos controle com comparações ativas, nos quais os participantes receberão um tratamento alternativo já estabelecido. A inclusão desses dois tipos de grupo controle permitirá avaliar adequadamente a eficácia e segurança da intervenção experimental em comparação tanto com a ausência de tratamento quanto com outros tratamentos disponíveis para a condição estudada.

### **3.4 Avaliação dos artigos**

As referências dos artigos foram analisadas com os critérios de inclusão e exclusão de artigos, e com o auxílio do software online “*Rayyan*”(27). Foram utilizados métodos para avaliar o risco de viés baseado em escores utilizados pela Colaboração Cochrane.(28)

Todos os artigos foram analisados por dois revisores independentes e cegos para redução do risco de viés, “WEFMA” e “RGS”, e foram selecionados os artigos que se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão. Nos casos de conflito sobre a inclusão de um artigo, um terceiro e quarto revisor, “AAS” e “DDW”, foram requisitados. Os artigos foram analisados e os dados coletados de uma forma específica.

## **4 Resultados**

### **4.1 Dados total dos pacientes incluídos em todos os trabalhos**

#### **Adamides**<sup>29</sup>

Este estudo de caso-controle incluiu 30 pacientes, sendo 22 do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Os participantes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 com idade média de 34 ( $\pm 4,2$ ) anos e Grupo 2 com idade média de 39 ( $\pm 3,2$ ) anos.

Os diagnósticos dados aos pacientes na internação foram: cisternas basais obliteradas, contusões >5 cm de diâmetro e hematomas subdurais, não especificaram quantos pacientes tinham em cada diagnóstico. Já em relação aos procedimentos cirúrgicos, dos 30 pacientes, 5 foram submetidos à craniectomia unilateral, 8 à craniotomia unilateral, 5 à craniectomia descompressiva bilateral e 12 não foram operados. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: pressão de perfusão cerebral, pressão intracraniana e dados clínicos

### **Clausen**<sup>30</sup>

Este estudo observacional prospectivo multicêntrico incluiu 151 pacientes, sendo 113 pacientes do sexo masculino e 38 do sexo feminino, os pacientes tinham em média 35,5 ( $\pm$  16,9) anos.

O diagnóstico de internação e de cirurgias não foram mencionados no estudo. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: pressão arterial média, PIC, PPC, gases sanguíneos arteriais, intubação e ventilação mecânica para manter a pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) em aproximadamente 35 mmHg (4,7 kPa) e a pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) acima de 100 mmHg (13,3 kPa).

### **Cold**<sup>31</sup>

Este estudo observacional incluiu 40 pacientes, sem distinção de sexo e não foi mencionado a idade média dos participantes.

Os diagnósticos dados aos pacientes na internação foram: contusão ou dilaceração cerebral sem lesão de tronco encefálico (12 pacientes), contusão ou dilaceração cerebral com lesão de tronco encefálico (22 pacientes), e pacientes com lesões principalmente do tronco cerebral ou lesão cerebral difusa (6 pacientes). Os procedimentos cirúrgicos não foram descritos. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: FSC, PPC, PIC e dados clínicos. Não foi mencionado os procedimentos cirúrgicos que os pacientes foram submetidos.

### **Lee**<sup>32</sup>

Este estudo observacional multicêntrico incluiu 28 pacientes, sem distinção de sexo, os pacientes tinham em média  $33 \pm 13$  anos (variação de 17 a 63 anos). Os diagnósticos na internação foram: lesão cerebral fechada ou penetrante, com

alterações ruins em tomografias computadorizadas. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: Testes baseados em Doppler Transcraniano (TCD), pressão intracraniana (ICP), pressão de perfusão cerebral (CPP) e hiperventilação agressiva.

### **Menzel**<sup>33</sup>

Este estudo observacional multicêntrico incluiu 47 pacientes, sem distinção de sexo, os pacientes eram maiores de 16 anos sem limite máximo de idade.

Os diagnósticos na internação foram: inchaço difuso, contusão, hematoma subdural, hematoma epidural e hematoma subaracnóideo. Os procedimentos cirúrgicos não foram descritos no estudo. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: medidas contínuas da oxigenação cerebral, fluxo sanguíneo cerebral, pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral e dados clínicos

### **Oertel**<sup>34</sup>

Este estudo observacional prospectivo multicêntrico incluiu 33 pacientes, sendo 28 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, os pacientes tinham em média  $33 \pm 13$  anos.

Diagnóstico de entrada não mencionado no estudo. As cirurgias realizadas no estudo são: 16 pacientes foram submetidos a craniotomia para evacuação de hematoma epidural, hematoma subdural 7, hematoma intracerebral ou contusão 4, ou uma combinação dessas lesões. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: Idade e sexo do paciente, pontuação da ECG na admissão, pontuação da ECG antes do estudo, FSC global antes do estudo e dia pós-lesão.

### **Sokoloff**<sup>35</sup>

Este estudo observacional prospectivo incluiu 17 pacientes, sendo 14 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, os pacientes apresentavam uma idade média de  $44 \pm 15$  anos.

Os diagnósticos na internação foram: trauma extracraniano concomitante, lesão cerebral difusa e hemorragia subaracnóidea. Já em relação aos procedimentos cirúrgicos 8 pacientes realizaram hemicraniectomia descompressiva. Os parâmetros de monitoramento dos pacientes ao longo do estudo foram: uma *Extended Glasgow*

*Outcome Scale* (GOS-E) foi avaliada 6 meses após a lesão. A causa da morte e o motivo da suspensão da terapia de suporte vital, se aplicável, também foram coletados.

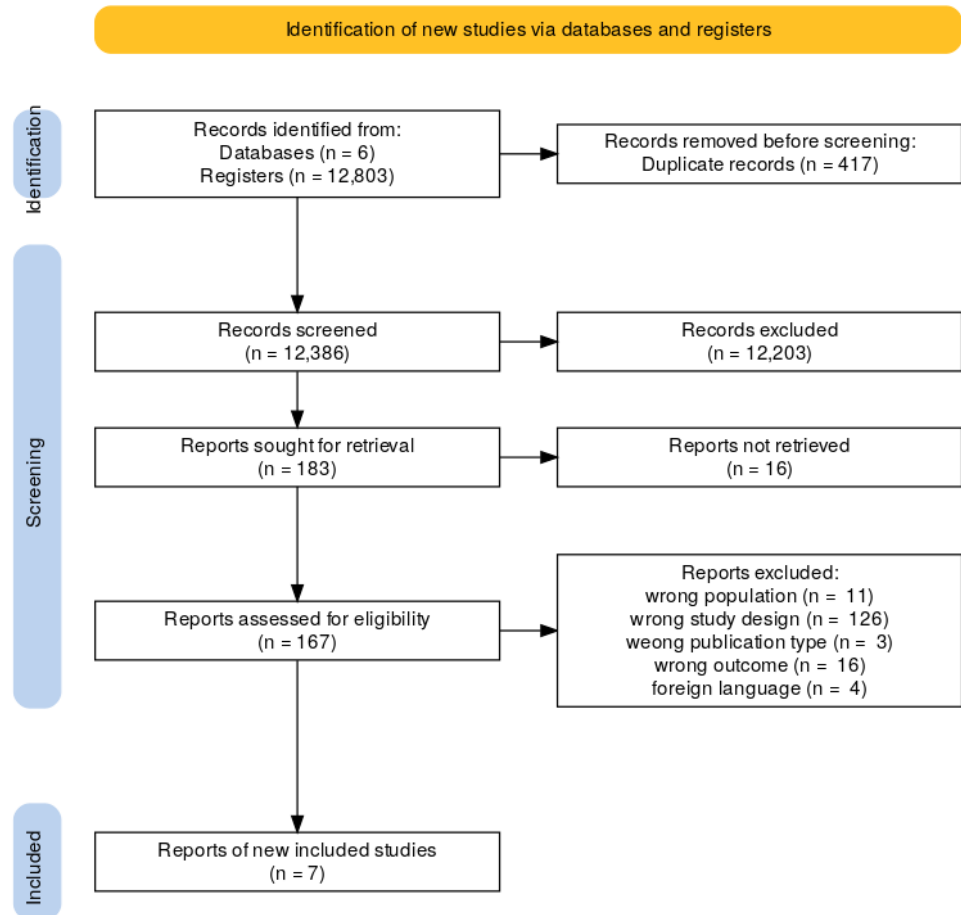
#### **4.2 PRISMA**

O *Rayyan*<sup>27</sup> é uma ferramenta essencial para gerenciar e revisar as referências de artigos de forma colaborativa e cega. Sua funcionalidade de detecção de duplicatas é fundamental para assegurar a qualidade e a integridade da pesquisa usando o modelo Prisma.

Os artigos identificados como duplicata eram 417 e, portanto, foram excluídos da revisão. Essa exclusão é realizada de forma criteriosa, levando em consideração critérios pré-estabelecidos, como título, autor, DOI, ano de publicação e conteúdo do artigo. Dessa forma, é possível garantir que apenas os artigos únicos e relevantes sejam incluídos na revisão sistemática.

Além das duplicatas, também foram encontrados 15 artigos que não eram duplicatas, mas que não atendiam aos critérios de inclusão da revisão sistemática. Esses artigos foram excluídos por não apresentarem os dados necessários ou por não abordarem o tema de interesse da pesquisa.

Ao final do processo de seleção, foram aceitos 7 artigos para compor a revisão sistemática. Esses artigos foram cuidadosamente selecionados com base nos critérios de inclusão estabelecidos previamente, garantindo assim a qualidade e a relevância dos resultados obtidos.



(Fonte: Alves, et.al)

### 4.3 Característica dos trabalhos incluídos

Foram incluídos os artigos que analisam pacientes adultos com lesões neurológicas traumáticas agudas internados em hospitais. Os critérios de inclusão exigiam que os pacientes necessitassem de controle do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), pressão de perfusão cerebral (PPC) e pressão intracraniana (PIC) para avaliação da autorregulação cerebral (AC). Todos os pacientes apresentavam rebaixamento do nível de consciência com ECG reduzida, juntamente com tomografia de crânio ou ressonância magnética de crânio que mostrava lesão cerebral ou formação de hematoma intracraniano. Além disso, os pacientes foram intubados e sedados e colocados em ventilação mecânica. A coleta de sangue para avaliação dos níveis de CO<sub>2</sub> também foi realizada.

#### 4.4 Resumo das Constatações

A tabela de resumo (**APENDICE A**) das constatações contempla o nome do autor do estudo, o número de pacientes envolvidos, a faixa etária dos participantes, os parâmetros de dióxido de carbono avaliados, o escore de Glasgow na entrada dos pacientes, o diagnóstico de entrada, as cirurgias realizadas nos pacientes e se o estudo é multicêntrico.

Ao analisar os estudos incluídos nesta revisão sistemática, observou-se que houve uma ampla variedade de autores envolvidos, o que demonstra a diversidade de pesquisadores interessados no tema. Quanto ao número de pacientes, os estudos variaram em termos de tamanho da amostra, com alguns incluindo um número reduzido de participantes e outros envolvendo uma amostra um pouco mais representativa. No que diz respeito à faixa etária dos participantes, foi possível identificar uma distribuição homogênea de adultos nos estudos

Em relação aos parâmetros de CO<sub>2</sub>, os estudos analisados apresentaram uma variedade de medidas, incluindo concentração sanguínea, capnografia e outros métodos de avaliação. Essa diversidade metodológica dificultou uma compreensão mais abrangente dos efeitos do dióxido de carbono nos pacientes estudados.

O escore de Glasgow na entrada dos pacientes é um indicador importante para avaliar o estado neurológico dos participantes. Os estudos revisados mostraram uma ampla gama de escores iniciais, o que indica diferentes níveis de gravidade nos casos estudados.

No que se refere ao diagnóstico de entrada dos pacientes, foi possível identificar uma variedade de condições médicas, desde doenças respiratórias até traumas cranianos. Essa diversidade nos diagnósticos é relevante para compreender como diferentes patologias podem influenciar os parâmetros de dióxido de carbono avaliados.

Quanto às cirurgias realizadas nos pacientes, foi observado que alguns estudos incluíram indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos específicos, enquanto outros englobaram uma amostra mais geral de pacientes. Essa variação nas cirurgias realizadas permite uma análise mais abrangente dos efeitos do dióxido de carbono em diferentes contextos cirúrgicos.

Além disso, em relação à multicêntridade dos estudos, foi possível identificar que alguns foram conduzidos em um único centro de pesquisa, enquanto outros envolveram a colaboração entre diferentes instituições. Essa diversidade na origem dos estudos é importante para considerar possíveis variações geográficas e contextuais nos resultados obtidos.

## 5. Discussão

A qualidade dos estudos incluídos na análise foi considerada deficiente em vários aspectos. Primeiramente, o tamanho das amostras foi pequeno, o que limita o poder estatístico dos achados. Esse é um problema comum em estudos dessa natureza, pois pode ser desafiador recrutar muitos participantes para pesquisas envolvendo medições e procedimentos especializados.<sup>22,23,24,25,26,27</sup>

Além disso, muitos dos estudos foram baseados em metodologias ultrapassadas e tinham delineamentos fracos. A falta de uma metodologia robusta pode introduzir vieses e limitar a validade dos resultados. Por exemplo, alguns estudos falharam em considerar fatores de confusão que poderiam influenciar a relação entre os níveis de CO<sub>2</sub> e a autorregulação cerebral. Adicionalmente, houve uma falta de protocolos padronizados em relação à medição da autorregulação cerebral, contribuindo ainda mais para as fraquezas metodológicas.<sup>30,33</sup>

Ademais, alguns estudos omitiram dados importantes, como a reatividade ao CO<sub>2</sub>, o que é um fator crucial para entender a autorregulação cerebral. A reatividade ao CO<sub>2</sub> reflete a habilidade dos vasos sanguíneos cerebrais de contrair ou dilatar em resposta a mudanças nos níveis de CO<sub>2</sub>, o que é essencial para manter um fluxo sanguíneo adequado para o cérebro. A omissão de tais dados compromete a abrangência dos estudos e dificulta uma compreensão abrangente do tópico.<sup>29,30,33</sup>

Devido às limitações dos estudos disponíveis, foi difícil conduzir uma análise estatística detalhada. As pequenas amostras e fraquezas metodológicas tornaram desafiador extrair conclusões significativas dos dados. Portanto, cautela deve ser exercida na interpretação dos resultados. Os achados, embora sugestivos de uma relação entre os níveis de CO<sub>2</sub> e a autorregulação cerebral, não podem ser generalizados para a população mais ampla ou considerados definitivos devido às limitações inerentes.<sup>29,35</sup>

A maioria dos estudos incluídos eram estudos de coorte, observacionais por natureza e prospectivos em desenho. Enquanto estudos observacionais podem fornecer insights valiosos, eles também carregam um risco maior de erros metodológicos e análise de dados incompleta. É importante notar que a causalidade não pode ser inferida a partir de estudos observacionais, pois eles meramente estabelecem associações entre variáveis sem determinar relações causais. Portanto, os achados desses estudos devem ser interpretados com cautela e investigados mais a fundo através de delineamentos de estudo mais rigorosos, como ensaios controlados randomizados.

Dentro dos estudos, uma correlação entre os níveis de CO<sub>2</sub> e a autorregulação cerebral foi observada <sup>29,30,31,32,33,34,35</sup>. Níveis aumentados de CO<sub>2</sub> foram relacionados com um fluxo sanguíneo cerebral aumentado através da vasodilatação dos vasos sanguíneos intracranianos, melhorando assim a perfusão cerebral. Além disso, esses estudos identificaram uma correlação entre a autorregulação cerebral e os níveis de oxigenação cerebral (hipóxia), bem como a velocidade de fluxo Doppler transcraniano. Essas associações destacam a complexidade da autorregulação cerebral e sugerem o envolvimento de múltiplos fatores fisiológicos na regulação do fluxo sanguíneo para o cérebro. <sup>30,31,33</sup>

Apesar dos esforços feitos para calcular os dados, as limitações na forma como os dados foram relatados nos estudos incluídos tornaram desafiador conduzir uma análise abrangente. Métodos de relatório inconsistentes e documentação inadequada dos procedimentos do estudo podem levar a dificuldades em replicar o estudo e dificultar a verificação dos resultados. Isso destaca a necessidade de práticas padronizadas de relatório em pesquisas futuras para garantir que os dados possam ser efetivamente analisados e comparados entre os estudos, promovendo maior rigor científico e reprodutibilidade. <sup>32,34</sup>

Embora os estudos incluídos nesta análise tenham fornecido algumas percepções sobre a relação entre os níveis de CO<sub>2</sub> e a autorregulação cerebral, existem limitações significativas que devem ser consideradas. As pequenas amostras, metodologias ultrapassadas e análise de dados incompleta restringem a generalização e confiabilidade dos achados. Para uma compreensão mais abrangente da autorregulação cerebral e sua relação com os níveis de CO<sub>2</sub>, pesquisas adicionais com amostras maiores e delineamentos de estudo mais robustos são essenciais.

Além disso, estudos futuros devem buscar endereçar as fraquezas metodológicas identificadas em pesquisas anteriores, empregar protocolos padronizados e garantir a coleta abrangente de dados, permitindo que conclusões mais precisas e válidas sejam obtidas sobre esse intrincado processo fisiológico.

## **6 CONCLUSÃO**

O objetivo desta revisão sistemática foi obter uma melhor compreensão dos pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave e as variações nos níveis de CO<sub>2</sub> no sangue e na autorregulação cerebral, com o objetivo de analisar o prognóstico final desses pacientes. A autorregulação cerebral refere-se à capacidade do cérebro de manter um fluxo sanguíneo estável, apesar de mudanças na pressão sanguínea. Ela envolve a regulação da pressão de perfusão cerebral (PPC), fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e pressão intracraniana (PIC). Em indivíduos com TCE grave, sabe-se que a autorregulação cerebral é comprometida devido à lesão cerebral causada pelo trauma craniano.

Durante a revisão sistemática, examinamos vários estudos que exploraram o conceito de autorregulação cerebral e sua relação com os resultados dos pacientes. No entanto, apesar de nossos esforços, não fomos capazes de encontrar uma correlação concreta entre os dados apresentados sobre autorregulação cerebral e os níveis de CO<sub>2</sub> no sangue. Essa falta de correlação pode ser atribuída à maneira como os dados foram apresentados nos estudos selecionados. Em alguns casos, os estudos forneceram informações incompletas ou inconclusivas sobre a relação entre autorregulação cerebral e níveis de CO<sub>2</sub>.

Além disso, é importante notar que muitos dos estudos incluídos em nossa revisão eram publicações mais antigas, que podem não ter utilizado abordagens metodológicas rigorosas na apresentação dos dados. Isso pode impactar significativamente a confiabilidade e validade dos achados, dificultando nossa capacidade de estabelecer uma conexão clara entre autorregulação cerebral e níveis de CO<sub>2</sub>. Para alcançar resultados mais precisos e confiáveis, estudos futuros devem empregar metodologias de pesquisa robustas e garantir relatórios de dados completos.

Além disso, é crucial reconhecer que a qualidade dos estudos selecionados pode influenciar muito os dados disponíveis para análise de correlação e determinação dos principais resultados. Ensaio clínico randomizado são considerados o padrão ouro para a realização de revisões sistemáticas, pois fornecem as evidências mais robustas. No entanto, nossa revisão incluiu principalmente dados de estudos observacionais, o que pode introduzir limitações em termos de disponibilidade de dados e análise estatística.

Para aprimorar ainda mais nossa compreensão da relação entre autorregulação cerebral, níveis de CO<sub>2</sub> e resultados dos pacientes, é essencial realizar novos estudos com rigor científico e metodológico. Esses estudos devem focar na geração de dados abrangentes e confiáveis que demonstrem claramente a correlação entre autorregulação cerebral, níveis de CO<sub>2</sub> e o prognóstico final de pacientes com TCE grave. Dessa forma, podemos avançar nosso conhecimento neste campo e potencialmente identificar novas estratégias terapêuticas para otimizar o atendimento ao paciente e melhorar seus resultados em longo prazo.

## **7 LIMITAÇÕES**

Essa revisão sistemática não contou com uma devida análise do risco de viés que será realizada para futura publicação do artigo científico.

Alguns trabalhos não foram incluídos devido à dificuldade de acesso as bases de dados de outros países. Podemos também correlacionar com a dificuldade na tradução desses mesmos artigos. Esse empecilho não proporcionou a inclusão de novos trabalhos nesta revisão sistemática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade AF de, Paiva WS, Amorim RLO de, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(1):75–81.
2. Gonçalves Magalhães AL, Cruz De Souza L, Moreira Faleiro R, Lúcio Teixeira A, Silva De Miranda A. EPIDEMIOLOGIA DO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO NO BRASIL Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Brazil. *Revista Brasileira de Neurologia.* 2017;53(2):15–22.
3. Gaudêncio TG, Leão G de M. A Epidemiologia do Traumatismo Crânio-Encefálico: *Revista Neurociências.* 30 de setembro de 2013;21(3):427–34.
4. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol.* agosto de 2013;246:35–43.
5. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* dezembro de 2017;16(12):987–1048.
6. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. Vol. 58, *Neurosurgery.* 2006.
7. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining Acute Mild Head Injury in Adults: A Proposal Based on Prognostic Factors, Diagnosis, and Management. *J Neurotrauma.* julho de 2001;18(7):657–64.
8. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* janeiro de 2017;80(1):6–15.
9. Paulson OB, Strandgaard S. Cerebral autoregulation. [Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1990] - PubMed result. ... and Brain Metabolism .... 1990;2(2).
10. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* maio de 2004;5(5):347–60.
11. FARACI FM, HEISTAD DD. Regulation of the Cerebral Circulation: Role of Endothelium and Potassium Channels. *Physiol Rev.* 1º de janeiro de 1998;78(1):53–97.
12. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1º de abril de 1978;234(4):H371–83.
13. Shashank S, Ruen L, Olivia KT, Richard JR, Fan F. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol* [Internet]. 26 de janeiro de 2018;21–7. Disponível em: <https://norcaloa.com/PSEP/articles-in-press/PSEP-101013>
14. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprówicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of Cerebral Autoregulation Predicts Delayed Cerebral

- Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. dezembro de 2012;43(12):3230–7.
15. KONTOS HA, POVLISHOCK JT. Oxygen Radicals in Brain Injury. *Central Nervous System Trauma*. janeiro de 1986;3(4):257–63.
  16. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol*. fevereiro de 2011;10(2):131–9.
  17. Heuer RM, Hamilton TJ, Nilsson GE. The physiology of behavioral impacts of high CO<sub>2</sub>. Em 2019. p. 161–94.
  18. Horner RL. Respiratory physiology. Em: *Encyclopedia of Sleep and Circadian Rhythms*. Elsevier; 2023. p. 200–9.
  19. Guyton, AC; Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. Vol. 1, *Tratado de Fisiologia Médica*. 2011.
  20. Gaensler EA, Constantine H. *Applied Pulmonary Physiology*. *Postgrad Med*. 18 de novembro de 1964;36(5):431–40.
  21. MacDONALD FM. Respiratory Acidosis. *Arch Intern Med*. 1º de novembro de 1965;116(5):689.
  22. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. novembro de 1991;75(5):731–9.
  23. Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus*. outubro de 2008;25(4):E2.
  24. Panerai RB. Cerebral Autoregulation: From Models to Clinical Applications. *Cardiovascular Engineering*. 28 de março de 2008;8(1):42–59.
  25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. 2021.
  26. Review Manager. *Review Manager (RevMan)*. Cochrane Collaboration. 2014;
  27. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
  28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
  29. Adamides AA, Cooper DJ, Rosenfeldt FL, Bailey MJ, Pratt N, Tippett N, et al. Focal cerebral oxygenation and neurological outcome with or without brain tissue oxygen-guided therapy in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 29 de novembro de 2009;151(11):1399–409.

30. Clausen T, Khaldi A, Zauner A, Reinert M, Doppenberg E, Menzel M, et al. Cerebral acid—base homeostasis after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* outubro de 2005;103(4):597–607.
31. Cold GE. Cerebral Blood Flow in the Acute Phase after Head Injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* agosto de 1981;25(4):332–5.
32. Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg.* agosto de 2001;95(2):222–32.
33. Menzel M, Doppenberg EMR, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Clausen T, et al. Cerebral Oxygenation in Patients After Severe Head Injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* outubro de 1999;11(4):240–51.
34. Oertel M, Kelly DF, Lee JH, McArthur DL, Glenn TC, Vespa P, et al. Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg.* novembro de 2002;97(5):1045–53.
35. Sokoloff C, Williamson D, Serri K, Albert M, Odier C, Charbonney E, et al. Clinical Usefulness of Transcranial Doppler as a Screening Tool for Early Cerebral Hypoxic Episodes in Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 19 de abril de 2020;32(2):486–91.

## Apêndice A

Artigo	Número de pacientes	Idade (anos)	Paramêtros de CO <sub>2</sub>	ECG de entrada	Diagnóstico de entrada	Cirurgias	Estudo multicêntrico
Adamides, 2009	30	Idade mínima: 16 anos Idade máxima: 70	PaCO <sub>2</sub> média - 38.9 ± 0,4 mmHg	<9	- Cisternas basais obliteradas; - Contusões > 5 cm de diâmetro; - Hematomas subdurais;	- Craniectomia unilateral - 5 pacientes; - Craniotomia unilateral - 8 pacientes; - Craniectomia descompressiva bilateral - 5; - Não operatório -12 pacientes	Não
Claussen, 2005	151	35.5 ± 16.9	P <sub>t</sub> iCO <sub>2</sub> média -48 ± 1 mmHg	≤8	Não mencionado	Não mencionado	Sim, 4 centros
Cold, 1991	40	Não mencionado	Correlação entre FSC e PaCO <sub>2</sub> - R <sup>2</sup> = 0,48; p < 0,05	Não mencionado	- Contusão ou dilaceração cerebral sem lesão de tronco encefálico - 12 pacientes; - Contusão ou dilaceração cerebral com lesão de tronco encefálico - 22 pacientes; - Lesões principalmente do tronco cerebral ou lesão cerebral difusa - 6 pacientes	Não mencionado	Não

Lee, 2001	28	33 ± 13	Reatividade de CO <sub>2</sub> - 3.3 ± 1.6 % ΔV <sub>ACM</sub> /mmHg	≤12	Lesão cerebral fechada ou penetrante com achados anormais em tomografias computadorizadas - Inchaço difuso; - Contusão; - Hematoma subdural; - Hematoma epidural; - Hematoma subaracnoideo.	Não mencionado	Sim, 2 centros
Menzel, 1999	47	Idade mínima: 16 anos Idade máxima: não mencionada	P <sub>ti</sub> CO <sub>2</sub> média -53 ± 21 mmHg	≤8	- Hematoma epidural; - Hematoma subdural; - Hematoma intracerebral ou contusão; - Combinação dessas lesões. - Trauma extracraniano concomitante 10 pacientes;	Não mencionado	Sim, 2 centros
Oertel, 2002	33	33 ± 13	Reatividade de CO <sub>2</sub> - 3.2 ± 1.5 ΔV <sub>ACM</sub> /mmHg	≤12	- Lesão cerebral difusa 11 pacientes; - Hemorragia subaracnoidea traumática 15 pacientes.	Craniotomia - 16 pacientes	Sim, 2 centros
Sokoloff, 2020	17	44 ± 15	Correlação entre V <sub>média</sub> e PaCO <sub>2</sub> - R <sup>2</sup> = 0,351	≤7		Hemicraniectomia descompressiva - 8 pacientes	Não

Tabela 1: Resumo das constatações. Símbolos e siglas: ΔV<sub>ACM</sub> - Variação da velocidade do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média; V<sub>média</sub> - Velocidade média do fluxo sanguíneo; mmHg - Milímetros de mercúrio (unidade de medida de pressão); PaCO<sub>2</sub> - Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (gasometria); P<sub>ti</sub>CO<sub>2</sub> - Pressão parcial de dióxido de carbono no tecido cerebral (sensores transcutâneos); R<sup>2</sup> - Coeficiente de determinação; FSC – Fluxo sanguíneo cerebral.

## ANEXO A – Escala de Coma de Glasgow

Variáveis		Score
 <b>Abertura Ocular</b>	Espontânea	4
	À voz	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
 <b>Resposta Verbal</b>	Orientada	5
	Confusa	4
	Palavras inapropriadas	3
	Palavras incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
 <b>Resposta Motora</b>	Obedece a comandos	6
	Localiza a dor	5
	Movimentos de retirada	4
	Flexão normal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
 <b>Resposta Pupilar</b>	Nenhuma	2
	Apenas uma reage ao estímulo luminoso	1
	Reação bilateral ao estímulo	0

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;2(7872):81-84

## ANEXO B – Extended – Glasgow Outcome Scale

GOS 5-point scale	GOSE 8-point scale	Domain	Criteria
<i>Dead</i>	<b>1. Dead</b>		
<i>Vegetative State</i>	<b>2. Vegetative State</b>	Consciousness	
<i>Severe Disability (SD)</i> Conscious but dependent	<b>3. Lower SD</b>	Function in home	Unable to look after themselves for 8 hours
	<b>4. Upper SD</b>	Function in home Function outside the home	Unable to look after themselves for 24 hours OR Unable to shop OR Unable to travel
<i>Moderate Disability (MD)</i> Independent but with limitations in one or more activities	<b>5. Lower MD</b>	Work/ study Social & leisure activities Family & friendships	Unable to work/ study OR Unable to participate OR Constant problems
	<b>6. Upper MD</b>	Work Social & leisure activities Family & friendships	Reduced work capacity OR Participate much less OR Frequent problems
<i>Good Recovery (GR)</i> Return to normal life	<b>7. Lower GR</b>	Social & leisure activities Family & friendships Symptoms	Participate a bit less OR Occasional problems OR Some symptoms affecting daily life
	<b>8. Upper GR</b>		No problems

Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ, Maas A, Menon DK, Teasdale G, Manley GT. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. J Neurotrauma. 2021 Sep 1;38(17):2435-2446. doi: 10.1089/neu.2020.7527. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33740873; PMCID: PMC8390784.

## ANEXO C - Estratégias de busca nas diferentes bases de dados

### PubMed

((("Brain Concussion"[MeSH Terms] OR "epilepsy, post traumatic"[MeSH Terms] OR "vasospasm, intracranial"[MeSH Terms] OR "head injuries, penetrating"[MeSH Terms] OR "brain injuries, diffuse"[MeSH Terms] OR "Cerebrovascular Trauma"[MeSH Terms] OR "brain injuries, traumatic"[MeSH Terms] OR "Brain Injuries"[MeSH Terms] OR "brain injury, chronic"[MeSH Terms] OR "Hemispherectomy"[MeSH Terms] OR "Paraparesis"[MeSH Terms] OR "meningitis, cryptococcal"[MeSH Terms] OR "Delirium"[MeSH Terms] OR "Brain Diseases"[MeSH Terms] OR "Walker-Warburg Syndrome"[MeSH Terms] OR "brain diseases, metabolic"[MeSH Terms] OR "Intracranial Arterial Diseases"[MeSH Terms] OR "Euphoria"[MeSH Terms] OR "Cerebral Arterial Diseases"[MeSH Terms] OR "infarction, posterior cerebral artery"[MeSH Terms] OR "Brain Infarction"[MeSH Terms] OR "vasculitis, central nervous system"[MeSH Terms] OR "infarction, anterior cerebral artery"[MeSH Terms] OR "Nervous System Diseases"[MeSH Terms] OR "Peripheral Nervous System Diseases"[MeSH Terms] OR "Central Nervous System Diseases"[MeSH Terms] OR "Autonomic Nervous System Diseases"[MeSH Terms] OR "Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases"[MeSH Terms] OR "heredodegenerative disorders, nervous system"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases of the Nervous System"[MeSH Terms]) AND ("Hypertensive Encephalopathy"[MeSH Terms] OR "Homeostasis"[MeSH Terms] OR ("autoregulation"[Text Word] OR "brain function"[Text Word])) AND ("Hypocapnia"[MeSH Terms] OR "Carbon Dioxide"[MeSH Terms] OR "lasers, gas"[MeSH Terms] OR "carbon dioxide receptor"[Supplementary Concept] OR "Dry Ice"[MeSH Terms] OR "blood gas monitoring, transcutaneous"[MeSH Terms] OR "Hypercapnia"[MeSH Terms] OR "Respiration"[MeSH Terms] OR "positive pressure respiration, intrinsic"[MeSH Terms] OR "respiration, artificial"[MeSH Terms] OR "Respiration Disorders"[MeSH Terms] OR "Positive-Pressure Respiration"[MeSH Terms] OR "Cheyne-Stokes Respiration"[MeSH Terms] OR "Respiratory Rate"[MeSH Terms] OR "calorimetry, indirect"[MeSH Terms] OR "Cell Respiration"[MeSH Terms] OR "Liquid Ventilation"[MeSH Terms] OR "Respiratory Mechanics"[MeSH Terms] OR "Lung"[MeSH Terms] OR "Central Pattern Generators"[MeSH Terms] OR "Kolliker-Fuse Nucleus"[MeSH Terms] OR "Noninvasive Ventilation"[MeSH Terms] OR "Breath Holding"[MeSH Terms] OR "Vital Signs"[MeSH Terms] OR "Rhinomanometry"[MeSH Terms] OR "Cardiopulmonary Resuscitation"[MeSH Terms] OR "Respiratory Transport"[MeSH Terms] OR "Ventilator Weaning"[MeSH Terms] OR "Work of Breathing"[MeSH Terms] OR "Veratrum Alkaloids"[MeSH Terms] OR "Respiratory Paralysis"[MeSH Terms] OR "Respiratory Function Tests"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Ventilation"[MeSH Terms] OR "Respiratory Dead Space"[MeSH Terms] OR "ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Diffusing Capacity"[MeSH Terms] OR "Oxygen"[MeSH Terms] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR "Lung Volume Measurements"[MeSH Terms] OR "Intermittent Positive-Pressure Breathing"[MeSH Terms] OR "administration, inhalation"[MeSH Terms] OR "Airway Resistance"[MeSH Terms] OR "Aortic Bodies"[MeSH Terms] OR "Apnea"[MeSH Terms] OR "Autonomic Agents"[MeSH Terms] OR "Breathing Exercises"[MeSH Terms] OR "Circulatory and Respiratory Physiological Phenomena"[MeSH Terms] OR "Maximal

Respiratory Pressures"[MeSH Terms] OR "Flowmeters"[MeSH Terms]) AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "Pragmatic Clinical Trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "Clinical Trial Protocols as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial Protocol"[Publication Type] OR "Adaptive Clinical Trial"[Publication Type] OR "Non-Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms] OR "Adaptive Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Evaluation Study"[Publication Type] OR "Compassionate Use Trials"[MeSH Terms] OR "Validation Study"[Publication Type] OR "Vaccine Potency"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Vaccine Development"[MeSH Terms] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Equivalence Trial"[Publication Type] OR "Cohort Studies"[MeSH Terms] OR "Case-Control Studies"[MeSH Terms] OR "Clinical Study"[Publication Type] OR "Clinical Studies as Topic"[MeSH Terms] OR "Observational Study"[Publication Type])) NOT ("Animal Experimentation"[MeSH Terms] OR "models, animal"[MeSH Terms])

### **Lilacs**

((("injury") OR ("brain" ) OR ("cerebral") OR ("traumatic")) AND (("homeostasis") OR ("homeostase") OR ("autoregulation") OR ("stress") OR ("physiological" ) AND (("carbon dioxide") OR ("hypocapnia") OR ("hypercapnia") OR ("respiration" ) AND NOT (("animals") OR ("review") OR ("child") OR ("experimental") OR ("survey") OR ("infants") OR ("pediatric") OR ("animal") OR ("children") OR ("in vitro") OR ("mouse") OR ("infants" ) )

### **Scopus**

( ( ALL ( "brain" ) OR ALL ( "cerebral" ) OR ALL ( "injury" ) OR ALL ( "cranial" ) ) AND ( ALL ( "function" ) OR ALL ( "physiological" ) OR ALL ( "reactivity" ) OR ALL ( "homeostasis" ) OR ALL ( "autoregulation" ) OR ALL ( "regulation" ) ) AND ( ALL ( "hypocapnia" ) OR ALL ( "CO2" ) OR ALL ( "hypercapnia" ) OR ALL ( "respiration" ) OR ALL ( "carbon dioxide" ) ) AND ( ALL ( "clinical trial" ) OR ALL ( "controlled" ) OR ALL ( "cohort" ) OR ALL ( "studies" ) OR ALL ( "study" ) OR ALL ( "randomized" ) OR ALL ( "cross-over" ) OR ALL ( "case control" ) ) ) AND NOT ( ALL ( "animal" ) OR ALL ( "experimentation" ) OR ALL ( "experimental" ) OR ALL ( "models" ) OR ALL ( "child" ) OR ALL ( "adolescent" ) OR ALL ( "nonhuman" ) OR ALL ( "young" ) )

**EMBASE**

('brain function'/exp OR 'brain function' OR 'brain damage'/exp OR 'brain damage' OR 'brain disease'/exp OR 'brain disease' OR 'neurologic disease'/exp OR 'neurologic disease') AND ('autoregulation'/exp OR 'autoregulation' OR 'brain function'/exp OR 'brain function') AND ('hypocapnia'/exp OR 'hypocapnia' OR 'hypercapnia'/exp OR 'hypercapnia' OR 'carbon dioxide'/exp OR 'carbon dioxide' OR 'breathing'/exp OR 'breathing') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR 'pragmatic trial'/exp OR 'pragmatic trial' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'clinical study'/exp OR 'clinical study') NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal experiment' OR 'animal model'/exp OR 'animal model')

**Cochrane library**

MeSH descriptor: [Brain Injuries] explode all trees; MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees; MeSH descriptor: [Brain Injuries, Traumatic] explode all trees; MeSH descriptor: [Stress, Physiological] explode all trees AND MeSH descriptor: [Homeostasis] explode all trees; #20 (autoregulation) (Word variations have been searched); (response) (Word variations have been searched); (reactivity) (Word variations have been searched) AND MeSH descriptor: [Hypocapnia] explode all trees; MeSH descriptor: [Carbon Dioxide] explode all trees; MeSH descriptor: [Hypercapnia] explode all trees; MeSH descriptor: [Respiration] in all MeSH products AND MeSH descriptor: [Clinical Studies as Topic] explode all trees; MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees; MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trial] explode all trees; MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trials as Topic] explode all trees; MeSH descriptor: [Pragmatic Clinical Trials as Topic] explode all trees; MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees; MeSH descriptor: [Cohort Studies] explode all trees; MeSH descriptor: [Case-Control

Studies] explode all trees; MeSH descriptor: [Clinical Studies as Topic] explode all trees NOT MeSH descriptor: [Models, Animal] explode all trees