

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Um estudo de ultrassonografia com avaliação do fluxo
sanguíneo cerebral e do desfecho funcional em duas
condições neurológicas distintas: hemorragia
subaracnóidea e cranioplastia pós craniectomia
descompressiva**

Carla Bittencourt Rynkowski

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Um estudo de ultrassonografia com avaliação do fluxo
sanguíneo cerebral e do desfecho funcional em duas
condições neurológicas distintas: hemorragia
subaracnóidea e cranioplastia pós craniectomia
descompressiva**

Carla Bittencourt Rynkowski

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2019

Bittencourt Rynkowski, Carla

Um estudo de ultrassonografia com avaliação do fluxo sanguíneo cerebral e do desfecho funcional em duas condições neurológicas distintas: hemorragia subaracnóidea e cranioplastia pós craniectomia descompressiva / Carla Bittencourt Rynkowski. -- 2019. 250 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Doppler transcraniano. 2. Autorregulação cerebral. 3. Diâmetro da bainha do nervo óptico. 4. Hemorragia subaracnóidea. 5. Cranioplastia. I. Muxfeldt Bianchin, Marino, orient. II. Título.

Dedicatória

Aos meus filhos Guilherme e Diego, que abdicaram de tempo com a mãe para que esse trabalho fosse concluído.

Agradecimentos

À Deus, pela confirmação do prometido. Quando me foi confiada essa missão, confessei que não tinha menor capacidade de assumi-la e Ele apenas me pediu que eu confiasse, que eu seria capacitada para tudo que estava por vir...

Aos meus filhos, grandes homens disfarçados de crianças...ao Diego que me mostrou a capacidade de se reinventar na falta de habilidades convencionais e de crescer nas adversidades. Ao Guilherme pela sua sensibilidade e responsabilidade que tornou tudo mais leve e fácil.

Aos meus pais, eternos apoiadores...ao meu pai Luiz pelo seu exemplo de esforço e dedicação. À minha mãe Amenaides que pela sua contagiante alegria e simpatia torna tudo mais agradável.

Ao apoio incondicional da equipe de casa... à Luciana que cuida de tudo e de todos da melhor forma possível. Ao tio José por toda responsabilidade, compromisso e animação em tudo que faz.

Ao meu orientador, Prof Dr Marino Muxfeldt Bianchin que me aceitou como orientanda já no primeiro encontro, por toda sua orientação, apoio e paciência, cedendo horas preciosas do seu tempo ao longo de todos esses anos.

À Prof Corina Puppo, minha orientadora uruguaia, por todo incentivo e ensinamentos nos tópicos abordados.

Ao Prof Marek Czosnyka, meu orientador polonês-inglês, pela carinhosa acolhida e pela simplicidade e brilhantismo no trato de assuntos da neurociência.

Ao colega Tobias Ludwig Nascimento pelo convite com a ideia inicial.

À amiga, professora e mestre Francine Picoli pela ampla visão de que o projeto teria um futuro promissor.

À colega Betina Matevi por todo apoio em meio as armadilhas mentais.

Ao colega Marcelo Martins dos Reis pela importante ajuda nessa pesquisa.

À colega Melina Loreto, incansável e de inestimável ajuda com toda logística de informática desde os primórdios até a reta final da pesquisa.

Ao psicólogo Ricardo Vigolo de Oliveira pela ajuda com a coleta dos dados ao longo de toda pesquisa.

À estatística Vânia Hirakata pela paciência e atenção com as diversas análises estatísticas.

À equipe do Hospital Cristo Redentor: residentes de Neurocirurgia, equipe do laboratório, equipe da enfermaria da Neurocirurgia, equipe do bloco cirúrgico, colegas da Unidade de Terapia Intensiva e todos que de alguma forma contribuíram com esse trabalho.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela pronta ajuda e compromisso.

À UFRGS que viabiliza uma formação de nível elevadíssimo no ensino público no Brasil.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa em prol da ciência, mesmo sabendo que não teriam um benefício direto.

" Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina"

Cora Coralina, poeta brasileira (1889 - 1985)

RESUMO

Base teórica: A hemorragia subaracnóide (HSA) é uma patologia de morbimortalidade não desprezível e diversos fatores podem impactar no seu prognóstico. A autorregulação cerebral (AC), que pode ser avaliada pelo Doppler transcraniano (DTC), parece ter importante papel na predição desse desfecho. Os pacientes submetidos a cranioplastia (CP) após a craniectomia descompressiva (CD) beneficiam-se não apenas do reparo estético, mas da melhora na hemodinâmica cerebral e no *status* neurológico. É sugerido que a CP possa cessar o efeito da pressão barométrica externa a que estava sujeita a região cerebral subjacente a falha óssea da CD. A medida do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO), uma ferramenta não invasiva de estimativa de hipertensão intracraniana (HIC), pode contribuir para esclarecimento desse mecanismo de ação pressórica. **Objetivo:** Esse estudo tem por objetivo investigar se a avaliação precoce da AC pode prever desfecho a longo prazo na HSA. Também é estudado o efeito da CP tardia na hemodinâmica cerebral, no *status* neurológico e na medida do DBNO. **Material e Métodos:** estudo observacional prospectivo de pacientes atendidos no Hospital Cristo Redentor (Porto Alegre - Brasil) no período de Janeiro de 2016 a Fevereiro de 2017 para avaliação dos pacientes com HSA e no período de Janeiro de 2015 a Abril de 2018 para investigação dos pacientes submetidos a CP. No estudo da HSA foi aplicado teste da resposta hiperêmica transitória (TRHT) para aferir a AC até 72 horas do ictus e avaliado desfecho pela escala de funcionalidade *modified Rankin Scale* (mRS) em 6 meses do ictus e na alta hospitalar, desenvolvimento de de isquemia cerebral tardia e vasoespasma sonográfico. No estudo da CP foi avaliada funcionalidade (mRS e Índice de Barthel), cognição (MMSE: *Mini-Mental State Examination* e ACE-r: *Addenbrooke's Cognitive Examination - revised*), fluxo sanguíneo cerebral (DTC) e presença de HIC pela estimativa indireta na medida do DBNO com análises antes, em 3 dias e em 3 meses da CP. **Resultados:** o estudo da HSA incluiu 40 pacientes, sendo 70% mulher e com média de idade 54 ± 12 anos. Pacientes com falha da AC representaram 48% da amostra, tinham idade mais avançada que o grupo da AC preservada (59 ± 13 vs. 50 ± 9 , $p = 0.012$), pior condição neurológica e clínica inicial (Hunt&Hess 4 or 5: 47.4% vs. 9.5%, $p = 0.012$; APACHE II physiological score - 12 [$5.57-13$] vs. 3.5 [$3-5$], $p = 0.001$) e apresentaram pior desfecho a longo prazo (mRS 4-6: 73.7% vs. 4.7%, $p = 0.0001$). Após análise multivariada, a falha precoce da AC pelo TRHT, bem como a escala APACHE II fisiológica mais elevada na admissão estiveram associadas a pior desfecho em 6 meses na HSA. Já o estudo da CP incluiu 51 pacientes com média de idade 33 ± 12 anos, sendo 67% homens e a maioria submetidos a CD por traumatismo cranioencefálico (74%). O tempo médio entre a CD e realização da CP foi de 13 ± 16 meses. Três dias após a CP os pacientes apresentaram melhora da cognição em relação ao dia anterior ao procedimento (ACE-r: 48 vs. 50 points; $p = 0.005$), melhora da média de velocidade de fluxo no DTC na artéria cerebral média (35.53 ± 11.2 vs. 44.14 ± 14.77 cm/s; $p = 0.002$) e na carótida interna (26.27 ± 7.35 vs. 33.07 ± 8.61 cm/s; $p = 0.0001$) ipsilateral à CP, além da melhora na artéria cerebral posterior (24.25 ± 8.90 vs. 28.59 ± 8.64 cm/s; $p = 0.038$) e na carótida interna (27.01 ± 6.84 vs. 31.36 ± 6.58 cm/s; $p = 0.006$) contralateral à CP. A medida do DBNO ipsilateral à CP reduziu em 3 dias comparado ao pré-procedimento (5.79 ± 0.6 vs. 5.44 ± 0.6 mm; $p = 0.0001$), bem como nos 3 meses após a CP (5.79 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; $p = 0.0001$). Em 3 meses da CP também foi observada melhora funcional comparado ao basal (Índice de Barthel: 79.32 ± 30.14 vs. 86.08 ± 29.44 ; $p = 0.022$ e mRS: 2.16 ± 1.50 vs. 1.76 ± 1.37 ; $p = 0.002$) e melhora cognitiva (MMSE: 18.87 ± 9.64 vs. 19.73 ± 9.16 ; $p = 0.008$ e

ACE-r: $48.47 \pm 29,64$ vs. $55.86 \pm 30,40$ pontos; $p= 0.0001$). **Conclusão:** no estudo da HSA, a falha precoce da AC e a escala APACHE II fisiológica mais elevada na admissão foram preditores independentes de pior desfecho a longo prazo na HSA. No estudo da CP foi observado que a CP, mesmo que tardia, melhora o status neurológico, o fluxo cerebral e a pressão intracraniana.

Palavras-chave: Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática. Circulação cerebral. Doppler Transcraniano. Autorregulação Cerebral. Teste da Resposta Hiperêmica Transitória. Cranioplastia. Craniectomia Descompressiva. Hemodinâmica Cerebral. Hipertensão Intracraniana. Diâmetro da Bainha do Nervo Óptico. Cognição. Recuperação funcional.

ABSTRACT

Background: Subarachnoid hemorrhage (SAH) has significant morbidity and mortality and many factors can impact on its mortality. Cerebral autoregulation (CA), that can be measured by transcranial Doppler (TCD), may have an important role at SAH outcome prediction. Besides cosmetic issue, cranioplasty (CP) after decompressive craniectomy (DC) can provide improvement of cerebral hemodynamic and neurological status. It is suggested that CP can cease the external barometric pressure on the brain under cranial defect of DC. The measurement of optic nerve sheath diameter (ONSD), a non invasive tool to estimate intracranial hypertension (ICH), can contribute elucidating this pressure mechanism.

Objective: The aim of this study is also check if early CA evaluation can predict long term outcome in SAH. It is also studied the effect of late CP on cerebral hemodynamic, neurological status and ONSD measurement.

Material and Methods: This is an observational, prospective study conducted in Cristo Redentor Hospital (Porto Alegre - Brasil) between January 2016 and February 2017 for SAH patients and between January 2015 and April 2018 for patients submitted to the CP. In SAH study, CA was evaluated within 72 hours of hemorrhage by Transient Hyperemic Response Test (THRT) and outcome was assessed by modified Rankin scale (mRS) within 6 months and at hospital discharge and was also investigated the development of delayed cerebral ischemia and sonographic vasospasm. In the CP study, the functional assessment was performed by mRS and Barthel Index, the cognition evaluated by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r), the cerebral blood flow by TCD and it was indirectly estimated ICH by ONSD measurement before and in 3 days and in 3 months after CP.

Results: at SAH study, it was included 40 patients, being 70% female, with mean age of 54 ± 12 years. Impaired CA was present in 48% of those patients and they were older than preserved group (59 ± 13 vs. 50 ± 9 , $p = 0.012$), showed worse initial neurological and clinical condition (Hunt&Hess 4 or 5: 47.4% vs. 9.5%, $p = 0.012$; APACHE II physiological score - 12 [5.57-13] vs. 3.5 [3-5], $p = 0.001$) and more frequently progressed to unfavorable outcome (mRS 4-6: 73.7% vs. 4.7%, $p = 0.0001$). After multivariate analysis, the early CA impairment detected by THRT, as well as higher APACHE II physiological score at admission were associated to unfavorable outcome 6 months after SAH. The CP study included 51 patients, the mean age was 33.4 ± 12.2 yo, being 67% male and mostly submitted to DC because of traumatic brain injury. The median time between DC and CP was 13 ± 16 months. At day 3, after CP, there was significant improvement of cognition (ACE-r :48vs. 50points; $p = 0.005$), increment of mean flow velocity of middle cerebral artery (35.53 ± 11.2 vs. 44.14 ± 14.77 cm/s; $p = 0.002$) and of internal carotid artery (ICA: $26.27 \pm 7.35 \pm 7.35$ vs. 33.07 ± 8.61 cm/s; $p = 0.0001$) ipsilateral the side of CP, besides increase of mean flow velocity of posterior cerebral artery (24.25 ± 8.90 vs. 28.59 ± 8.64 cm/s; $p = 0.038$) and of ICA (27.01 ± 6.84 vs. 31.36 ± 6.58 cm/s; $p = 0.006$) contralaterally. Comparing to the measurement before CP, ONSD reduced in 3 days (5.79 ± 0.6 vs. 5.44 ± 0.6 mm; $p = 0.0001$), as well as 3 months (5.79 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; $p = 0.0001$) after CP. Comparing to basal values, there was also a functional (BI: 79.32 ± 30.14 vs. 86.08 ± 29.44 ; $p = 0.022$ and mRS 2.16 ± 1.50 vs. 1.76 ± 1.37 ; $p = 0.002$) and cognitive improvement (MMSE: 18.87 ± 9.64 vs. 19.73 ± 9.16 ; $p = 0.008$ and ACE-r: $48.47 \pm 29,64$ vs. $55.86 \pm 30,40$ points; $p = 0.0001$).

Conclusion: In SAH study, the impaired CA and the higher APACHE II physiological score at admission were independent predictors of long term unfavorable outcome. In the CP study, even a late CP improves neurologic status, cerebral blood flow and intracranial pressure.

Keywords: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Cerebral Circulation. Transcranial Doppler. Cerebral Autoregulation. Transient Hyperemic Response Test. Cranioplasty. Decompressive Craniectomy. Cerebral Hemodynamic. Intracranial Hypertension. Optic Nerve Sheath Diameter. Cognition and Functional Recovery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Estratégia de busca para base de dados da seção 1 - Hemorragia Subaracnóideia.....	27
Fluxograma 2 - Estratégia de busca para base de dados da seção 2 - Cranioplastia	47

LISTA DE FIGURAS DO CORPO DA TESE

Figura 1 - Representação esquemática da avaliação com Doppler transcraniano.....	24
Figura 2 - Ativação da cascata inflamatória após a ruptura do aneurisma na Hemorragia Subaracnóideia.....	31
Figura 3 - Vasoespasmio arteriográfico e sonográfico.....	32
Figura 4 - Infarto cerebral da isquemia cerebral tardia.	34
Figura 5 - Extenso infarto cerebral na isquemia cerebral tardia.....	35
Figura 6 - Autorregulação cerebral.....	41
Figura 7 - Representação simplificada da autorregulação cerebral.....	42
Figura 8 - Representação do intervalo de pressão de perfusão cerebral (CPP) ótima.....	43
Figura 9 - Representação do Teste da Resposta Hiperêmica Transitória.....	44
Figura 10 - Imagem de tomografia computadorizada de crânio de paciente com falha óssea decorrente da craniectomia descompressiva.....	48
Figura 11 - Correção da falha óssea.	48
Figura 12 - Imagem do exame de Doppler transcraniano em que observa-se nos cantos superiores as velocidades de fluxo assimétricas antes da cranioplastia.	52
Figura 13 - Cateter de pressão intracraniana	53
Figura 14 - Local para medida da bainha do nervo óptico.....	54
Figura 15 - Avaliação da medida do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) por ultrassonografia.	55
Figura 16 - Modificação da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral após a cranioplastia	56
Figura 17 - Marco Conceitual Esquemático - Hemorragia Subaracnóideia.....	61
Figura 18 - Marco Conceitual Esquemático - Cranioplastia	62

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

Figure 1 - Flowchart of the entire cohort admitted between January 2016 and February 2017	109
Figure 2 - Transient Hyperemic Response Test	110
Figure 3 - Progression of functional outcome from hospital discharge to long-term outcome in the preserved and impaired cerebral autoregulation patients.	111

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

Figure 1 - Flowchart of the patients studied	138
Figure 2 - Mean Addenbrooke's Cognitive Scale - revised (ACE-r) before, after 3 days and after 3 months of cranioplasty (CP).....	139
Figure 3 - Mean Addembrooke's Cognitive Exam - revised (ACE - r) before, 3 days after and 3 months after cranioplasty (CP) regarding skull skin flap	140
Figure 4 - Cerebral blood flow velocity at middle cerebral artery ipsilateral e contralateral defect side before, 3 days and 3 months after CP.....	141
Figure 5 - Example of cerebral blood flow asymmetry in transcranial Doppler sonography of a craniotomized patient before cranioplasty at middle cerebral artery.....	142
Figure 6 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) ipsilateral and contralateral defect side.	143

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 3

Figure 1 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery ipsilateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty in the groups of patients with traumatic brain injury and non traumatic brain injury	165
Figure 2 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery of traumatic brain injury patients ipsi and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty	166
Figure 3 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery of non traumatic brain injury patients ipsi and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty	167

Figure 4 - Mean optic nerve sheath diameter measurement ipsilateral cranioplasty, 3 days after and 3 months after cranioplasty in traumatic brain injury and non traumatic brain injury patients.....	168
Figure 5 - Mean optic nerve sheath diameter in traumatic brain injury patients ipsilateral and contralateral before, 3 days after and 90 days after cranioplasty.	169
Figure 6 - Mean optic nerve sheath diameter in non traumatic brain injury patients ipsilateral and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty.....	170

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 4

Figure 1 - Mean Addenbrooke's cognitive scale-revised before, 3 days and 90 days after cranioplasty in the group of early and late cranioplasty.....	186
--	-----

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

Table 1 - Baseline characteristics according to cerebral autoregulation.....	112
Table 2 - Outcomes according to cerebral autoregulation.....	113
Table 3 - Univariate analysis with risk factors for unfavorable long-term outcome.....	114
Table 4 - Logistic regression with independent risk factors for long-term unfavorable outcome.....	115

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

Table 1 - Baseline characteristics.....	144
Table 2 - Global neurological assessment.....	145
Table 3 - - Mean blood flow velocity in different cerebral arteries ipsilateral e contralateral defect side before, 3 days after and 3 months after cranioplasty.....	146
Table 4 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) and mean blood flow velocity (MV) at middle cerebral artery (MCA), both ipsilateral defect, before, in 3 days and in 3 months after cranioplasty (CP) in all patients classified according skin flap skull defect.	147

Table 5 - Measures of optic nerve sheath diameter (ONSD) and pulsatility index (PI) at middle cerebral artery ipsilateral and contralateral defect in those 6 patients with bulging skin flap that had to drain cerebral spinal fluid exactly before CP.	148
Table 6 - Correlation between ACE-r and MV at MCA ipsilateral defect side, ONSD ipsilateral defect side, MMSE, BI and mRS.....	149

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3

Table 1 - Baseline characteristics in traumatic brain injury and non traumatic brain injury patients submitted to cranioplasty	171
Table 2 - Global neurological assessment.....	172

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 4

Table 1 - Baseline characteristics in patients submitted to early and late cranioplasty	187
Table 2 - Global neurological assessment	188
Table 3 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery before, 3 days and 90 days after cranioplasty, ipsilateral and contralateral cranioplasty in the group of early and late cranioplasty.....	189
Table 4 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) measurement ipsilateral and contralateral CP before, 3 days and 90 days after cranioplasty in the group of patients of early and late cranioplasty.	190

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Autorregulação Cerebral
ACE-r	Addenbrooke's Cognitive Examination - revised
ACM	Artéria Cerebral Média
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BHE	Barreira Hematoencefálica
CA	Cerebral autoregulation
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD	Craniectomia Descompressiva
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CP	Cranioplastia / Cranioplasty
DBNO	Diâmetro da Bainha do Nervo Óptico
DC	Decompressive Craniectomy
DCA	Despolarização Cortical Alastrante
DTC	Doppler Transcraniano
EBI	Early Brain Injury
FIM	Functional Independence Measure
FSC	Fluxo Sangüíneo Cerebral
GOS	Glasgow Outcome Scale
HH	Hunt & Hess
HIC	Hipertensão Intracraniana

HSA	Hemorragia Subaracnóidea
HSAa	Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática
ICH	Intracranial Hypertension
ICT	Isquemia Cerebral Tardia
MAP	Mean Arterial Pressure
MMSE	Mini Mental State Examination
mRS	Modified Rankin Scale
ONSD	optic nerve sheath diameter
PA	Pressão Arterial
PAASH	Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage
PIC	Pressão Intracraniana
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
PRx	Pressure Reactivity Index
RM	Ressonância Magnética
SAH	Subarachnoid hemorrhage
SNC	Sistema Nervoso Central
SSFS	Sinking Skin Flap Symdrom
TC	Tomografia Computadorizada
TCD	Transcranial Doppler
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
THRT	Transient Hyperemic Response Test
TRHT	Teste da Resposta Transitória Hiperêmica
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
WFNS	Word Federation of Neurologic Surgeons

SUMÁRIO

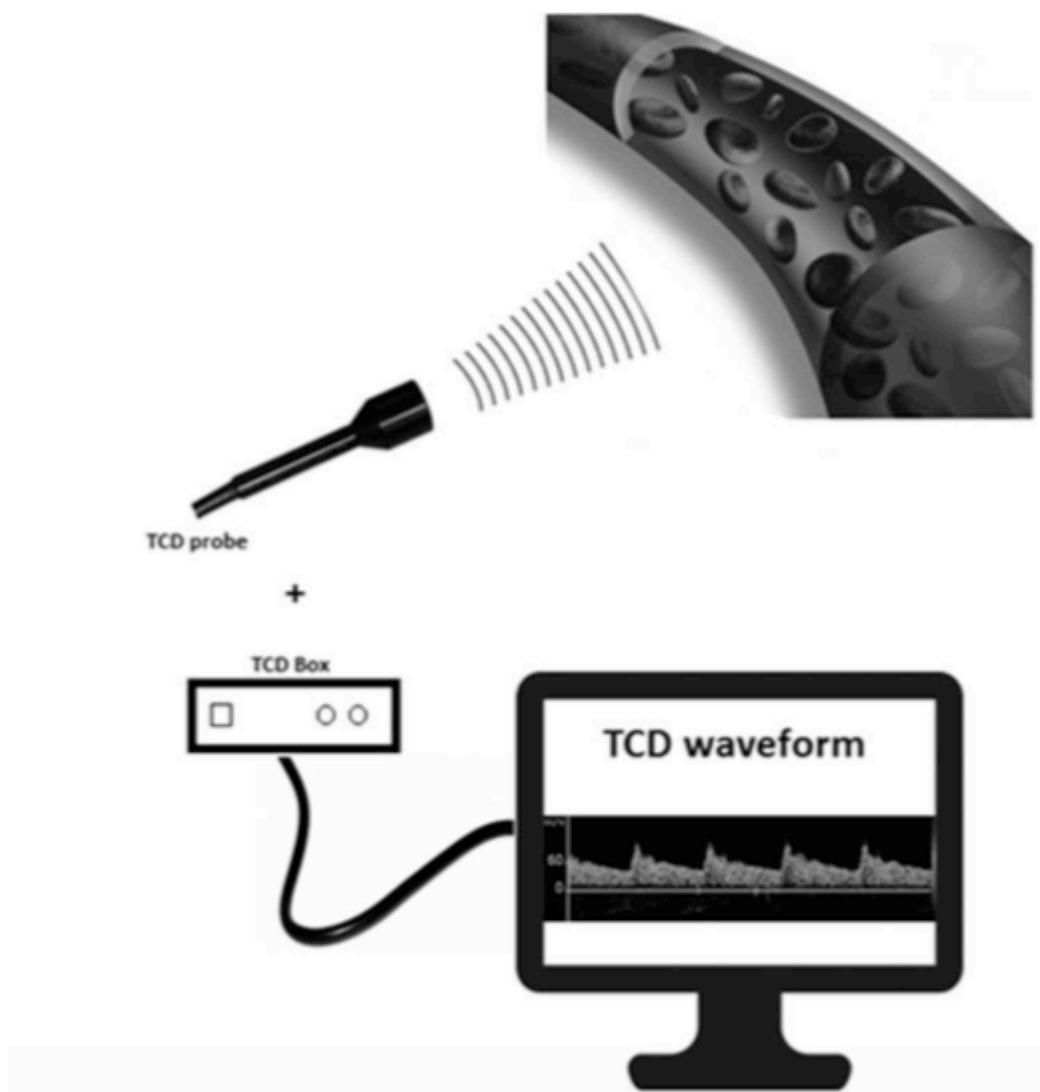
1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO DA LITERATURA - HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA (SEÇÃO 1)	26
2.1. HSA e sua importância	28
2.2. HSA - patologia complexa com múltiplas vias	29
2.3. Vasoespasmo e Isquemia Cerebral Tardia:	32
2.4. Preditores de desfecho na HSA aneurismática	36
2.5. Fluxo sanguíneo cerebral na HSA aneurismática	38
2.6. Autorregulação cerebral	40
3 REVISÃO DA LITERATURA – CRANIOPLASTIA (SEÇÃO 2)	46
3.1. Contexto da cranioplastia	47
3.2. Pré Cranioplastia: Craniectomia Descompressiva	49
3.3. Pré Cranioplastia: Quadro clínico após a craniectomia descompressiva	49
3.4. Pré Cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a craniectomia descompressiva - Fase aguda após craniectomia descompressiva	50
3.5. Pré Cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a craniectomia descompressiva - Fase crônica após a craniectomia descompressiva	51
3.6. Avaliação da hipertensão intracraniana	53
3.7. Pós cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a cranioplastia	55
3.8. Quadro clínico após a cranioplastia	57
3.9. Momento ideal de realização da cranioplastia após a craniectomia descompressiva	58
3.10. Benefício da cranioplastia em diferentes patologias submetidas a craniectomia descompressiva	59
4 MARCO CONCEITUAL - SEÇÃO 1	61
4.1. Hemorragia Subaracnóidea	61
5 MARCO CONCEITUAL - SEÇÃO 2	62
5.1. Cranioplastia	62
6 JUSTIFICATIVA	63
6.1. Relacionada a seção 1	63
6.2. Relacionada a seção 2	64
7 OBJETIVOS	66
7.1. Relacionados à seção 1 - Artigo 1	66
7.2. Relacionados à seção 2 - Artigo 2	66
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA	68
9 ARTIGO 1	91
10 ARTIGO 2	119
11 ARTIGO 3	153
12 ARTIGO 4	173
13 CONSIDERAÇÕES FINAIS	191
14 ANEXOS	192
14.1. Premiações	193
14.2. Publicação de resumos em periódicos	195
14.3. Capítulo de autorregulação cerebral publicado em livro de Doppler Transcraniano	196
14.4. Realização de protocolo institucional para manejo inicial dos pacientes com hemorragia subaracnóidea	197
14.5. Apresentação Oral em Congresso	235

1 INTRODUÇÃO

Habitualmente, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) adapta-se a diferentes necessidades, sejam demandas distintas em indivíduos hígidos ou em situações críticas em condições patológicas diversas (1, 2). Para investigação do FSC, diferentes modelos físico-matemáticos complexos são reservados ao cenário de pesquisa laboratorial (3). Na prática clínica, a circulação cerebral pode ser avaliada com diferentes métodos como angiografia, cintilografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultrassonografia com Doppler, entre outros.

O Doppler transcraniano (DTC), descrito em 1982 por Rune Aaslid, é tido como o "estetoscópio do cérebro" (4, 5). Ele mede de forma indireta o FSC pela análise da movimentação das hemácias em grandes vasos cerebrais (4) (Figura 1). O DTC é um exame prático para ser utilizado à beira do leito, pode ser repetido diversas vezes, não é invasivo e não utiliza contraste (1, 6). As informações advindas da avaliação com DTC são aplicadas nas mais diversas situações como traumatismo cranioencefálico (TCE), hemorragia subaracnóidea (HSA), acidente vascular encefálico (AVE) tanto isquêmico como hemorrágico, hidrocefalia, tumor cerebral, morte encefálica, anemia falciforme, suspeita de shunt cardíaco ou pulmonar, cirurgia carotídea, peri- ou transoperatório de cirurgia cardíaca, infecção do sistema nervoso central (SNC), insuficiência hepática, pré-eclâmpsia, sepse e insuficiência renal crônica (5, 7).

Figura 1 - Representação esquemática da avaliação com Doppler transcraniano.



Representação esquemática da avaliação com probe (2 MHz) de Doppler transcraniano. O sinal da movimentação das hemácias no vaso é transmitido para um "hardware box" que projeta uma onda espectral da velocidade de fluxo que é visualizada na tela do equipamento. O posicionamento do probe para avaliação do polígono de Willis respeita padrões predeterminados e é feito em regiões de menor interferência óssea como a janela temporal, transforaminal, submandibular e transorbital. Fonte: adaptado (5)

Na HSA, o DTC é historicamente utilizado para avaliação do vasoespasmó (4), mas sua utilidade pode ser bem mais ampla. Especificamente no contexto dessa patologia, o DTC permite avaliar a autorregulação cerebral (AC) e a resposta a diferentes manejos, estimar hipertensão intracraniana (HIC), inclusive prever complicações e desfecho (5, 8-10). A presença do vasoespasmó em si, apesar de ser uma complicação no curso da HSA, nem sempre determina um desfecho ruim. A HSA é uma patologia complexa em que diversos preditores podem impactar no seu desfecho. Entre esses preditores a AC tem especial importância pela possibilidade de ser avaliada precocemente (8).

A estimativa de HIC pelo DTC, como um método não-invasivo, também se aplica a outras patologias (5, 7, 11). Para essa avaliação indireta de HIC, diversos estudos tem explorado a contribuição associada de diferentes informações além do usual DTC arterial, tais como DTC venoso ou a medida do diâmetro da bainha do nervo óptico por ultrassom (DBNO) (12-14). O alargamento do DBNO como indicativo de HIC pode ser identificado tanto na TC, como na RM e no ultrassom, havendo boa correlação entre os métodos (15-17). A medida do DBNO por ultrassom, segundo avaliação de recente meta-análise, apresenta uma acurácia adequada para estimar HIC, além da consideração de sua praticidade e baixo custo comparativo a outros métodos (18).

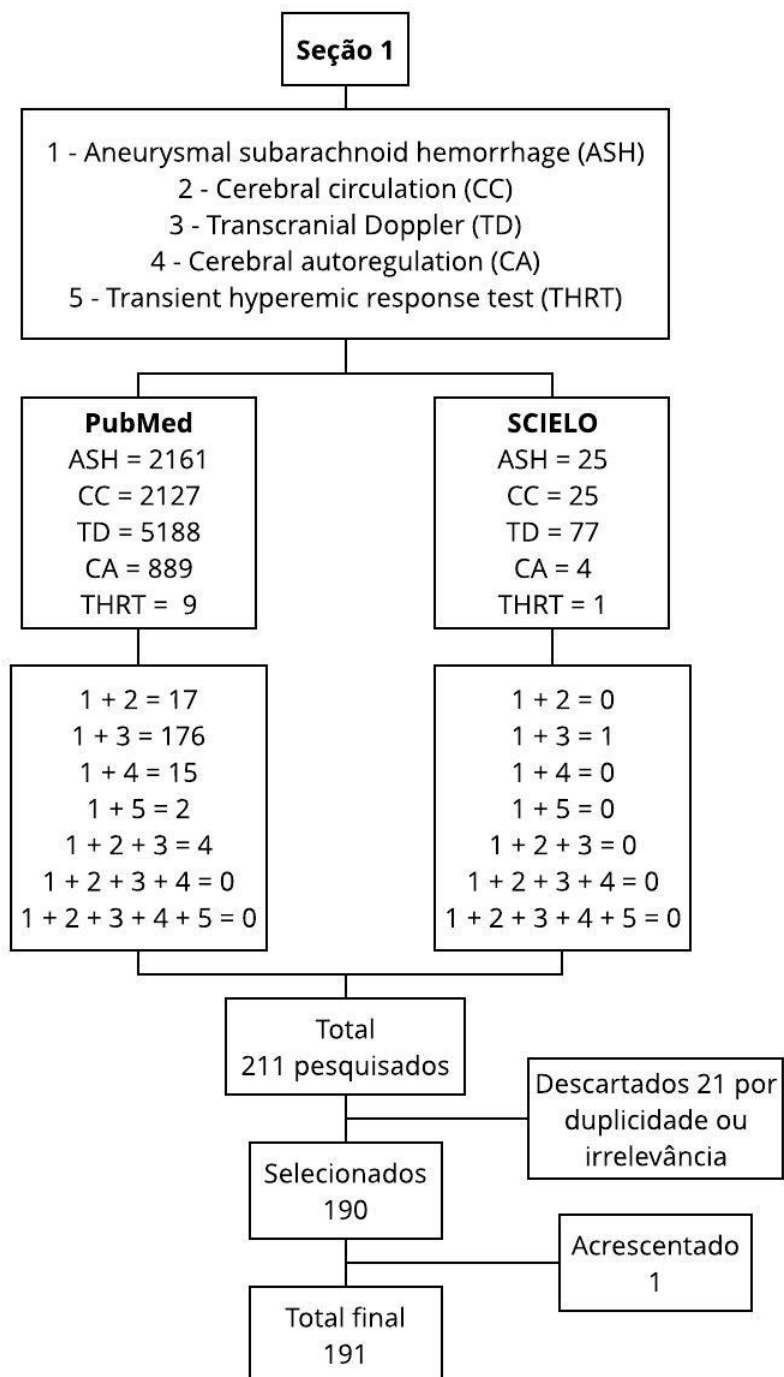
Uma população para qual se aplica a investigação não-invasiva de possível HIC são os pacientes portadores da falha óssea deixada pela craniectomia descompressiva (CD) que são posteriormente submetidos a cranioplastia (CP) para sua recobertura. É descrito que após a cranioplastia (CP) ocorre melhora do quadro clínico neurológico, bem como do fluxo e metabolismo cerebral (19, 20). Uma das teorias mais comuns para justificar esse reestabelecimento seria que enquanto o paciente porta a falha óssea, a região cerebral subjacente ao orifício estaria exposta a uma ação pressórica nessa região, possivelmente causada pela pressão atmosférica. Essa "hipertensão" de ação externa justificaria manifestações tais como a Síndrome do Trefinado (21) e a hipoperfusão e hipofluxo cerebral ipsilateral à falha óssea (22, 23). Após a CP, tem sido evidenciada melhora neurológica em paralelo à recuperação da perfusão cerebral (24), mas a possível ação pressórica ainda não foi investigada nessa população.

O presente estudo explora aspectos relacionados ao fluxo cerebral em condições neurológicas distintas. Na parte 1 é verificado o potencial da avaliação precoce da AC com DTC como ferramenta preditora de desfecho funcional nos pacientes com HSA. Na parte 2, é feita avaliação em paralelo do fluxo cerebral pelo DTC, da medida do DBNO como estimativa não-invasiva de HIC, da funcionalidade e da cognição nos pacientes portadores da falha óssea da CD que foram submetidos a CP.

2 REVISÃO DA LITERATURA - HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA (SEÇÃO 1)

A presente revisão de literatura focou nos preditores precoces de desfecho na HSA aneurismática, bem como no vasoespasma cerebral sonográfico, na autorregulação cerebral e no teste de resposta transitória hiperêmica na HSA. Como unitermos foram utilizados: "aneurysmal subarachnoid hemorrhage", "cerebral circulation", "transcranial Doppler", "cerebral autoregulation" e "transient hyperemic response test". As bases de dados pesquisadas foram "pubmed" e "scielo" e o período consultado foi de 1969 a 2019. Da seleção da pesquisa no referido período, apenas uma referência que era anterior necessitou ser acrescentada por tratar-se de artigo original fundamental para esclarecimentos. O resultado obtido dessa pesquisa está exposto abaixo:

Fluxograma 1 - Estratégia de busca para base de dados da seção 1 - Hemorragia Subaracnóidea.



Fonte: autora

2.1. HSA e sua importância

A hemorragia subaracnóidea é o sangramento intracerebral que ocorre primariamente no espaço subaracnóideo, podendo ser traumático ou espontâneo. Mais de 80% das HSA espontâneas ocorrem por ruptura de uma aneurisma cerebral (25, 26), as HSAa (HSA aneurismática).

Entre as características epidemiológicas, a HSAa costuma acometer mais o sexo feminino (27), sendo a população de meia idade e economicamente ativa a faixa etária mais afetada (28). Johnston *et al.*, estimaram que, entre as doenças cerebrovasculares, a HSA foi responsável por 27% do total de anos potenciais de vida perdidos antes dos 65 anos (29).

Quanto a morbidade dessa patologia, cerca de 75% dos pacientes que tiveram HSAa apresentam algum déficit neurológico a longo prazo (30). Além das limitações advindas das sequelas motoras, na função executora, na fala e na memória, existem também alterações não menores, que impactam no dia-a-dia dos pacientes e que podem persistir por anos após a HSAa. Entre essas podemos citar a depressão, a ansiedade, a fadiga e os distúrbios do sono (30-32). O comprometimento psicológico e cognitivo pode envolver mais da metade dos pacientes classificados como desfecho favorável após a HSA (33-36). Scharbrodt *et al.*, num estudo apenas com pacientes de baixo risco, constataram que aqueles classificados como bom desfecho funcional (classificação *Glasgow Outcome Scale* - GOS 5) apresentavam alterações em diferentes áreas com impacto na qualidade de vida cerca de 5 anos após a HSA (37). Num estudo finlandês de avaliação da qualidade de vida e custo-efetividade do tratamento da HSAa, foi constatado que a longo prazo, a qualidade de vida dos sobreviventes pode chegar a ser satisfatória, mas o custo envolvido na recuperação pode ser até sete vezes o custo no evento agudo (38).

Em relação a mortalidade pela HSA, estima-se que chegue a 40% em 30 dias do ictus (27), avançando para 60% em 6 meses (28). Lantigua *et al.*, num estudo de 2015, relataram uma mortalidade hospitalar geral de 18%, com uma variação de 3% nos pacientes de baixo grau (classificação Hunt & Hess 1 e 2) chegando a 70% nos de alto grau (classificação Hunt & Hess 5) (39). Manoel *et al.*, num estudo canadense apenas com pacientes de alto grau (classificação *World Federation of Neurologic Surgeons* - WFNS 4 e 5), encontraram uma mortalidade hospitalar em torno de 30% nessa subpopulação (40). Cerca de metade das mortes por HSAa ocorrem em pacientes com menos de 60 anos. Comparativamente às outras

causas de AVE, seriam em média 20 anos antes do AVE isquêmico e 10 anos antes do AVE hemorrágico (29).

Observa-se que, apesar dos diversos avanços do manejo da HSA, as taxas gerais de morbimortalidade continuam algo elevada (26, 41). Além disso, considerando-se a população majoritariamente acometida, os anos-vida trabalhados perdidos e os custos envolvidos na reabilitação dos sobreviventes podemos supor o fardo que o acometimento pela HSA pode representar para sociedade.

2.2. HSA - patologia complexa com múltiplas vias

A HSA é uma patologia complexa capaz de envolver áreas não necessariamente atreladas ao sangramento cerebral inicial. Estudos recentes demonstram o envolvimento de uma A HSA é uma patologia complexa capaz de envolver áreas não necessariamente atreladas ao sangramento cerebral inicial. Estudos recentes demonstram o envolvimento de uma cascata de acometimentos neuronais, inflamatórios e trombóticos desencadeados logo após o ictus da HSA (42-49).

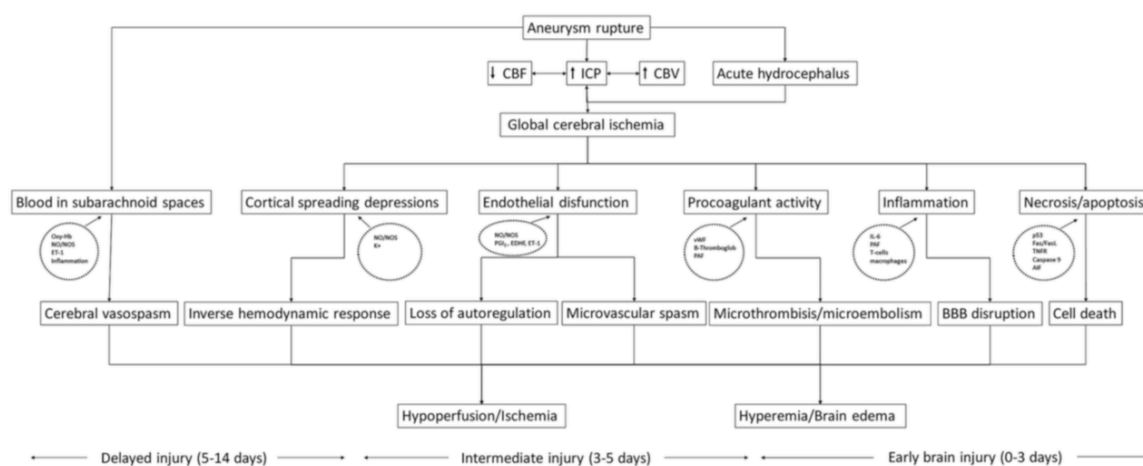
Do ictus da HSA até as primeiras 72h, ocorre a fase chamada injúria cerebral precoce, ou, como é mais conhecido, *early brain injury* (EBI). Nela são desencadeados processos de lesão cerebral, de avaliação nem sempre acessível, mas que serão grandes contribuidores para o desfecho subsequente (50-52). O súbito preenchimento com sangue das cisternas da base no espaço subaracnóideo acarreta um efeito mecânico de constrição e compressão das artérias locais, deslocamento de liquor da região e imediato aumento da pressão intracraniana (PIC) (43, 53, 54), justamente por ocorrer dentro de um compartimento não expansível: a calota craniana (54). Por breves instantes a PIC excede a pressão arterial e ocorre imediata redução do fluxo sanguíneo cerebral que leva a uma parada transitória da circulação intracraniana (53, 55). Os pacientes que seguem com hipofluxo extremo são os que morrem na primeira hora. São pacientes que muitas vezes nem alcançam o atendimento inicial. Nas primeiras horas após o evento, ocorre uma flutuação da PIC bem como da pressão de perfusão cerebral (PPC = pressão arterial média - PIC). O fluxo sanguíneo cerebral poderá se restabelecer adequadamente ou não nas 72 horas seguintes. A gravidade do quadro dependerá do volume

de sangramento, da fluidez ou obstrução à circulação do liquor, bem como da vasodilatação arterial cerebral distal. Acredita-se que essa capacidade adaptativa vascular, de compensar ou não um período de hipofluxo cerebral, seja um dos determinantes de isquemia cerebral subsequente (43). O envolvimento de diversas vias participantes da EBI acaba gerando uma disfunção endotelial e, conseqüentemente, o envolvimento da AC (capacidade do vaso de se ajustar às demandas circulatórias) nesse processo (56). Para os pacientes que sobrevivem a esse momento, as principais complicações subseqüentes serão o ressangramento e o desenvolvimento de isquemia cerebral tardia (ICT) (57). O ressangramento pode ser evitado com o tratamento precoce do aneurisma (preconizado em até 3 dias do ictus) (58). No caso da ICT, a conduta é mais expectante, sem perspectiva de medidas preventivas.

Estudos clínicos e experimentais demonstram que o desenvolvimento de ICT é multifatorial, sendo desencadeado por processos já iniciados na fase aguda com a EBI, a despolarização cortical alastrante (DCA), o espasmo microvascular, os microêmbolos e a microtrombose vascular (52, 59-61). A presença de sangue no espaço subaracnóideo ativa a cascata inflamatória com liberação imediata de fatores vasoativos e pró-inflamatórios (62, 63) (Figura 3). Já nos primeiros minutos após o ictus ocorre elevação dos níveis de Endotelina - 1, um potente vasoconstritor de origem pro-inflamatória, que determina o início de uma cadeia de degeneração morfológica na parede vascular (64). Participando da via inflamatória, ainda nos primeiros minutos, ocorre a ativação plaquetária com formação de agregados de plaquetas que determinam microtrombose na luz de pequenos vasos. Nessa fase inicial, também foi demonstrada a participação do estresse oxidativo (65). A oxidação da hemoglobina no liquor desencadeia a liberação de radicais livres, sem a devida compensação por antioxidantes endógenos (65). Nesses primeiros dias, é descrita uma oscilação dos níveis de óxido nítrico que, pela participação direta na regulação vascular cerebral, determina vasoconstrição (62, 66). Também nessa fase aguda é relatada a liberação de glutamato e seus transportadores que estão diretamente envolvidos num processo de espessamento da parede arterial, isquemia cerebral e degeneração neuronal (67). Entre as alterações eletrolíticas dessa primeira fase, a hiponatremia, presente em até 30% dos casos, é um fator de risco para o desfecho desfavorável (64). Em 40% dos casos, também pode ocorrer hipomagnesemia, associada a vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e síntese de Endotelina 1, além do aumento do cálcio intracelular, diretamente ligado a morte neuronal (66, 68). Os pacientes que sobrevivem à isquemia cerebral transitória global do momento do ictus estão sob risco de isquemia secundária. Essa evolução isquêmica é mediada por alteração na barreira hematoencefálica (BHE), o que pode progredir para edema cerebral generalizado e apoptose

celular (64, 67). Num somatório das alterações da oxihemoglobina, eletrólitos, óxido nítrico, glutamato e Endotelina -1, está a ocorrência da DCA. Ela é uma onda de despolarização cortical associada a um influxo celular de cátions e água (52, 69). Quando não restabelecida a homeostase iônica, esse edema citotóxico pode culminar com morte neuronal. A DCA desencadeia importantes alterações no tônus vascular. Existe um incremento em torno de 100% do fluxo sanguíneo em resposta à despolarização por aproximadamente 2 min, seguido de uma redução de 30% pelas próximas 2 horas (69). Assim, na fase da hiperemia alastrante, ocorre hiperperfusão no tecido cerebral sadio e, com a oscilação de fluxo subsequente, hipoperfusão no tecido lesado. A região do dano cerebral é acometida por espasmo microvascular, que nesse cenário de hipoperfusão, determina a oligemia alastrante que culmina com grave isquemia (69). Estudos não apenas experimentais demonstram que a DCA está associada ao desenvolvimento de lesões isquêmicas tardias (52). Trabalhos com dosagem de biomarcadores bioquímicos inflamatórios, tanto sérica como líquórica, comprovam que o componente inflamatório está elevado na fase aguda da HSA e que quanto maiores seu valores iniciais, pior o desfecho clínico subsequente (70-74). Helbok *et al.*, num estudo com monitorização multimodal precoce nos pacientes de alto grau, conseguiram demonstrar a ocorrência dos eventos que envolvem a DCA, bem como a elevação precoce de biomarcadores inflamatórios e a quebra da BHE, além disso, como esses eventos estão diretamente relacionados ao desfecho (75).

Figura 2 - Ativação da cascata inflamatória após a ruptura do aneurisma na Hemorragia Subaracnóidea.



CBF cerebral blood flow; ICP intracranial pressure; CBV cerebral blood volume. Fonte: adaptado (62)

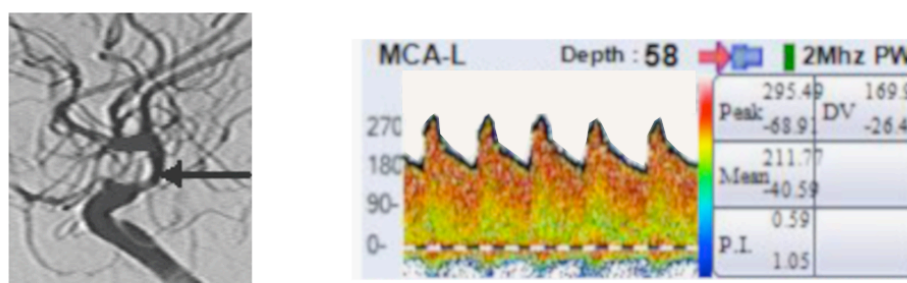
Infelizmente, muitas das ferramentas diagnósticas em HSA identificam essas alterações fisiológicas quando o dano neuronal já está estabelecido, numa fase irreversível.

Parte da pesquisa atual em HSA está justamente focada na detecção de marcadores precoces de desfecho, antes do estabelecimento da lesão neuronal definitiva (76). Entre as ferramentas mais promissoras estão as técnicas de neuroimagem avançada e a avaliação da AC (43, 57, 75, 77).

2.3. Vasoespasmos e Isquemia Cerebral Tardia

Vasoespasmos são o estreitamento da luz do vaso por vasoconstrição. Na HSA ele pode ser desencadeado por diversos componentes liberados após o sangramento do momento ictus. Ele pode ser representado na angiografia pela estreitamento da coluna de contraste na luz do vaso (78) (Figura 4). No Doppler transcraniano (DTC) seria o aumento de velocidade de fluxo decorrente dessa redução da luz do vaso (1, 6, 7, 79-81). Por décadas pensou-se que a deterioração neurológica nos pacientes com vasoespasmos ocorria necessariamente pela isquemia distal ao estreitamento do vaso, como se esses fenômenos estivessem necessariamente atrelados (82, 83).

Figura 3 - Vasoespasmos arteriográficos e sonográficos.



Na imagem da esquerda visualiza-se o vasoespasmos na arteriografia pelo estreitamento do vaso apontado na seta. Na imagem da direita, o vasoespasmos é representado no Doppler transcraniano pela velocidade média de 211,77 cm/s (nesse caso com Índice de Lindegard 6,6). Fonte: acervo da autora.

No entanto, Frontera *et al.*, em 2009, alertaram para certas diferenças quanto às definições do que seria vasoespasmos. Foi salientado que nem sempre o quadro clínico de piora neurológica, o "vasoespasmos clínico", correspondia ao vasoespasmos sonográfico ou arteriográfico (84), o que foi corroborado por outros estudos (79, 83, 85, 86). Enquanto 70%

dos pacientes com HSA apresentam algum grau de vasoespasmio angiográfico, apenas 50% terão representação no DTC (79, 84) e somente 30% manifestará quadro clínico neurológico correspondente (58, 87). O vasoespasmio arteriográfico é mais sensível que o vasoespasmio sonográfico (79, 85, 88, 89), mas nem todos pacientes com essas alterações de imagem evoluem com quadro clínico correspondente e com alteração funcional no seu desfecho (90-93). Nesse mesmo sentido, foram testadas terapias tanto endovasculares mecânicas como medicamentosas no intuito de desfazer e estreitamento do vaso e assim evitar o desenvolvimento de sequelas neurológicas. Porém, nem sempre o tratamento do vasoespasmio arteriográfico conseguiu evitar o acometimento clínico neurológico (92, 94, 95). Etminan *et al.* (96) demonstraram que o tratamento do vasoespasmio angiográfico não garantiu uma melhora clínica, nem melhora do desfecho funcional, nem mesmo reduziu a frequência de infarto cerebral. Carrera *et al.*, numa das maiores séries com DTC na HSA demonstraram que o vasoespasmio no exame de imagem foi incapaz de predizer o acometimento clínico e também o desfecho subsequente (97). Quanto ao comprometimento neurológico, pesquisas tem demonstrado o aparecimento de áreas de infarto cerebral mesmo longe da zona de perfusão do vaso acometido por vasoespasmio ou ainda onde não havia vasoespasmio (42, 47, 78, 79, 88). Estudos que exploraram os vasos envolvidos na região de infarto da HSA evidenciaram o achado de microêmbolos, nem sempre associados a presença de vasoespasmio (42). Esses microêmbolos seriam formados via ativação da cascata pró-trombótica e inflamatória, que é desencadeada logo após o ictus (63). Também diferentes biomarcadores bioquímicos confirmam o envolvimento inflamatório e trombótico no curso da HSA (49, 98-101). Crowley *et al.* demonstraram que infarto cerebral, sem vasoespasmio angiográfico correspondente, ocorre em torno de 10% dos casos (102) (Figura 5). Evidências recentes confirmam que o vasoespasmio imageológico pode ser apenas um dos componentes da ICT (90) em função da participação da cascata trombótica com envolvimento da microcirculação, alterações neurovasculares, inflamatórias e de DCA na sua fisiopatologia (46, 63, 87, 103-105).

Figura 4 - Infarto cerebral da isquemia cerebral tardia.

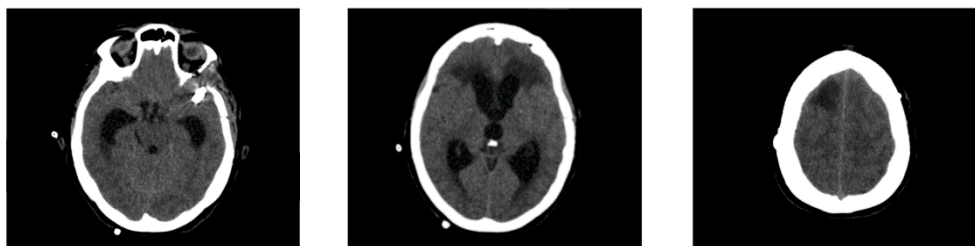
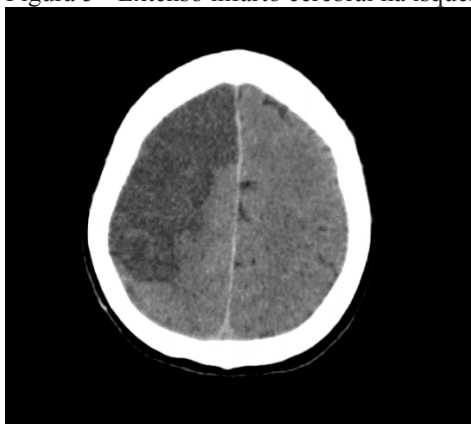


Imagem de tomografia de crânio de paciente que teve aneurisma tratado cirurgicamente em topografia de artéria cerebral média (visualiza-se o clip cirúrgico na região direita da primeira imagem à esquerda). Esse paciente não apresentava vasoespasmográfico no momento dessa imagem. Nas imagens do centro e da esquerda é possível observar áreas hipodensas que correspondem a infarto da isquemia cerebral tardia em áreas distante do acometimento inicial. Fonte: acervo da autora

Numa tentativa de uniformizar e padronizar conceitos envolvendo HSA, Vergouwen et al., em 2010, estabeleceu importantes definições a respeito do que seria vasoespasmográfico e ICT (106). As alterações que envolvem o vasoespasmográfico em exame de imagem e vasoespasmográfico clínico agora devem ajustar-se a definição de ICT (106). Muitos estudos apresentavam uma própria terminologia para nomear o que seria o déficit neurológico novo: vasoespasmográfico clínico, déficit neurológico isquêmico tardio, déficit isquêmico tardio, déficit neurológico tardio, isquemia cerebral secundária, vasoespasmográfico, vasoespasmográfico clínico, vasoespasmográfico sintomático, isquemia sintomática, infarto cerebral. A partir dessa publicação, todo anterior passa a ser chamado de déficit clínico da isquemia cerebral tardia (106). Para de fato ser firmado o diagnóstico de ICT devem ser descartados confundidores que poderiam mascarar esse quadro, como alterações metabólicas (infecção, distúrbios do sódio...), mecânicas (hidrocefalia, novo hematoma...) e ainda que o déficit tenha ocorrido nas primeiras 48 horas após o tratamento do aneurisma. Já as alterações de estreitamento do vaso no exame de imagem devem ser nomeadas como vasoespasmográfico angiográfico. O diagnóstico de ICT é dado portanto pelo déficit clínico da ICT e / ou o infarto cerebral presente na TCC ou RM (Figura 6). Para o diagnóstico de infarto cerebral também devem ser descartadas imagens confundidoras e hipodensidades no exame de imagem atribuídas ao tratamento do aneurisma. Foi recomendado então que para um ótimo manejo e assistência em HSA, essa terminologia seja aplicada na prática diária, independente da finalidade de pesquisa (87).

Figura 5 - Extenso infarto cerebral na isquemia cerebral tardia.



Observa-se extensa imagem hipodensa na tomografia de crânio que correspondendo ao infarto cerebral da isquemia cerebral tardia em paciente com hemorragia subaracóidea. Fonte: acervo da autora.

Diante desses novos conceitos, Regula *et al.* (107) demonstraram que de fato o vasoespasmó sonográfico não ocorre em todos pacientes com diagnóstico de ICT. Mir *et al.* (108), num estudo com TCC de perfusão, identificaram pacientes com déficit clínico da ICT e perfusão cerebral comprometida mas que não necessariamente evoluíram com infarto cerebral. Sanelli *et al.* demonstraram que a TCC de perfusão estava alterada na maioria dos pacientes que evoluíram com deficit neurológico permanente e também que a maioria deles apresentava infarto cerebral, mas apenas metade deles apresentavam o quadro clínico de ICT (109). Woitzik *et al.* demonstraram que a ICT e a DCA podem ocorrer mesmo na ausência de vasoespasmó angiográfico (110). Esses achados corroboram a participação da cascata trombótica no desenvolvimento da ICT e na determinação do desfecho.

Apesar das definições propostas por Vergouwen *et al.* não serem novas, deve-se ter o cuidado na análise conjunta de dados que misturam certos conceitos. Kumar *et al.*, (111), numa recente revisão sistemática publicada em 2015, estabeleceram que o vasoespasmó sonográfico foi capaz de predizer ICT. Mesmo que tenham sido respeitados critérios sonográficos de vasoespasmó, observa-se que dos 17 trabalhos selecionados, apenas 4 respeitaram as recomendações diagnósticas de Vergouwen *et al.* (106) para ICT. Desses 4 trabalhos, alguns ainda misturam critérios clínicos e de imagem referente ao infarto cerebral da ICT.

Considerando-se o curso da HSA e suas complicações, pesquisas, sobretudo mais recentes, tem demonstrado que a fisiopatologia da HSA é como uma rede com entrelaçamento de diferentes cadeias (42, 43). Tem ficado cada vez mais evidente que para o desenvolvimento do infarto cerebral, bem como do desfecho neurológico ruim, diversos

fatores estão envolvidos e não apenas a alteração do fluxo cerebral decorrente da redução da luz do vaso (112).

2.4. Preditores de desfecho na HSA aneurismática

É descrito um amplo leque de preditores de desfecho para HSAa (113-118). Vergouwen et. al, na publicação de 2010 que padronizou e definiu conceitos pertinentes a HSA, salientaram a necessidade de estudos avaliarem não apenas desfechos intermediários, mas desfechos funcionais (106). Burkhardt *et al.*, por exemplo, encontraram que pacientes de alto grau e com *spot sign* na TCC inicial apresentavam maior risco de ruptura do aneurisma na cirurgia, embora isso não tenha se correlacionou com um pior desfecho (119). Também Brown *et al.* encontraram que a poliúria seria um importante preditor de vasoespasmos (120), mas sua presença não acarretou pior desfecho (97). Alcalá-Cerra *et al.* encontraram que drenagem lombar de líquor em pacientes com HSAa foi capaz de reduzir a incidência de ICT, apesar de não ter modificado a mortalidade (121). Assim, percebe-se que diversos trabalhos ainda utilizam desfechos intermediários na tentativa de prever complicações no curso da HSA, o que dificulta a padronização dos achados para fins de comparação e análise de dados.

Entre os importantes contribuidores para o desfecho funcional dos pacientes, está o quadro clínico inicial, representado diferentes escalas (29, 40, 122-125). A escala de Hunt & Hess (HH), uma das primeiras descritas, foi na verdade desenvolvida para prever risco cirúrgico no tratamento do aneurisma (126), mas usualmente é usada para estimar gravidade do caso. A escala *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) foi uma proposta de melhorar certa ambiguidade de termos da escala HH (127) e, além de também ser utilizada na estimativa da gravidade, participa de modelos preditores de desfecho (125). A escala PAASH (*Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*) (128), que baseia-se na escala de Coma de Glasgow, é inclusive a recomendada pelo guia europeu de manejo da HSA (129). Estudos que tentaram avaliar quais dessas escalas mais se correlacionariam com desfecho na HSA não obtiveram resultados conclusivos (123, 124), possivelmente pela falta de uniformidade entre os desenlaces propostos (123). Manoel *et al.*, em uma recente revisão sistemática sobre o assunto, demonstraram que até 1/3 dos pacientes com prognóstico inicial

ruim segundo escala clínica inicial, apresentaram desfecho favorável (40). Apesar de não específicos de pacientes neurocríticos e com HSA, também os escores de gravidade usados para pacientes que internam na unidade de terapia intensiva estão entre os preditores de mortalidade na HSA (39, 130, 131). Observa-se que apesar do quadro clínico inicial ser uma importante informação a se considerar, ele não é totalmente determinante do desfecho.

Quanto ao exame de imagem, historicamente a quantidade de sangramento cisternal é descrita como preditor de "vasoespasmó clínico", que seria a escala de Fisher (132). Mesmo com algumas adaptações publicadas em 2006, com a escala de Fisher modificada, o desfecho avaliado seguiu sendo a predição de "vasoespasmó clínico" (133). Variações relacionadas ao sangramento cisternal como seu volume e taxa de *clearance* também são descritas como preditores de vasoespasmó (134, 135). Apesar disso, nem sempre essa graduação no exame de imagem conseguiu prever vasoespasmó (136). Aqui novamente faz-se necessário ponderar que o vasoespasmó seria um desfecho intermediário. Apesar disso, estudos conseguiram demonstrar a influência do sangramento cisternal no desfecho funcional dos pacientes (39, 114, 116, 117, 137-139).

São descritas ainda diversas condições que se associam a pior desfecho na HSAa como: idade mais avançada (39, 114, 116, 117, 138-140), sexo feminino (116, 140), hipertensão arterial prévia (114, 116, 140, 141), presença de grandes aneurismas como responsáveis pelo sangramento (39, 114, 117, 138-140), sangramento intraventricular (114, 142-147) e necessidade de derivação ventricular externa (148), nível de consciência rebaixado na apresentação (39, 114, 116, 117, 138, 139, 149), ressangramento (147, 150), presença de hipoalbuminemia (116, 151) e microalbuminúria (152) na apresentação, até baixo índice de massa corporal (153). Tanto a anemia, como a transfusão de sangue para sua correção, são descritos como marcadores de pior desfecho na HSA (154-156). Pacientes que não tiveram anemia e não precisaram de transfusão tiveram melhor desfecho funcional em um ano após a HSA (157). Ainda não existe um ponto de corte bem determinado de qual nível ideal de hemoglobina determinaria melhor desfecho em HSA (158, 159). A fim de tentar elucidar essa questão, está sendo conduzido pela sociedade europeia de medicina intensiva, ensaio clínico randomizado multicêntrico de estratégias de transfusão em pacientes neurocríticos, incluindo pacientes com HSA (TRAIN study - <https://www.esicm.org/research/trials/trials-group-2/train/>).

Apesar da ICT estar muito atrelada a fisiopatologia da HSA, ainda não é unânime que de fato ela seja um preditor independente de desfecho (160, 161). Lantigua *et al.*, 2015, num estudo com 1200 pacientes encontraram que a presença de ICT, em 20% dessa população, não

foi capaz de prever mortalidade (39). Outros estudos apontam a ICT como uma das principais complicações da HSA, com mortalidade que pode chegar a 30% e, entre os sobreviventes, 15% de seqüela grave (42, 46, 96, 147, 148, 162, 163).

Entre os preditores de desfecho, a AC, participando do processo regulatório do fluxo cerebral na HSA, também tem sua contribuição não apenas na predição de ICT(164-166), mas do desfecho final da HSA. Estudos demonstram que a falha da AC, avaliada por diferentes métodos, foi capaz de prever desfecho ruim nos pacientes com HSA (8, 10, 167, 168).

Dessa forma, sendo a HSAa uma patologia inerentemente complexa com envolvimento de múltiplos sistemas, é difícil de se esperar que apenas um ou poucos fatores possam prever o desfecho. Observa-se que diversas condições influenciam e, de alguma forma, se associam a uma evolução desfavorável na HSA (118, 148). Lo *et al.*, numa revisão sistemática recente, ressaltaram a dificuldade de se encontrar preditores clínicos na HSA devido à heterogeneidade entre os estudos, às diferenças epidemiológicas regionais e às variações entre protocolos assistenciais (117). Tamanha a diversidade desse envolvimento, estudos propõem inclusive a aplicação de matrizes com a inserção de múltiplas informações para uma melhor predição de desfecho (115, 118, 125, 169, 170). Enquanto essa pode ainda não ser a realidade de todos locais, é importante que cada centro de tratamento da HSA identifique quais preditores melhor se adaptam a sua realidade. O desfecho na HSA depende, portanto, de uma complexa interação entre a gravidade do quadro inicial e as complicações neurológicas e sistêmicas subsequentes (49, 148).

2.5. Fluxo sanguíneo cerebral na HSA aneurismática

No momento do ictus, da ruptura do aneurisma, ocorre um súbito extravasamento de sangue para o espaço subaracnóideo o que determina uma abrupta elevação da pressão intracraniana. Nesse exato instante, espera-se em resposta um pico de elevação concomitante da pressão arterial sistêmica para garantir uma adequada pressão de perfusão cerebral. Nesse curto intervalo de breve redução da pressão de perfusão cerebral pode ocorrer a perda de consciência e, a seguir, o fluxo sanguíneo cerebral costuma ser reestabelecido (43).

Na sequência de eventos, a presença de sangue no espaço subaracnoídeo desencadeia uma série de reações inflamatórias e bioquímicas (64, 149). Essas reações liberam substâncias que por sua vez incitarão o início de diferentes processos envolvendo complexa rede de eventos no curso da HSA (49, 66). O depósito do componente heme das hemácias no espaço subaracnoídeo pode iniciar o desenvolvimento do vasoespasm. Esse estreitamento do vaso não acontece em todos casos e até hoje especula-se quais são os exatos determinantes dessa condição. O vasoespasm costuma manifestar-se entre 5 a 15 dias após o ictus, mas o intervalo pode ser mais estreito entre 3 e 21 dias (58). Estudos demonstram que é formado um anel fibroso na parede da artéria (56). A redução da luz para passagem de sangue pode ser visualizada em exames de imagem como arteriografia, angiotomografia ou angioressonância. No DTC, a expressão do vasoespasm é o aumento da velocidade de fluxo, em função da redução do diâmetro vascular (6). Existem critérios bem definidos que estabelecem quando essa elevação velocidade representa de fato vasoespasm da circulação intracraniana e não hiperemia por exemplo (7, 171, 172). O DTC identifica esse aumento de velocidade patológico, compatível com vasoespasm, apenas nos grandes vasos do polígono de Willis e não na microcirculação cerebral (1).

Na complexa fisiopatologia da HSA, a ICT pode ser acompanhada de vasoespasm ou não. Um dos mecanismos que explica a ocorrência de infarto cerebral sem a presença do vasoespasm é pela formação de microêmbolos via cascata trombótico-inflamatória (173). No manejo da ICT, uma das tentativas de evitar o dano definitivo é tentar-se a manutenção de um fluxo sanguíneo cerebral adequado na área isquêmica com a indução de hipertensão arterial após se atingir a euvolemia (58, 87). O racional de indução de hipertensão arterial seria uma forma de tentar garantir um aporte circulatório mínimo numa região cerebral comprometida pela isquemia cerebral (174). É uma tentativa de resgate de tecido cerebral viável, que ainda não evoluiu para infarto. É equivalente ao tratamento baseado na recuperação da área de "penumbra" do acidente vascular isquêmico. Esse opção terapêutica de hipertensão induzida não é livre de riscos (175). O ensaio clínico randomizado intitulado HIMALAIA foi desenhado para tentar avaliar exatamente se a hipertensão arterial induzida melhorava o desfecho dos pacientes com ICT(175). Contudo, esse estudo teve que ser interrompido precocemente pela lenta randomização de pacientes e pelos efeitos adversos pela hipertensão induzida (175). Yousef *et al.* salientam o cuidado necessário no manejo com hipertensão induzida, pois pacientes que estiveram com PPC muito elevada tiveram inclusive maiores taxas de ICT (176). A hipertensão arterial em demasia também pode gerar dano cerebral em decorrência de um hiperfluxo cerebral induzido como na hiperemia. O aumento do fluxo

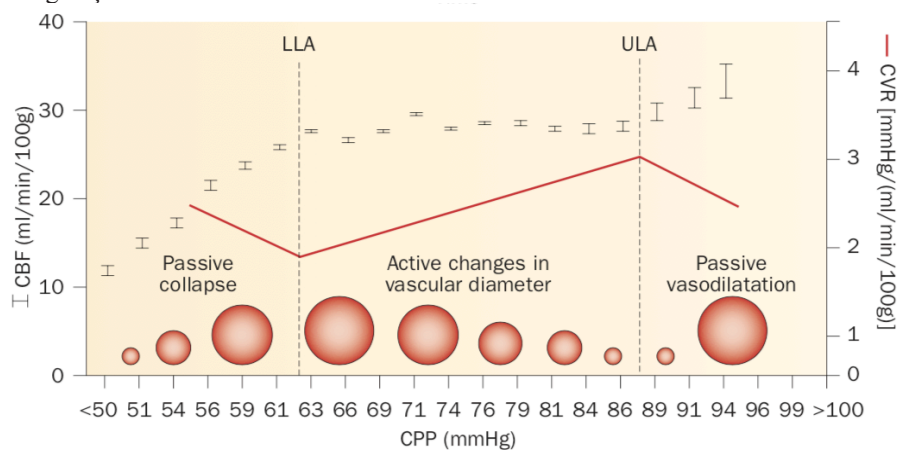
sanguíneo cerebral, induzido pela hipertensão, quando existe falha da AC, portanto falta de controle para o hiperfluxo, pode aumentar o volume de sangue regional e conseqüentemente aumentar a PIC (56). O ideal para essa condição seria indução de hipertensão arterial controlada, ajustada de forma personalizada para o momento da ICT (177). Os níveis de pressão arterial ideal para garantir um fluxo sanguíneo cerebral adequado, com o mínimo de dano secundário, podem ser derivados de informações dos índices de AC (167, 178, 179).

Isso posto, observa-se que o fluxo sanguíneo cerebral pode ser variável na HSA. De acordo com o momento na evolução, bem como do desenvolvimento de mecanismos adaptativos individuais, as demandas circulatórias são distintas.

2.6. Autorregulação cerebral

A AC é a capacidade intrínseca dos vasos cerebrais de manterem o fluxo sanguíneo constante a despeito das oscilações de pressão arterial (PA) ou, mais precisamente, da PPC (56, 180-182) (Figura 7). Dentro de uma faixa de PPC intermediária o fluxo cerebral é mantido estável às custas de um controle ativo de mudança do diâmetro dos vasos cerebrais (56). À medida que a PPC reduz e ultrapassa o limite inferior da faixa de AC, o vaso não consegue aumentar ainda mais seu diâmetro, ocorrendo um colapso passivo com redução do fluxo sanguíneo cerebral. Quando a PPC ultrapassa o limite superior da AC, os vasos cerebrais constrictos já não conseguem mais conter a elevada pressão transmural e ocorre a vasodilatação passiva com aumento do fluxo sanguíneo e edema cerebral (56).

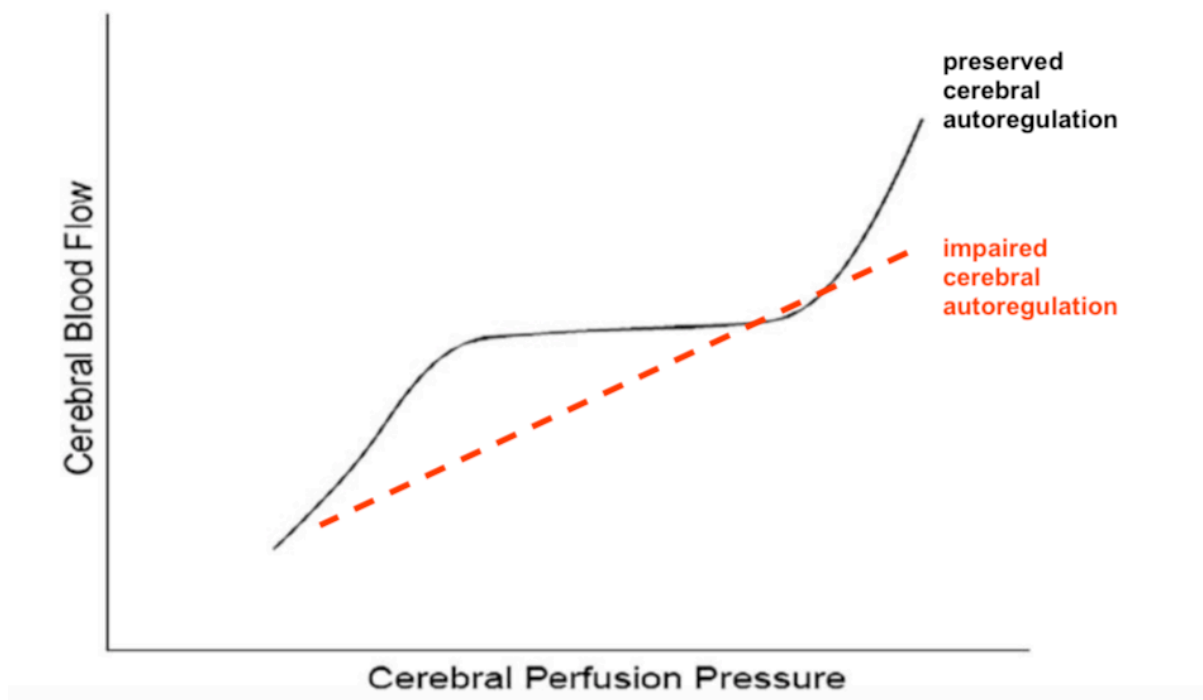
Figura 6 - Autorregulação cerebral.



Representação da autorregulação cerebral (AC) pela curva de Lassen. Na faixa central a AC está preservada, com oscilação da resistência cerebrovascular (CVR) e do diâmetro dos vasos cerebrais para manter o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) relativamente constante. A partir do limite inferior da AC (LLA) (na faixa da esquerda na imagem) e do limite superior da AC (ULA) (na faixa da direita na imagem) ocorre falência desse mecanismo. Fonte: adaptado (62)

Mesmo estando a AC preservada, a faixa de PPC para manutenção do fluxo cerebral estável pode variar de acordo com indivíduo, com sua idade, com o tipo de patologia e momento na evolução da patologia (183). Além dessa variação fisiológica, diferentes condições neurocríticas, ou até de outros sistemas, podem levar a falha da AC, quando ocorre perda desse controle de manutenção do fluxo cerebral constante (9, 10, 184). Na falência da AC, ocorre uma correlação direta entre aumento da PPC e aumento do fluxo sanguíneo cerebral e vice-versa (9) (Figura 8). A falência da AC tem sido associada a pior desfecho clínico (168, 185, 186).

Figura 7 - Representação simplificada da autorregulação cerebral.

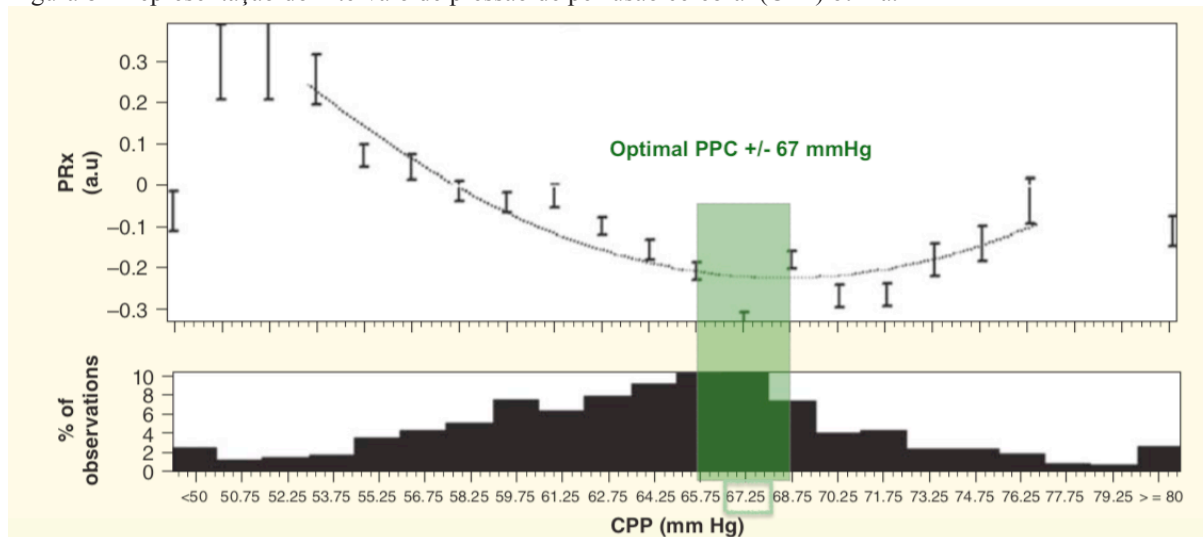


Ela está preservada (linha contínua em preto) segundo a curva de Lassen, em que é mantido fluxo sanguíneo cerebral (CBF) (na faixa central da figura), mesmo com oscilações da pressão de perfusão cerebral (CPP). Na falência desse mecanismo, (linha pontilhada em vermelho), todo aumento ou redução da CPP corresponde a aumento ou redução do CBF respectivamente. Fonte: adaptado (180).

Sua avaliação é feita por diversos métodos a partir de informações *off line*, contínuas, estáticas ou dinâmicas de diferentes parâmetros como fluxo cerebral, pressão arterial e pressão intracraniana (9). Para análise da AC, as informações desses parâmetros são convertidas em índices através de modelos matemáticos, o que nem sempre é de fácil interpretação e aplicação prática à beira do leito (9, 187). Dias *et al.*, num trabalho pioneiro em pacientes com TCE, evidenciaram a factibilidade do uso dessa informação à beira do leito para guiar o tratamento (188). Nesse estudo, os pacientes que conseguiram manter-se mais próximo da pressão de perfusão cerebral ótima (PPC ótima), obtiveram melhor desfecho (188). O PRx (*Pressure Reactivity Index*) é um índice contínuo e individual de AC em cujo vale encontra-se o intervalo de PPC de "melhor" AC, que seria a PPC ótima (Figura 9). A possibilidade de se encontrar a PPC ótima já havia sido previamente demonstrada, mas com análise de dados remotos em estudo retrospectivo (189). Na HSA, da mesma forma, foi sinalizado que otimizar a PPC pela avaliação da AC também tem impacto no desfecho (179, 190-192). A informação da PPC ótima tem especial importância para HSA no contexto da ICT, em que muitas vezes é necessário induzir hipertensão mas não se tem um parâmetro preciso e individualizado do alvo pressórico a ser seguido (163, 177). Em busca de

informações a respeito da aplicação prática dessas informações da AC, está em andamento o estudo multicêntrico GOGITATE (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02982122>) que avalia o desfecho dos pacientes que tiveram o uso da PPC ótima como meta terapêutica.

Figura 8 - Representação do intervalo de pressão de perfusão cerebral (CPP) ótima.



O vale do índice PRx (Pressure Reactivity Index) corresponde a faixa de CPP ótima, que nesse caso estaria em tenor de 67 mmHg. Fonte: adaptado (183).

Entre os diferentes e complexos métodos de avaliação da AC está o Teste da Resposta Transitória Hiperêmica (TRTH), um dos pioneiros e tido com padrão-ouro de verificação da AC por provocar uma alteração direta no sistema cerebrovascular através de uma breve obstrução ao fluxo na carótida interna (56, 183). Ele se baseia na avaliação com DTC pela breve monitorização da velocidade de fluxo da artéria cerebral média (ACM). É observada a mudança na velocidade sistólica da ACM após a súbita e curta (3 a 5 segundos) compressão da carótida comum ipsilateral na região do pescoço (manobra de Giller)(193, 194). Quando a AC está preservada, ocorre uma breve reação hiperêmica em resposta à compressão, com um aumento igual ou superior a 9% na velocidade sistólica de base da ACM. Quando esse aumento de velocidade for inferior a 9% ou não ocorrer, e até reduzir a velocidade, é recomendado que se repita o teste ao menos 3 vezes com um intervalo de 2 minutos a fim de se descartar um falso negativo (195). Se de fato não ocorrer essa resposta hiperêmica, com elevação da velocidade de fluxo, trata-se de falha da AC (186, 194) (Figura 10). Já foi descrita a equivalência do TRHT a outros testes de avaliação da AC (186, 195, 196). Ele tem as vantagens de ser breve, à beira do leito, poder ser repetido várias vezes, ser em tempo real e sensibilizar a detecção de alterações da AC que podem não ser de fácil aparecimento na monitorização contínua de oscilações espontâneas de parâmetros fisiológicos (197).

Recentemente, Al-Jehani *et al.* (198), mesmo num estudo pequeno e retrospectivo, com restrições quanto a definições de desfecho e metodologia, evidenciaram que o TRHT foi capaz de prever desfecho em HSA (106, 199). O TRHT, portanto, pela sua segurança e simplicidade de execução, tem seu espaço para aplicação mesmo durante o DTC de rotina, em situações em que as condições clínicas não permitem monitorizações mais prolongadas ou mesmo onde não há disponibilidade de softwares avançados de avaliação da AC (200). Apesar de métodos mais desenvolvidos poderem fornecer informações mais detalhadas a respeito do grau de alteração da AC, o TRHT se aplica num cenário de rastreamento da condição da AC, se ela está preservada ou não.

Figura 9 - Representação do Teste da Resposta Hiperêmica Transitória.



Quando a autorregulação cerebral (AC) está preservada ocorre aumento da da linha de base da velocidade sistólica (FV baseline) após a breve compressão carotídea (a). Enquanto na falha da AC não ocorre essa elevação da linha de base (b). Fonte: adaptado (56).

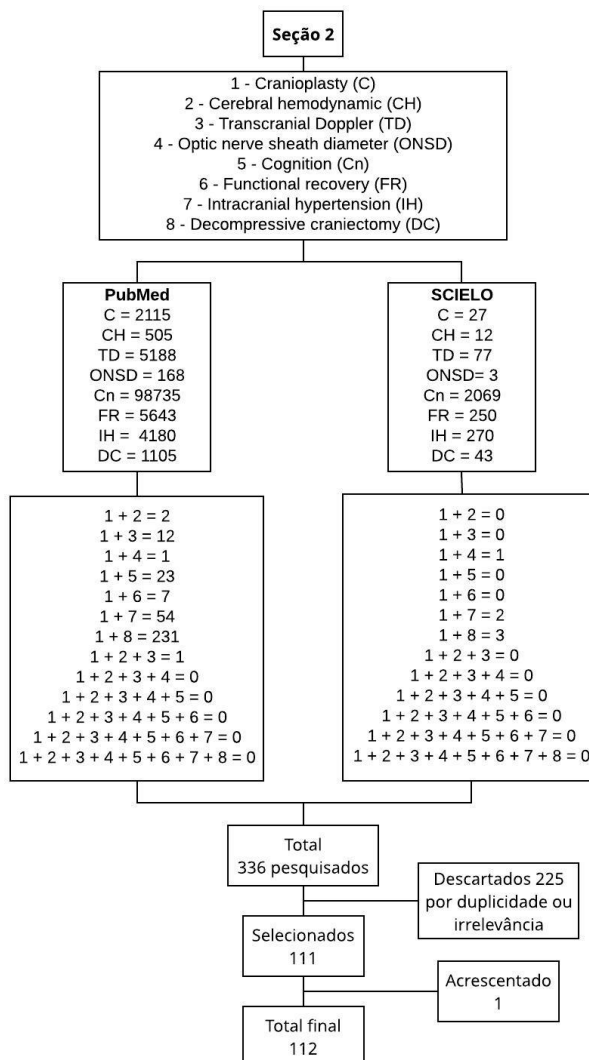
Na HSA, patologia de fisiopatologia complexa, observa-se que a AC tem um papel não desprezível (43, 49, 56, 201). Quanto a temporalidade dos eventos que ocorrem no curso da HSA, estudos demonstram que a AC acompanha essas mudanças. Na fase aguda, logo após o ictus, a AC já pode estar alterada (201-203) e ainda fornecer informações a respeito da magnitude desse insulto, bem como sua repercussão quanto ao prognóstico (192, 204). Na fase subaguda, em que ocorre o envolvimento da cascata inflamatória e trombótica, com liberação de diversos biomarcadores bioquímicos inflamatórios com possibilidade de disfunção endotelial, também espera-se alteração da AC (164, 165). Diversos estudos em uso de diferentes métodos de avaliação da AC demonstraram que a falência da AC foi preditora do desenvolvimento de ICT (164-166, 197, 200, 205, 206). Na fase do vasoespasmopressupõem-se que a AC esteja alterada e sua avaliação fique bastante prejudicada (187, 207). O mecanismo de vasodilatação circulatória cerebral distal que ocorre em resposta a uma redução da PPC, indicando AC preservada, está exaurido durante o vasoespasmop (55, 190, 207, 208), ficando muito difícil a interpretação da AC nesse contexto. Foi observado que pacientes com falha da AC e que após desenvolvem vasoespasmop, apresentam maior chance de evoluir com infarto cerebral (197). Estudos em diferentes patologias já demonstraram a capacidade da AC de prever desfecho (10, 178, 184, 209-211). Especificamente para HSA, a falência da AC, estudada por diferente métodos, tem sido associada a pior desfecho (8, 167,

168, 203). Assim, entende-se que a AC está bastante atrelada a toda complexidade que envolve a HSA. A informação do *status* da AC pode, além de ajudar no seu manejo, predizer seu desfecho.

3 REVISÃO DA LITERATURA – CRANIOPLASTIA (SEÇÃO 2)

A revisão de literatura dessa seção focou na cranioplastia, na craniectomia descompressiva, na hemodinâmica cerebral nesse contexto e na avaliação do fluxo cerebral com Doppler transcraniano (DTC), na medida do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) para estimar hipertensão intracraniana, na cognição e na recuperação funcional. Como unitermos foram utilizados: "cranioplasty", "decompressive craniectomy", "cerebral hemodynamic", "transcranial Doppler", "intracranial hypertension", "optic nerve sheath diameter", "cognition" e "functional recovery". As bases de dados pesquisadas foram "pubmed" e "scielo" e o período consultado foi de 1969 a 2019. Da seleção da pesquisa no referido período, apenas uma referência que era anterior necessitou ser acrescentada por tratar-se de artigo de importância relevante para discussão. O resultado obtido dessa pesquisa está exposto abaixo:

Fluxograma 2 - Estratégia de busca para base de dados da seção 2 - Cranioplastia



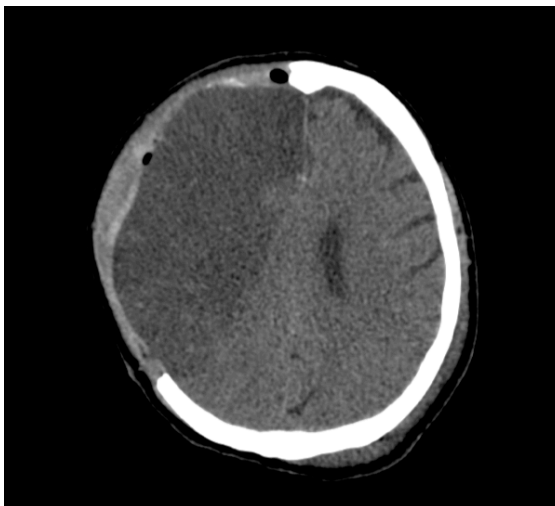
Fonte: autora

3.1. Contexto da cranioplastia

Cranioplastia (CP) é um procedimento que recobre a falha óssea da calota craniana, permitindo que o crânio esteja novamente fechado (212). Ela pode cobrir diferentes tamanhos de orifícios da calota craniana. A presente revisão se detém na avaliação da reconstrução da calota após a craniectomia descompressiva (CD), portanto apenas situações de grandes falhas ósseas (Figura 12). Para que a CP possa ser feita é necessário que a patologia de base que

gerou a necessidade da CD já esteja resolvida, com o quadro geral estável, sem infecção, por exemplo (213).

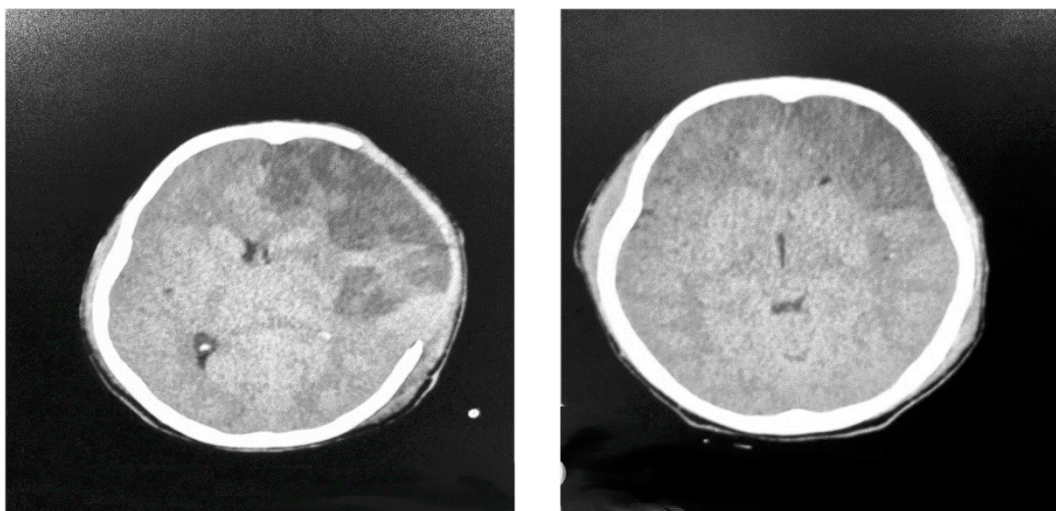
Figura 10 - Imagem de tomografia computadorizada de crânio de paciente com falha óssea decorrente da craniectomia descompressiva.



Fonte: acervo da autora.

Além do evidente papel protetor e de reparo estético (Figura 13), a CP é capaz de melhorar a circulação cerebral que estava previamente comprometida enquanto a falha óssea da CD estava presente (20). Além disso, também é observada melhora de diferentes sintomas neurológicos logo após a CP (21).

Figura 11 - Correção da falha óssea.



Na imagem da esquerda observa-se tomografia computadorizada de crânio de paciente com a falha óssea da craniectomia descompressiva e na imagem da direita momento após a cranioplastia. Fonte: acervo da autora.

3.2. Pré Cranioplastia: Craniectomia Descompressiva

A presença de hipertensão intracraniana (HIC), no curso de doenças neurocríticas, está inevitavelmente associada a maior mortalidade e risco de desfecho desfavorável. A CD, pela remoção de parte da calota craniana, promove a acomodação do cérebro edemaciado (216, 217) nessa condição. O racional desse procedimento é ampliar o espaço físico previamente restrito pela calota craniana, sendo indicado quando os mecanismos compensatórios cerebrais, de acordo com Monro-Kellie, já foram exauridos (218, 219). Ela está indicada quando existe a perspectiva de tecido cerebral viável ser resgatável. Ela pode ter indicação tanto primária, como ser a última opção terapêutica nos casos de HIC refratária ao manejo clínico, com risco de herniação cerebral e morte (214, 215). A indicação para CD ganha especial reconhecimento no TCE e infarto maligno de território da ACM (223-229). Estudos tem sido conduzidos na intenção de selecionar melhor as indicações para CD, baseado em questionamentos a respeito do seu resultado, com redução de mortalidade, mas gerando muitos sobreviventes com sequelas discapacitantes (214, 220-222). Além do TCE e infarto cerebral maligno da ACM, cada vez mais a CD vem sendo estendida para outras patologias como hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea e tumores (230).

Após a CD habitualmente a PIC fica melhor controlada e com isso também ocorre melhora na oxigenação, na perfusão e na complacência cerebral (231-235). Estudos de pacientes que continuaram com monitorização da PIC após a CD possibilitaram essa avaliação (236-238). De uma forma genérica, em poucos dias da resolução da patologia de base que gerou a necessidade de realização da CD, estando o paciente livre de infecção, já seria possível a realização da cranioplastia para recobertura da falha craniana (212, 213, 239).

3.3. Pré Cranioplastia: Quadro clínico após a craniectomia descompressiva

Ainda não são conhecidos todos mecanismos envolvidos, mas observam-se alterações neurológicas ao longo do tempo em cerca de metade dos pacientes que foram previamente submetidos a CD (240). O acometimento pode manifestar-se pela síndrome do trefinado (212), ou mais recentemente cunhada de *sinking skin flap syndrom* (SSFS), com cefaléia, fadiga, vertigem, zumbido, disfasia, dispraxia, epilepsia, déficit motor e cognitivo entre os mais comuns (21). Além disso, e não menos importante, ainda são descritas alterações sutis no próprio comportamento e status cognitivo, como desconforto, dificuldade de concentração e memória, insônia e irritabilidade, o que dificulta inclusive o retorno às atividades habituais prévias (241). Na exploração do mecanismo fisiopatológico, apesar da SSFS ser mais comum entre pacientes que apresentam depressão na região da falha óssea, aqueles com abaulamento ou simetria da mesma também podem desenvolver a síndrome como tal ou diferentes manifestações neurológicas (21).

3.4. Pré Cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a craniectomia descompressiva - Fase aguda após craniectomia descompressiva

Logo após a CD ocorre uma acomodação cerebral diante do espaço ampliado e, do ponto de vista circulatório, é descrita uma hiperemia nessa região (233, 242). Em geral o tecido cerebral subjacente à CD encontra-se inflamado, com distúrbios metabólicos pelo dano mitocondrial pela própria patologia de base. Yamakami *et al.* demonstraram a ocorrência de hiperperusão na região cerebral descomprimida, com hiperfluxo cerebral). Seria como a "síndrome de reperfusão" pós descompressão e costuma durar em torno de uma semana (243). Corroborando esse achado, Stiefel *et al.* descreveram um aumento acima de 100% na oxigenação cerebral da região descomprimida (231). Outro fator contribuinte para a hiperemia cerebral seria a falha da AC (233, 244). A perda da capacidade de controle do fluxo sanguíneo cerebral, decorrente do acometimento pela patologia de base, propicia que o aumento da pressão arterial sistêmica seja diretamente transmitido ao cérebro, causando a hiperemia. Isso pode ser observado quando a PA persiste alta a despeito da PIC melhor controlada, acarretando elevação da PPC (PPC = pressão arterial média - PIC). Dessa forma, num contexto de parênquima cerebral previamente inflamado, com falha da AC, espera-se de fato que a hiperemia cerebral aumente o volume sanguíneo cerebral, com mais edema e o que

poderia aumentar ainda mais a PIC (244, 245). Trabalhos em pacientes que seguiram com monitorização da PIC após a CD demonstram que esse fenômeno de elevação da PIC pode ocorrer em até 20% dos casos (238, 246). Nesse sentido é importante que a pressão arterial nessa fase seja mantida em níveis que gerem uma PPC adequada e não com valores infra nem supranormais, pois esse "supertratamento" não é ileso (247).

Sobre a AC após a CD, não há um padrão coeso sobre seu comprometimento. Timofeev *et. al* demonstraram que após a CD ocorre uma piora da reatividade cerebral, em função da piora do PRx, um dos índices de avaliação da AC, mesmo com melhora da complacência cerebral (233). Wang *et. al* demonstraram a temporalidade desse fenômeno. A piora do PRx ocorreria nas primeiras 24 horas após a CD, mas com uma melhora dos 3 dias subsequentes (244). Talvez a falha da AC, identificada pela piora da reatividade cerebral, seja representada pela hiperemia num contexto de vasoparesia (233). A repercussão dessa falha da AC após a CD sobre o desfecho do paciente necessita melhor elucidação.

3.5. Pré Cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a craniectomia descompressiva - Fase crônica após a craniectomia descompressiva

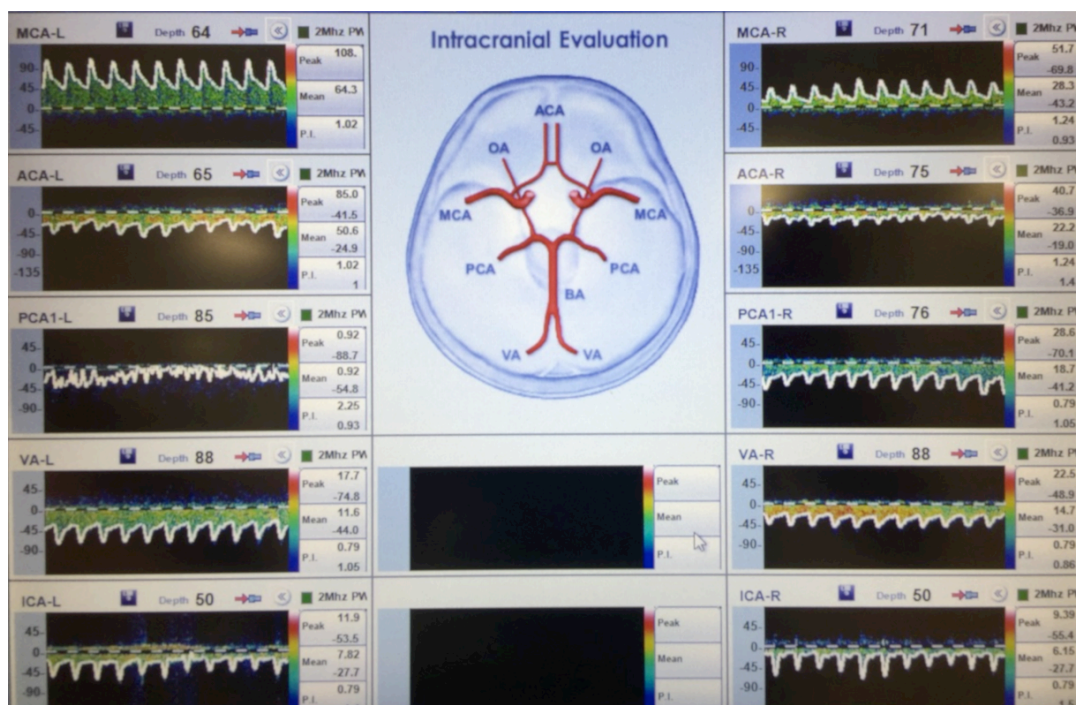
Especula-se que mais a longo prazo, enquanto o paciente apresenta a falha óssea decorrente da CD, ocorra um prejuízo da circulação em concomitância a alteração da hemodinâmica do liquor e do metabolismo cerebral (19, 21, 248). Picard *et al.* salientam que, além de alteração metabólica e circulatória, enquanto paciente apresenta falha óssea da CD, também ocorrem modificações na hidrodinâmica postural, na complacência do espaço subaracnóideo, na resistência cerebrovascular, bem como na AC (249).

Na hidrodinâmica liquórica, enquanto o paciente está com a falha óssea, é descrito um efeito sifão na drenagem que ocorreria pelas mudanças de posição. Inclusive alguns sintomas neurológicos costumam melhorar quando o paciente muda da posição ortostática para decúbito horizontal ou realiza a manobra de Valsava (250-252).

Estudos também tem relatado que enquanto os pacientes portam a falha óssea da CD, estão sujeitos a um deficit metabólico. Esse "hipometabolismo" foi demonstrado por diferentes métodos de avaliação cerebral (19, 22, 253).

Do ponto de vista circulatório, nesse momento distante da fase aguda, observa-se que o fluxo cerebral está anormalmente baixo após a CD (20), em especial na região da falha óssea (19, 254, 255) (Figura 14). Essa mesma constatação foi reproduzida por diferentes métodos (22, 24, 256).

Figura 12 - Imagem do exame de Doppler transcraniano em que observa-se nos cantos superiores as velocidades de fluxo assimétricas antes da cranioplastia.



O paciente apresenta falha óssea temporo-parietal à direita e, no canto superior direito da imagem, o valor da velocidade média na artéria cerebral média direita (MCA-R) é praticamente a metade (28,3 cm/s) que na artéria cerebral média esquerda (MCA-L) (63,3 cm/s). Além disso, o valor absoluto de velocidade média da MCA-R está abaixo dos valores de normalidade. Fonte: acervo da autora.

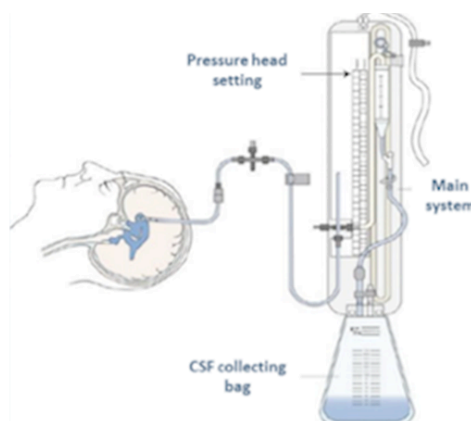
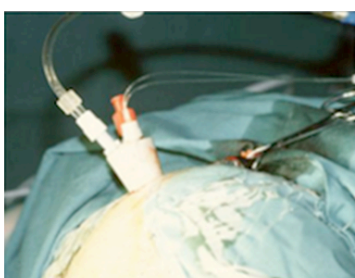
Apesar do real mecanismo fisiopatológico que determina todo *status* hemodinâmico cerebral supracitado ainda não ser de total conhecimento, uma das teorias mais difundidas é que isso ocorreria em função da ação da pressão atmosférica sobre a porção cerebral descoberta (21, 254). Tabbador *et al.*, em 1976, foram os quem primeiro descreveram essa possibilidade de um "gradiente" de pressão entre a pressão extradural ou atmosférica e a pressão intracraniana na região da falha óssea da CD (257). Essa pressão externa, pela falta do isolamento da calota craniana, é que determinaria uma redução do fluxo arterial, líquido e venoso (248, 249). Outra especulação a esse respeito é que os componentes intracranianos ipsilateral à falha óssea da CD, tanto o parênquima cerebral quanto o liquor, estariam sujeitos a um deslocamento exagerando quando o corpo se movimenta (24, 248, 249).

A respeito da possível hipertensão de ação "extracraniana", a medida do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) foi primeiramente descrita nessa situação por Araújo et al. (258). A medida do DBNO é um dos métodos não-invasivos de avaliação da PIC (14). Nesse referido estudo, após a CP, mesmo que com poucos casos, foi observada uma redução do diâmetro, que estava previamente alargado (com valores compatíveis com HIC), ipsilateral à falha óssea (258).

3.6. Avaliação da hipertensão intracraniana

O padrão-ouro para avaliação da pressão intracraniana (PIC) é o cateter intracerebral. Seja ele posicionado no parênquima cerebral ou nos ventrículos, trata-se de uma técnica invasiva (Figura 15). Afora os riscos inerentes de um procedimento invasivo, como hemorragia e infecção (259), em algumas situações o cateter de PIC pode não ser uma opção, como na avaliação de um paciente ambulatorial (260). Para esses casos pode-se lançar mão de outras ferramentas não-invasivas que sejam capazes de oferecer uma estimativa bastante aproximada da PIC (13, 14, 261-263). As técnicas não-invasivas de avaliação da PIC não substituem o cateter, que possui precisão na informação do valor da pressão, mas são ferramentas práticas, para se detectar se o paciente apresenta ou não hipertensão intracraniana. São descritos diferentes métodos não-invasivos de avaliação da PIC (14, 262). Inclusive é descrita combinação de distintas técnicas e parâmetros para melhor acurácia (13, 264).

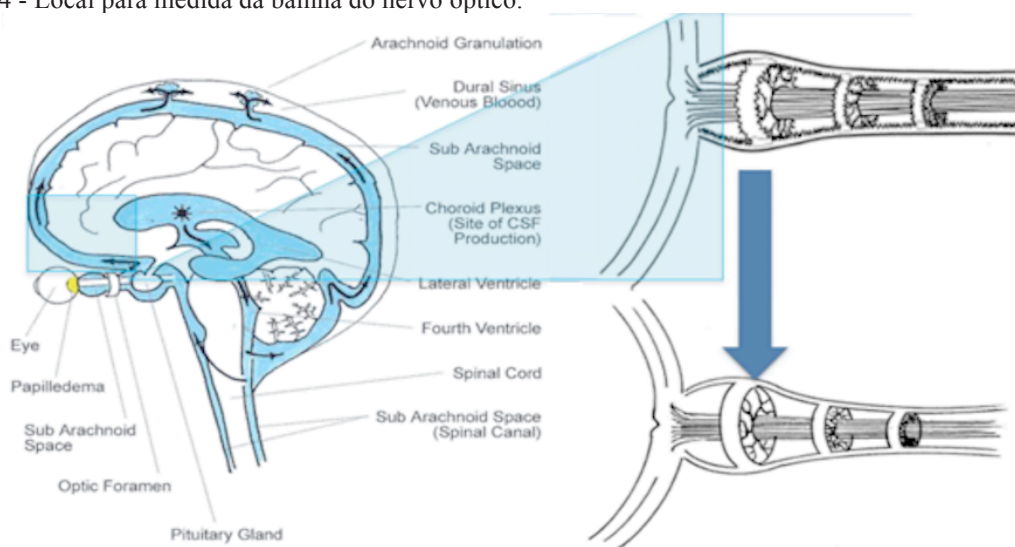
Figura 13 - Cateter de pressão intracraniana



Na imagem da esquerda observa-se foto de cateter invasivo para verificação da pressão intracraniana. Na imagem da direita observa-se sistema de drenagem líquórica externa em que é possível aferir a pressão intracraniana também de forma invasiva. Fonte: imagem cedida por Chiara Robba.

Entre as opções não-invasivas de avaliação da PIC, a medida do DBNO(265, 266) é uma das mais usadas e apresenta boa acurácia comparativamente ao cateter de PIC (18, 267, 268). A bainha que envolve o nervo óptico é uma extensão da dura mater e o espaço entre o nervo óptico e a bainha, uma continuação do espaço subaracnóideo (269). Em situações de HIC, aumenta a pressão líquórica que é transmitida dentro do mesmo compartimento com consequente alargamento do DBNO. Essa expansão ocorre numa posição exatamente 3mm atrás do globo ocular, região padronizada para medição do diâmetro (270) (Figura 16).

Figura 14 - Local para medida da bainha do nervo óptico.

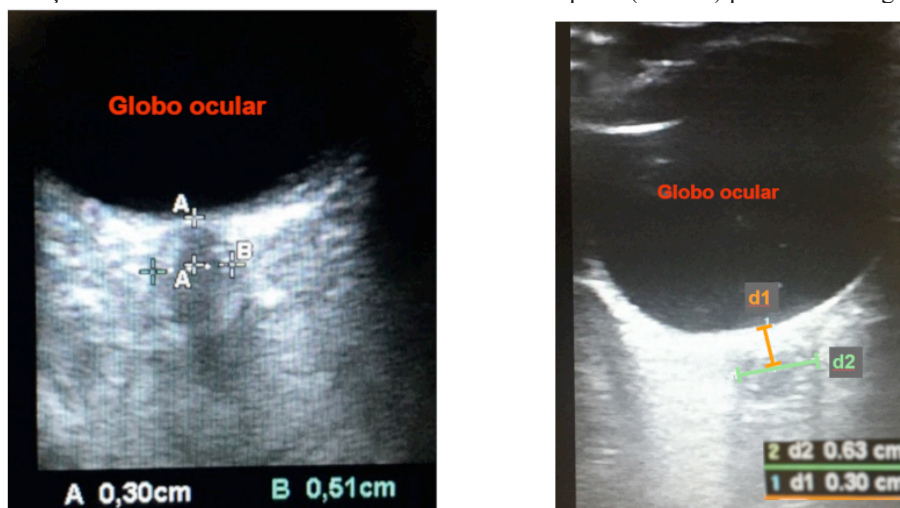


Representação esquemática com amplificação da imagem à direita da região onde deve ser medido diâmetro da bainha do nervo óptico de forma padronizada (3mm atrás do globo ocular - região onde as trabéculas permitem que ocorra expansão). Fonte: adaptado (270).

Os valores de referência entre o que seria um diâmetro normal ou não podem variar um pouco mas de acordo com o estudo, mas com razoável sensibilidade valores menores que 5mm de diâmetro são considerados normais ao passo que acima de 5.7 mm já pode indicar HIC (265, 266, 271) (Figuras 17). A medida desse diâmetro pode ser feita por diferentes métodos de imagem. Tanto a avaliação com ultrassom, como com TC e RM possuem equivalência entre eles (15-17). Robba et. al, em recente meta-análise a respeito, pondera que

a avaliação do DBNO por ultrassom é uma técnica útil para detectar situações de HIC quando a técnica invasiva não pode ser usada (18).

Figura 15 - Avaliação da medida do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) por ultrassonografia.



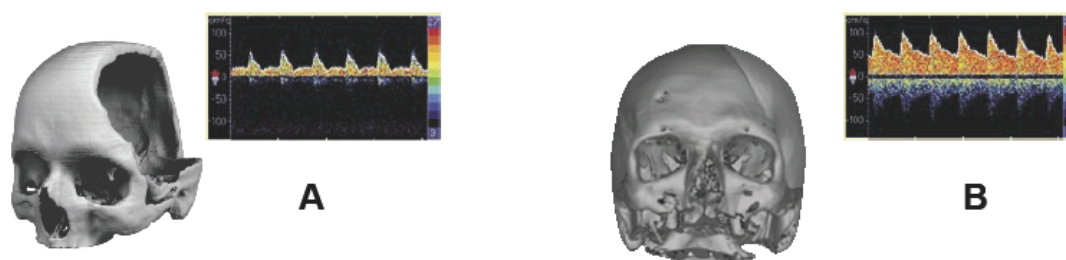
Na figura da esquerda observa-se que a medida (traçado B: borda externa da região hipodensa corresponde à bainha ao redor do nervo óptico que fica no centro) está dentro dos parâmetros de normalidade para adulto (0,51 cm). Já na figura da direita, o diâmetro correspondente a avaliação da bainha (d2 em verde) está alargado (0,63 cm) para valores de referência de adultos e pode indicar situação de hipertensão intracraniana. Fonte: acervo da autora.

3.7. Pós cranioplastia: hemodinâmica cerebral após a cranioplastia

Estudos tem demonstrado que com o preenchimento da falha óssea deixado pela CD ocorre um reajuste com reacomodação no metabolismo cerebral e na circulação arterial, venosa e líquórica (19, 24, 272). Segundo a teoria da possível ação da pressão atmosférica na região da falha óssea, após a CP, o cérebro voltaria a estar "protegido" do efeito da pressão com consequente normalização do fluxo cerebral e desaparecimento das manifestações neurológicas (20, 21). O fluxo cerebral, que estava anormalmente reduzido enquanto o paciente portava a falha óssea, aumenta após a CP, atingindo a normalidade, sobretudo na região do procedimento (256, 273) (Figura 19). Voss et. al, numa avaliação detalhada com tecnologia multimodal de imagem funcional, demonstra que na área ipsilateral à CP, previamente "desativa" em repouso e sem resposta ao estímulo, como a área auditiva, melhora

após a CP. Nesse mesmo estudo, foi possível detectar que após a CP também ocorria aumento global do metabolismo cerebral basal de repouso, sobretudo na região da CP (253). Já Yoshida *et al.*, num estudo com pacientes submetidos a CD após HSA, evidenciaram que tanto a taxa metabólica como o fluxo cerebral, que estão bilateralmente comprometidos, melhoram após a CP (19). Isso ocorreu independente de manifestação clínica, visto que esses pacientes estavam assintomáticos antes da CP. Winkler *et. al*, em estudo de avaliação paralela do metabolismo e circulação cerebral, constatou que a capacidade de reserva circulatória, testada com acetazolamida, está comprometida enquanto o paciente porta a falha óssea da CD, mas melhora após a CP (22).

Figura 16 - Modificação da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral após a cranioplastia



Na figura acima observa-se que em “A” existe um hipofluxo cerebral na imagem do Doppler transcraniano enquanto o paciente apresenta a falha óssea da craniectomia descompressiva. Já em “B” ocorre um aumento do fluxo cerebral após a cobertura da falha óssea com a cranioplastia. Fonte: acervo da autora.

Na avaliação da circulação cerebral em si, independente da modalidade utilizada, observa-se que há um hipofluxo cerebral regional na região correspondente a falha óssea deixada pela CD. Logo após a CP, ocorre uma imediata melhora com normalização desse fluxo (20). Esse aumento do fluxo sanguíneo ocorre majoritariamente ipsilateral à região da CP (256, 273), mas pode ocorrer também contralateral à região acometida (23, 255, 274, 275). Esses achados são reproduzidos por diferentes métodos de avaliação da circulação cerebral como TC (272, 273, 276, 277), RM (278) e DTC(23, 274, 275), inclusive com avaliações em paralelo (19, 24, 256).

A melhora circulatória é constatada não apenas em poucos dias após a CP (23, 273-275), como em meses do procedimento (272, 276, 279, 280). Nos poucos estudos em que foi possível a avaliação sequencial, observou-se que, mesmo com um discreto declínio do hiperfluxo imediato à CP, o fluxo da região acometida segue num patamar de normalidade, simétrico em relação ao lado não afetado e superior ao valor anormal, prévio à CP (272, 276, 280). Decaminada *et al.*, num estudo com TC de perfusão dinâmica antes e em 3 momentos após a CP, corroboraram a melhora do fluxo em especial na região da cranioplastia (279).

3.8. Quadro clínico após a cranioplastia

Observa-se que ocorre melhora das funções neurológicas após a CP (254, 281-283). Enquanto seguem com a falha óssea originária da CD, nem todos pacientes apresentam as manifestações da síndrome do trefinado (20). Uma parcela não desprezível de pacientes possui limitações sutis do status neurocomportamental (284). Além do benefício por vezes subjetivo após a CP (20-23), também é relatada melhora funcional, representada por diferentes escalas objetivas (285, 286).

A melhora motora é mais facilmente relatada que a cognitiva (239), em especial quando a CP é mais precoce e também quando as avaliações são feitas logo após a CP (283, 287). O restabelecimento funcional após a CP tem sido demonstrado em verificações com diferentes escalas. Estudos evidenciam redução na dependência de assistência pela avaliação com escala FIM (*Functional Independence Measure*)(288-291). Também com a pormenorizada escala do Índice de Barthel ocorreu incremento na aquisição de habilidades após a CP (255, 274, 292-294). Mesmo com a sumária escala de GOS também se constatou melhora funcional após a CP (275, 277, 295-297). Em contrapartida, Shahid *et al.*, verificaram melhora na perfusão cerebral e nos testes neuropsicológicos mais avançados numa avaliação sequencial em 7 dias e 3 meses após a CP apenas de pacientes com pontuação 15 na Escala de Coma de Glasgow antes da CP (298), mas sem diferença na escala GOS. Sarubbo *et al.*, também expõem que mesmo com melhora da perfusão cerebral não há evidência de melhora clínica pela escala *modified Rankin Scale* (mRS). A melhora clínica mesmo com escalas menos robustas reforça o papel da CP na melhora funcional.

No campo da avaliação cognitiva também pode ser feita a mesma consideração prévia em relação ao grau de avaliação. Nos pacientes submetidos a testes mais acurados foi possível observar melhora após a CP (255, 289, 294, 298). No entanto, a melhora cognitiva é observada mesmo com aplicação de escalas menos sensíveis como no caso da avaliação com escala do *Mini Mental State Examination* (MMSE), fato que novamente parece reforçar o papel da CP na recuperação funcional dos pacientes (256, 272, 277, 290).

Mesmo em pacientes já com grave sequela neurológica da lesão cerebral primária é possível observar alguma melhora pós CP. Ho *et. al*, em estudo especificamente de pacientes com dano neurológico moderado a grave pós CD por TCE (299), observaram que pode

ocorrer melhora em metade dos pacientes com dano neurológico moderado e em 25% dos pacientes com dano grave, independentemente do momento de realização da CP (299). Essa capacidade de recuperação neurológica, mesmo com grave acometimento, também é reportada por Posti *et. al* (300). Jasey *et. al* demonstraram que a melhora neurológica ocorre independente da reabilitação, reforçando também o papel da CP *per se*.

Num sentido mais amplo do benefício clínico, Worm *et al.* destacaram o papel da CP na melhora da qualidade de vida dos pacientes que portam a falha óssea da CD (301). Nesse estudo ocorreu aumento na pontuação de diferentes aspectos avaliados pela escala SF-36, tanto em 3, como em 6 e em 12 meses após a CP (301). Esse estudo tem a particularidade de ter avaliado cranioplastias bastante tardias, feitas em média 2 anos após a CD. Considerando-se que a melhora neurológica é maior nos primeiros meses logo após a lesão cerebral primária (302, 303), a recuperação tardia reforça ainda mais o efeito benéfico da CP.

3.9. Momento ideal de realização da cranioplastia após a craniectomia descompressiva

O melhor momento para realização da CP tem sido foco de diversos estudos e revisões sistemáticas (239, 304-306). Apesar de ainda não se ter uma resposta precisa sobre o melhor momento para realização da CP após a CD, os resultados, tanto do ponto de vista clínico como da hemodinâmica cerebral, apontam para uma tendência de maior benefício para a CP precoce (275, 296). O racional para tal é limitar o tempo que o paciente fica exposto a eventual comprometimento neurológico no período entre a CD e a CP, baseado na ação da CP na recuperação neurológica.

Um fator que é ponderado na escolha do tempo para realização da CP é a taxa de complicações. Apesar de pequenas variações entre os estudos, de uma forma geral essas taxas parecem ser similares entre os grupos precoce e tardio (286, 305, 307).

Também observa-se uma tendência de encurtamento da definição do período que seria considerado precoce. Anteriormente 6 meses seria o ponto de corte entre o intervalo precoce e tardio para realização da CP após a CD. Atualmente já se considera CP realizadas após 3 meses da CD como tardias e as antes de 3 meses como precoces, inclusive com relato de melhores resultados de funcionalidade a longo prazo nas CP realizadas nesse período mais

curto (277, 290, 296, 297). A tendência é de redução ainda maior desse intervalo, com relato de procedimentos realizados cerca de 30 dias após a HD (297), desde que estabilizado motivo que levou a CD e sem risco iminente de infecção. No entanto, destaca-se o fato que mesmo com a CP tardia, em torno de 6 meses após a CD, há descrição de melhora na recuperação neurológica (286). Malcom *et. al.*, numa recente revisão sistemática desse assunto, salientaram que na análise não havia diferença basal quanto a funcionalidade pré CP entre grupos precoce e tardio e conclui que a CP em si melhora o desfecho do paciente, independente do tempo em que é realizada (306).

Mesmo com a tendência favorável à CP precoce, deve-se considerar que os parâmetros de avaliação clínica e da hemodinâmica cerebral não são uniformes entre os trabalhos. Além disso, a maior parte desses estudos envolve apenas pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE)(20, 306).

3.10. Benefício da cranioplastia em diferentes patologias submetidas a craniectomia descompressiva

Como atualmente as indicações de CD tem sido estendidas para outras patologias que cursam com HIC refratária, além do TCE e AVEi, a CP após CD tem sido realizada em casos de tumores, hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea, por exemplo. Historicamente a maior parte dos trabalhos reporta resultados de CP no TCE (23, 275, 284, 296). Por esse motivo, somado ao fato dos estudos serem bastante heterogêneos, ainda não se tem uma casuística considerável a respeito do desfecho da CP em outras patologias que não o TCE (20, 306), menos ainda resultados comparativos entre outras patologias e o grupo do TCE.

Apesar disso, os resultados são promissores e estudos iniciais demonstram que o benefício da CP tanto na parte clínica (286, 290, 291, 293) como na hemodinâmica cerebral também ocorrem em patologias vasculares (19, 22, 24, 274). Posti *et al.*, num estudo com etiologias multifatoriais submetidas a CD, mesmo que retrospectivo, observaram que o subgrupo de pacientes com TCE que tiveram HSA traumática apresentaram pior prognóstico (300). Faz-se necessários estudos que contemplem a mesma metodologia investigativa e com

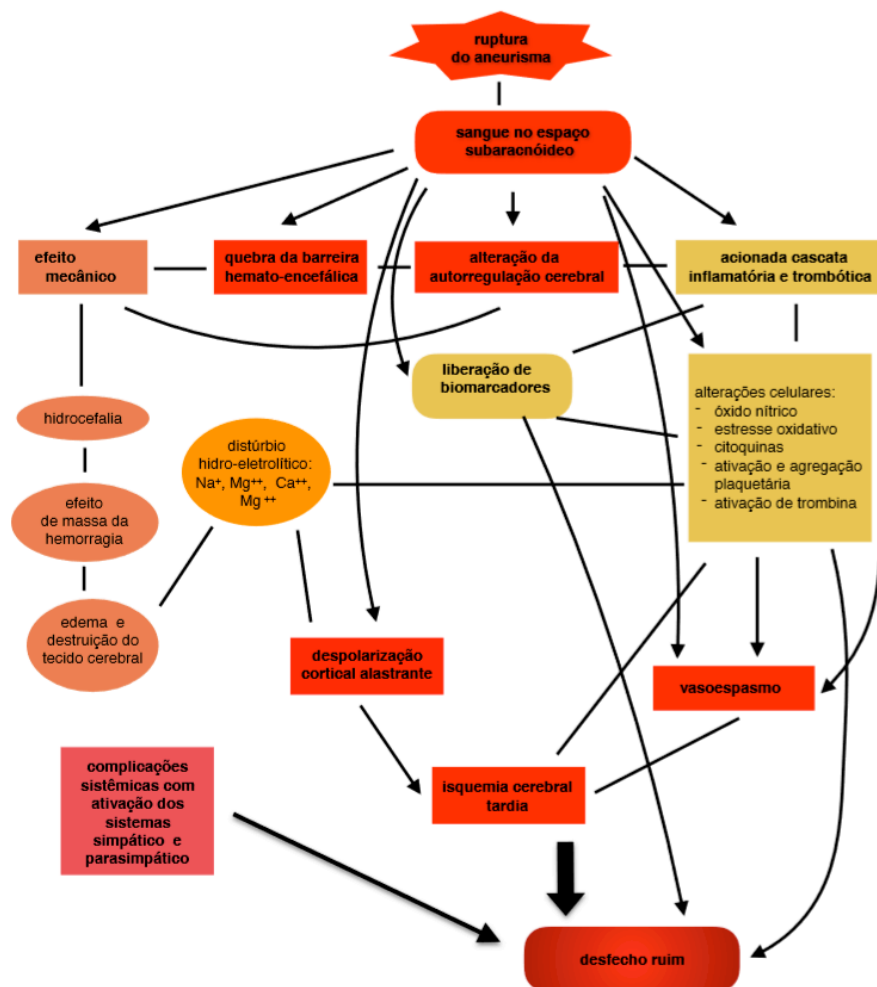
um número razoável de pacientes com diferentes etiologias submetida à CD para que se possa esclarecer se os benefícios da CP são distintos.

4 MARCO CONCEITUAL - SEÇÃO 1

4.1. Hemorragia Subaracnóidea

A HSA é uma patologia complexa na qual diversos mecanismos são acionados imediatamente após o preenchimento do espaço subaracnóideo por sangue. Do entrelaçamento dessas conexões podem ocorrer complicações e o somatório desses acometimentos determinará o desfecho.

Figura 17 - Marco Conceitual Esquemático - Hemorragia Subaracnóidea

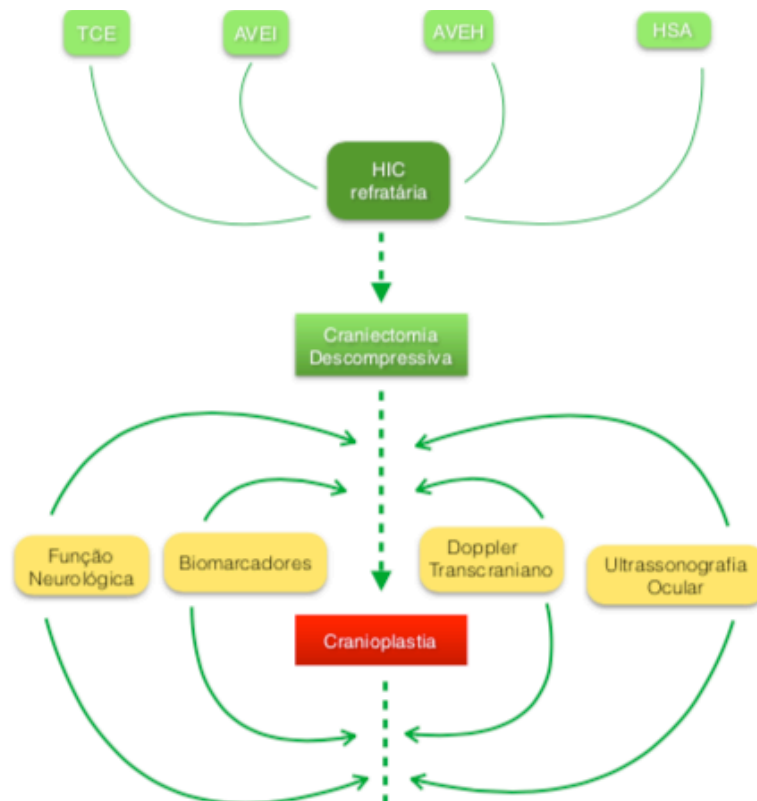


5 MARCO CONCEITUAL - SEÇÃO 2

5.1. Cranioplastia

Depois da lesão cerebral inicial primária, que pode ter diferentes etiologias, o paciente pode piorar sua condição e evoluir com situação de hipertensão intracraniana (HIC) refratária. Nessa condição, a craniectomia descompressiva é o último recurso terapêutico, capaz de salvar a vida no momento agudo. No entanto, após esse momento inicial, observa-se que alterações tanto clínicas como na hemodinâmica cerebral ocorrem em decorrência da falha óssea e a cranioplastia pode corrigir esses efeitos.

Figura 18 - Marco Conceitual Esquemático - Cranioplastia



TCE traumatismo cranioencefálico; AVEi acidente vascular encefálico isquêmico; AVEH acidente vascular encefálico hemorrágico; HSA hemorragia subaracnóidea; HIC hipertensão intracraniana. Fonte: autora.

6 JUSTIFICATIVA

O estudo do fluxo cerebral faz parte da investigação de diferentes patologias cerebrais. Algumas delas podem demandar um estudo mais aprofundado para que essa informação possa contribuir na determinação do seu prognóstico, como no caso da HSA. As análises advindas da avaliação da autorregulação cerebral agregam mais na determinação do desfecho que a presença do vasoespasmio.

Já nos pacientes portadores da falha óssea da craniectomia descompressiva que são submetidos a cranioplastia, ainda é desconhecida a real relação entre o fluxo sanguíneo cerebral, alterações neurológicas e o mecanismo de efeito pressórico na região cerebral subjacente à falha óssea.

Faz-se necessário um estudo que possa avaliar e explorar a contribuição da análise do fluxo cerebral sob ponto de vista diferente em condições distintas e frequentes em nosso meio.

6.1. Relacionada a seção 1

A hemorragia subaracnóidea aneurismática é uma patologia que, apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, pode ter seu curso imprevisível e evoluir com complicações e desfecho desfavorável. Dos 2/3 que sobrevivem ao sangramento inicial e tem seu aneurisma tratado, cerca de 70% pode desenvolver algum grau de seqüela. Considerando-se que ela atinge principalmente a população de meia-idade, economicamente ativa, seu acometimento tem repercussões socioeconômicas.

A autorregulação cerebral está entre uma das múltiplas vias envolvidas e pode ser importante preditor de desfecho. No entanto, seus resultados costumam derivar de complexas análises *off line*, nem sempre disponíveis na prática clínica diária para avaliação à beira do leito. O teste da resposta hiperêmica transitória é uma das pioneiras e mais simples avaliações da autorregulação cerebral. O uso desse teste de forma precoce pode, através do resultado da avaliação da autorregulação, prever antecipadamente quais pacientes estão sob maior risco de evolução desfavorável.

6.2. Relacionada a seção 2

Estudos apontam que a cranioplastia tem efeitos benéficos que vão além do papel estético e de proteção cerebral. Enquanto o paciente porta a falha óssea, deixada pela craniectomia descompressiva, ele pode apresentar diferentes manifestações neurológicas desde acometimento motor, na fala, na memória até manifestações mais sutis que afetam o comportamento. Estudos ainda com poucos casos e sem padrão sistemático de avaliação demonstram que ocorre uma melhora das manifestações neurológicas bem como do fluxo e metabolismo cerebral após a cranioplastia, favorecendo a realização cada vez mais precoce desse procedimento.

A cranioplastia costuma ser um procedimento secundário na neurocirurgia e, infelizmente, ainda é a realidade para diversos locais, sua realização em momento bem mais tardio do que o preconizado na literatura. Resta saber se mesmo num momento tardio, quando nem se espera mais melhora neurológica no curso da patologia de base, a cranioplastia poderia ainda trazer algum benefício clínico e modificar a hemodinâmica cerebral.

Também se especula que as manifestações neurológicas do momento que o paciente apresenta a falha óssea decorrente da craniectomia descompressiva sejam por efeito pressórico da ação direta da pressão atmosférica na região cerebral desprotegida. Para um maior esclarecimento desse mecanismo poderia ser realizada avaliação com um dos métodos não - invasivo de estimativa indireta da pressão intracraniana, como a medida do diâmetro da bainha do nervo óptico.

7 OBJETIVOS

7.1. Relacionados à seção 1 - Artigo 1

OBJETIVO PRINCIPAL:

Investigar se a falência precoce da autorregulação cerebral, examinada pelo teste da resposta hiperêmica transitória, pode predizer desfecho funcional desfavorável a longo prazo na hemorragia subaracnóidea aneurismática.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Verificar também se a falha da autorregulação cerebral está associada ao desenvolvimento de isquemia cerebral tardia, vasoespasmo sonográfico e desfecho hospitalar desfavorável.

7.2. Relacionados à seção 2 - Artigo 2

OBJETIVO PRINCIPAL:

Avaliar se a cranioplastia, mesmo tardia, é capaz de melhorar o status cognitivo em 3 dias e em 3 meses da cranioplastia.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Verificar se a cranioplastia tardia modifica o fluxo sanguíneo cerebral, status funcional e a medida do diâmetro da bainha do nervo óptico em 3 dias e em 3 meses do procedimento.

Determinar se existe diferença quanto ao status neurológico, ao fluxo sanguíneo cerebral e a medida do diâmetro da bainha do nervo óptico após a cranioplastia realizada em diferentes tempos e entre distintas patologias submetidas a craniectomia descompressiva.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Alexandrov AV. Cerebrovascular Ultrasound - in Stroke Prevention and Treatment. 2nd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
2. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci.* 2017;67(3):345-51.
3. Varsos GV, Kasprowicz M, Smielewski P, Czosnyka M. Model-based indices describing cerebrovascular dynamics. *Neurocrit Care.* 2014;20(1):142-57.
4. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1984;60:37-41.
5. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. *J Neurosci Res.* 2018;96(4):720-30.
6. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz WJ, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I--test performance. *J Neuroimaging.* 2007;17(1):11-8.
7. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging.* 2012;22(3):215-24.
8. 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.
9. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016;20(1):129.
10. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin R, Ziai W, Healy R, Thompson R, et al. Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):695-704.
11. Bouzat P, Oddo M, Payen JF. Transcranial Doppler after traumatic brain injury: is there a role? *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):153-60.
12. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg.* 1998;88(5):802-8.

13. Cardim D, Robba C, Donnelly J, Bohdanowicz M, Schmidt B, Damian M, et al. Prospective Study on Noninvasive Assessment of Intracranial Pressure in Traumatic Brain-Injured Patients: Comparison of Four Methods. *J Neurotrauma*. 2016;33(8):792-802.
14. Robba C, Bacigaluppi S, Cardim D, Donnelly J, Bertuccio A, Czosnyka M. Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134(1):4-21.
15. Bauerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2013;13:187.
16. Kalantari H, Jaiswal R, Bruck I, Matari H, Ghobadi F, Weedon J, et al. Correlation of optic nerve sheath diameter measurements by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med*. 2013;31(11):1595-7.
17. Legrand A, Jeanjean P, Delanghe F, Peltier J, Lecat B, Dupont H. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. *Crit Care*. 2013;17(2):R61.
18. Robba C, Santori G, Czosnyka M, Corradi F, Bragazzi N, Padayachy L, et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1284-94.
19. Yoshida K, Furuse M, Izawa A, Iizima N, Kuchiwaki H, Inao S. Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;61(2):166-71.
20. Halani SH, Chu JK, Malcolm JG, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, et al. Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2017;81(2):204-16.
21. Ashayeri K, E MJ, Huang J, Brem H, C RG. Syndrome of the Trephined: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2016;79(4):525-34.
22. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg*. 2000;93(1):53-61.
23. Ergodan E, Düz B, Kocaoglu M, Izci Y, Sirin S, Timurkaynak E. The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics: Evaluation with transcranial doppler sonography. *Neurology India*. 2003;51(4):479-81.
24. Paredes I, Castano AM, Cepeda S, Alen JA, Salvador E, Millan JM, et al. The Effect of Cranioplasty on Cerebral Hemodynamics as Measured by Perfusion Computed Tomography and Doppler Ultrasonography. *J Neurotrauma*. 2016;33(17):1586-97.
25. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007;369(9558):306-18.

26. Diringer MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(6):760-7.
27. Anderson CS, al e. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Australia and New Zeland. *Stroke*. 2000;31:1843-50.
28. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FA, Rooji NK, Rinkel G. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:635-42.
29. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50:1413-8.
30. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519-36.
31. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1119-24.
32. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1043-50; discussion 50-1.
33. Fauvage B, Canet C, Coppo F, Jacquot C, Payen JF. [Long-term outcome of patients after aneurysmal SAH]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(11):959-64.
34. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RS, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. 2010;41(8):1743-7.
35. Schweizer TA, Al-Khindi T, Macdonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2012;316(1-2):137-40.
36. Kreiter KT, Rosengart AJ, Claassen J, Fitzsimmons BF, Peery S, Du YE, et al. Depressed mood and quality of life after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2013;335(1-2):64-71.
37. Scharbrodt W, Stein M, Schreiber V, Boker DK, Oertel MF. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey. *J Clin Neurosci*. 2009;16(11):1409-13.
38. Malmivaara K, Juvela S, Hernesniemi J, Lappalainen J, Siironen J. Health-related quality of life and cost-effectiveness of treatment in subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2012;19(11):1455-61.
39. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19:309.

40. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Silva GS, Germans MR, Jaja BN, Kouzmina E, et al. Functional Outcome After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Study and Systematic Literature Review. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):338-50.
41. Lovelock CE, Rinkel G, Rochwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74:1494-501.
42. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):315-29.
43. Muñoz-Guillén NM, León-López R, Túnez-Fiñana I, Cano-Sánchez A. From vasospasm to early brain injury: New frontiers in subarachnoid haemorrhage research. *Neurología (English Edition)*. 2013;28(5):309-16.
44. Ostergaard L, Aamand R, Karabegovic S, Tietze A, Blicher JU, Mikkelsen IK, et al. The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(12):1825-37.
45. Povlsen GK, Johansson SE, Larsen CC, Samraj AK, Edvinsson L. Early events triggering delayed vasoconstrictor receptor upregulation and cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurosci*. 2013;14:34.
46. Brathwaite S, Macdonald RL. Current management of delayed cerebral ischemia: update from results of recent clinical trials. *Transl Stroke Res*. 2014;5(2):207-26.
47. Sanelli PC, Kishore S, Gupta A, Mangat H, Rosengart A, Kamel H, et al. Delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: proposal of an evidence-based combined clinical and imaging reference standard. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2209-14.
48. van Lieshout JH, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2017.
49. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;9:292.
50. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341-53.
51. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006;129(Pt 12):3224-37.
52. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1866-81.
53. Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*. 1973;39(2):226-34.

54. Nornes H. Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*. 1978;41(1-3):39-48.
55. Ishii R. Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1979;50(5):587-94.
56. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.
57. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2012;97(1):14-37.
58. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
59. Stein SC, Browne KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery*. 2006;59(4):781-7; discussion 7-8.
60. Romano JG, Rabinstein AA, Arheart KL, Nathan S, Campo-Bustillo I, Koch S, et al. Microemboli in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*. 2008;18(4):396-401.
61. Friedrich B, Muller F, Feiler S, Scholler K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):447-55.
62. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1343-53.
63. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To Look Beyond Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *BioMed Research International*. 2014:1-15.
64. Carpenter KL, Czosnyka M, Jalloh I, Newcombe VF, Helmy A, Shannon RJ, et al. Systemic, local, and imaging biomarkers of brain injury: more needed, and better use of those already established? *Front Neurol*. 2015;6:26.
65. Hong CM, Tosun C, Kurland DB, Gerzanich V, Schreiber D, Simard JM. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage--a systematic review. *Biomarkers*. 2014;19(2):95-108.
66. Jordan JD, Nyquist P. Biomarkers and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):381-91.
67. Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, Mebazaa A, Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit Care*. 2014;18(2):220.

68. Przybycien-Szymanska MM, Ashley WW, Jr. Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(7):1453-64.
69. Sanchez-Porras R, Zheng Z, Santos E, Scholl M, Unterberg AW, Sakowitz OW. The role of spreading depolarization in subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):1121-7.
70. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kastner S, Boker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci.* 2006;13(8):834-40.
71. Kacira T, Kemerdere R, Atukeren P, Hanimoglu H, Sanus GZ, Kucur M, et al. Detection of caspase-3, neuron specific enolase, and high-sensitivity C-reactive protein levels in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;60(4):674-9; discussion 9-80.
72. Rodriguez-Rodriguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azua-Lopez Z, Murillo-Cabezas F. Biomarkers of vasospasm development and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):119-27.
73. Turner CL, Budohoski K, Smith C, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, Murray GD, et al. Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) Trial. *Neurosurgery.* 2015;77(5):786-92; discussion 92-3.
74. Wu W, Guan Y, Zhao G, Fu XJ, Guo TZ, Liu YT, et al. Elevated IL-6 and TNF-alpha Levels in Cerebrospinal Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Mol Neurobiol.* 2015.
75. Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, Dietmann A, Antunes AP, Sohm F, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care.* 2015;19:75.
76. King MD, Laird MD, Ramesh SS, Youssef P, Shakir B, Vender JR, et al. Elucidating novel mechanisms of brain injury following subarachnoid hemorrhage: an emerging role for neuroproteomics. *Neurosurg Focus.* 2010;28(1):E10.
77. Cremers CH, Vos PC, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Vergouwen MD, Rinkel GJ, et al. CT perfusion during delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: distinction between reversible ischemia and ischemia progressing to infarction. *Neuroradiology.* 2015;57(9):897-902.
78. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care.* 2014;18(6):557.
79. Marshall SA, Nyquist P, Ziai WC. The role of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and management of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):291-303.

80. Tsivgoulis G, Neumyer M, Alexandrov AV. Diagnostic Criteria for Cerebrovascular Ultrasound. In: Alexandrov AV, editor. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. UK: Wiley- Blackwell; 2011. p. 87-144.
81. Kumar G, Alexandrov AV. Vasospasm Surveillance With Transcranial Doppler Sonography in Subarachnoid Hemorrhage. *J Ultrasound Med*. 2015;34(8):1345-50.
82. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;48(2):173-8.
83. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1994;1(1):19-26.
84. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009;40(6):1963-8.
85. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm: A Systematic Review. *Stroke*. 2001;32(10):2292-8.
86. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.
87. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(1):277.
88. Lee J-Y, Lee MS, Whang K, Lee JM, Kim S-H, Lee SS. Accuracy of transcranial Doppler sonography for predicting cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2006;34(8):380-4.
89. Kumar G, Dumitrascu OM, Chiang CC, O'Carroll CB, Alexandrov AV. Prediction of Delayed Cerebral Ischemia with Cerebral Angiography: A Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2018.
90. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9.
91. Miller CM, Palestrant D, Schievink WI, Alexander MJ. Prolonged transcranial Doppler monitoring after aneurysmal subarachnoid hemorrhage fails to adequately predict ischemic risk. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):387-92.
92. Shen J, Pan JW, Fan ZX, Xiong XX, Zhan RY. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg*. 2013;119(1):180-9.
93. Etminan N, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:195-228.
94. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid

hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.

95. Kramer A, Fletcher J. Do endothelin-receptor antagonists prevent delayed neurological deficits and poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage?: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(10):3403-6.

96. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443-51.

97. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, Fernandez L, Claassen J, Seder D, et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(2):316-23; discussion 23-4.

98. Dhar R, Dinger MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):404-12.

99. Sanchez-Pena P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2267-73.

100. Juvela S, Kuhmonen J, Siironen J. C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(3):397-404.

101. Bergstrom A, Staalso JM, Romner B, Olsen NV. Impaired endothelial function after aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlates with arginine:asymmetric dimethylarginine ratio. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):311-8.

102. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-23.

103. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33:174-82.

104. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12):50.

105. McBride DW, Blackburn SL, Peeyush KT, Matsumura K, Zhang JH. The Role of Thromboinflammation in Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2017;8:555.

106. Vergouwen MDI, al. e. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke*. 2010;41:2391-5.

107. Regula JU, Schill J, Ringleb PA, Sykora M. Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):460-5.

108. Mir DI, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):866-71.
109. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, et al. Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):292-8.
110. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, et al. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(2):203-12.
111. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2015:1-8.
112. Andersen CR, Fitzgerald E, Delaney A, Finfer S. A Systematic Review of Outcome Measures Employed in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Clinical Research. *Neurocrit Care*. 2018.
113. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Alday R, Campollo J. Prognostic Factors on Hospital Admission after Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143:665-72.
114. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
115. Turck N, Vutskits L, Sanchez-Pena P, Robin X, Hainard A, Gex-Fabry M, et al. A multiparameter panel method for outcome prediction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2010;36(1):107-15.
116. Ibrahim GM, Morgan BR, Macdonald RL. Patient phenotypes associated with outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a principal component analysis. *Stroke*. 2014;45(3):670-6.
117. Lo BW, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhyar F, Thabane L, Levine MA. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2015;6:135.
118. Hostettler IC, Muroi C, Richter JK, Schmid J, Neidert MC, Seule M, et al. Decision tree analysis in subarachnoid hemorrhage: prediction of outcome parameters during the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage using decision tree analysis. *J Neurosurg*. 2018:1-12.
119. Burkhardt JK, Neidert MC, Mohme M, Seifert B, Regli L, Bozinov O. Initial Clinical Status and Spot Sign Are Associated with Intraoperative Aneurysm Rupture in Patients Undergoing Surgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016;77(2):130-8.
120. Brown RJ, Epling BP, Staff I, Fortunato G, Grady JJ, McCullough LD. Polyuria and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*. 2015;15:201.

121. Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo A, Díaz-Becerra C, Moscote-Salazar LR, Gutiérrez-Paternina JJ, Nino-Hernández LM, et al. External lumbar cerebrospinal fluid drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Neurologia*. 2016;31(7):431-44.
122. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, et al. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(1):5-16; discussion
123. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales. *Neurocritical Care*. 2005;2:110-8.
124. St Julien J, Bandeen-Roche K, Tamargo RJ. Validation of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scale in 1532 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2008;63(2):204-10; discussion 10-1.
125. de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, et al. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):1826-31.
126. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1967;28(1):14-20.
127. Teasdale G, Jennett B. Assessment of Coma and Impaired Consciousness. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-4.
128. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke*. 2008;39(4):1347-8.
129. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
130. Park SK, Chun HJ, Kim DW, Im TH, Hong HJ, Yi HJ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Med Sci*. 2009;24(3):420-6.
131. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Nunes RS, Lima SL, et al. The use of SAPS 3, SOFA, and Glasgow Coma Scale to predict mortality in patients with subarachnoid hemorrhage: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12769.
132. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
133. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;58.

134. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(2):255-61.
135. Wilson DA, Nakaji P, Abla AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, et al. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery.* 2012;71(4):869-75.
136. Smith ML, Abrahams JM, Chandela S, Smith MJ, Hurst RW, Le Roux PD. Subarachnoid hemorrhage on computed tomography scanning and the development of cerebral vasospasm: the Fisher grade revisited. *Surg Neurol.* 2005;63(3):229-34; discussion 34-5.
137. Lindvall P, Runnerstam M, Birgander R, Koskinen LO. The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2009;23(2):188-92.
138. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):261-6.
139. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Eshghi O, et al. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg.* 2017;126(1):52-9.
140. Chua MH, Griessenauer CJ, Thomas AJ, Ogilvy CS. Who is Likely to Present in Poor Neurologic Condition After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? Risk Factors and Implications for Treatment. *World Neurosurg.* 2016;92:113-9.
141. Jimenez-Yepes CM, Londono-Fernandez JL. Risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the role of confirmed hypertension. *Stroke.* 2008;39(4):1344-6.
142. Claassen J, Bernardi GL, Kreiter KT, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage The Fisher Scale Revisited. *Stroke.* 32:2012-20.
143. Helbok R, Kurtz P, Vibbert M, Schmidt MJ, Fernandez L, Lantigua H, et al. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(3):266-70.
144. Mayfrank L, Hütter B, Kohorst Y, Kreitschmann-Andermahr I, Rohde V, Thron A, et al. Influence of intraventricular hemorrhage on outcome after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurgical Review.* 2014;24(4-6):185-91.
145. Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, Vettorazzi E, Abboud T, Regelsberger J, et al. Impact of intraventricular hemorrhage measured by Graeb and LeRoux score on case fatality risk and chronic hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(3):409-15.

146. Darkwah Oppong M, Gembruch O, Herten A, Frantsev R, Chihi M, Dammann P, et al. Intraventricular Hemorrhage Caused by Subarachnoid Hemorrhage: Does the Severity Matter? *World Neurosurg.* 2018;111:e693-e702.
147. Stienen MN, Germans M, Burkhardt JK, Neidert MC, Fung C, Bervini D, et al. Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke.* 2018;49(2):333-40.
148. Galea JP, Dulhanty L, Patel HC, Uk, Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database C. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke.* 2017;48(11):2958-63.
149. Degos V, Apfel CC, Sanchez P, Colonne C, Renuit I, Clarencon F, et al. An admission bioclinical score to predict 1-year outcomes in patients undergoing aneurysm coiling. *Stroke.* 2012;43(5):1253-9.
150. Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM, Mayer SA, Claassen J, Lee K, et al. Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2012;78(1):31-7.
151. Behrouz R, Godoy DA, Topel CH, Birnbaum LA, Caron J-L, Grandhi R, et al. Early hypoalbuminemia is an independent predictor of mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care.* 2016;25(2):230-6.
152. Terao Y, Takada M, Tanabe T, Ando Y, Fukusaki M, Sumikawa K. Microalbuminuria is a prognostic predictor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):1000-6.
153. Hughes JD, Samarage M, Burrows AM, Lanzino G, Rabinstein AA. Body Mass Index and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Decreasing Mortality with Increasing Body Mass Index. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1598-604.
154. Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, Scharbrodt W, Schreiber V, Bender M, et al. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):530-4.
155. Da Silva IRF, Gomes JA, Wachsman A, de Freitas GR, Provencio JJ. Hematologic counts as predictors of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care.* 2017;37:126-9.
156. Kumar MA, Levine J, Faerber J, Elliott JP, Winn HR, Doerfler S, et al. The Effects of Red Blood Cell Transfusion on Functional Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;108:807-16.
157. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2015;122(2):414-8.
158. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2383-9.

159. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2070-5.
160. Roos YB, Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:337-41.
161. Yousef K, Crago E, Kuo CW, Horowitz M, Hravnak M. Predictors of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cardiac focus. *Neurocrit Care.* 2010;13(3):366-72.
162. Jabbarli R, Reinhard M, Niesen WD, Roelz R, Shah M, Kaier K, et al. Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):941-7.
163. Burrell C, Avalon NE, Siegel J, Pizzi M, Dutta T, Charlesworth MC, et al. Precision medicine of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1251-62.
164. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke.* 2007;38(3):981-6.
165. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kaspruwicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke.* 2012;43(12):3230-7.
166. Otite F, Mink S, Tan CO, Puri A, Zamani AA, Mehregan A, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014;45(3):677-82.
167. Rasulo FA, et al. Are Optimal Cerebral Perfusion Pressure and Cerebrovascular Autoregulation Related to Long-term Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24:3-8.
168. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Reinhard M, Varsos GV, Kaspruwicz M, et al. Bilateral failure of cerebral autoregulation is related to unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):65-73.
169. de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJ, Frijns CJ. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke.* 2013;44(5):1288-94.
170. Duan W, Pan Y, Wang C, Wang Y, Zhao X, Wang Y, et al. Risk Factors and Clinical Impact of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis from the China National Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2018;50(3-4):128-36.
171. Sloan MA, et al. Transcranial Doppler Detection of Vertebrobasilar Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1994;25:2187-97.

172. Miller C, Armonda R, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality M. Monitoring of cerebral blood flow and ischemia in the critically ill. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2:S121-8.
173. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(11):1761-70.
174. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(1):21.
175. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, et al. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49(1):76-83.
176. Yousef KM, Balzer JR, Bender CM, Hoffman LA, Poloyac SM, Ye F, et al. Cerebral Perfusion Pressure and Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Crit Care*. 2015;24(4):e65-71.
177. Okazaki T, Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. *J Intensive Care*. 2018;6:28.
178. Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, Chatfield DA, Smielewski P, Fryer TD, et al. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study. *Stroke*. 2003;34(10):2404-9.
179. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1963-8.
180. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39:183-238.
181. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-92.
182. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1998;19:305-38.
183. Donnelly J, Aries MJ, Czosnyka M. Further understanding of cerebral autoregulation at the bedside: possible implications for future therapy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(2):169-85.
184. Schmidt B, Reinhard M, Lezaic V, McLeod DD, Weinhold M, Mattes H, et al. Autoregulation monitoring and outcome prediction in neurocritical care patients: Does one index fit all? *J Clin Monit Comput*. 2016;30(3):367-75.
185. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH. Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. *Stroke*. 2008;39(9):2531-7.

186. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprovicz M, Brady KM, et al. Cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage: comparison of three methods. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(3):449-56.
187. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn M. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med.* 2001;29(158-63).
188. Dias C, Silva MJ, Pereira E, Monteiro E, Maia I, Barbosa S, et al. Optimal Cerebral Perfusion Pressure Management at Bedside: A Single-Center Pilot Study. *Neurocrit Care.* 2015;23(1):92-102.
189. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Koliass AG, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2456-63.
190. Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Continuous Assessment of Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Anesthesia & Analgesia.* 2004;1133-9.
191. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, et al. "Optimal cerebral perfusion pressure" in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13(1):17-23.
192. Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, et al. Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med.* 2018;46(5):774-80.
193. Giller CA. A Bedside Test for Cerebral Autoregulation Using Transcranial Doppler Ultrasound. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;108:7-14.
194. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of Cerebral Autoregulation Using Carotid Artery Compression. *Stroke.* 1996;27(12):2197-203.
195. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD. Evaluation of the transient hyperemic response test in head-injured patients. *J Neurosurg.* 1997;86:773-8.
196. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprovicz M, Brady KM, et al. Monitoring Cerebral Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:199-203.
197. Lam JMK, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Prediction Delayed Ischemic Deficits after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using a Transient Hyperemic Response Test of Cerebral Autoregulation. *Neurosurgery.* 2000;47:819-26.
198. Al-Jehani H, Angle M, Marcoux J, Teitelbaum J. Early abnormal transient hyperemic response test can predict delayed ischemic neurologic deficit in subarachnoid hemorrhage. *Crit Ultrasound J.* 2018;10(1):1.
199. Sharma A, Aryal D. Problems with interpretation of transient hyperemic response ratio (THRR). *Crit Ultrasound J.* 2018;10(1):11.

200. Ratsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2001;95(3):393-401.
201. Budohoski K, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprowicz M, Brady K, et al. Monitoring Cerebral Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;122:199-203.
202. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2005;36(8):1627-32.
203. Fontana J, Moratin J, Ehrlich G, Scharf J, Weiss C, Schmieder K, et al. Dynamic Autoregulatory Response After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Relation to Angiographic Vasospasm and Clinical Outcome. *Neurocrit Care*. 2015;23(3):355-63.
204. Budohoski KP, Czosnyka M, de Riva N, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, et al. The relationship between cerebral blood flow autoregulation and cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012;71(3):652-60; discussion 60-1.
205. Dernbach PD, Little JR, Jones SC, Ebrahim ZY. Altered Cerebral Autoregulation and CO₂ Reactivity after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988;22:822-26.
206. Santos GA, Petersen N, Zamani AA, Du R, LaRose S, Monk A, et al. Pathophysiologic differences in cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2016;86(21):1950-6.
207. Yundt KD, Grubb RL, Jr., Diringer MN, Powers WJ. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(4):419-24.
208. Hattingen E, Blasel S, Dettmann E, Vatter H, Pilatus U, Seifert V, et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2008;50(11):929-38.
209. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon D, Pickard J. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*. 1996;27:1829-34.
210. Czosnyka M, Balestreri M, Steiner LA, Smielewski P, Hutchinson P, Matta B, et al. Age, intracranial pressure, autoregulation, and outcome after brain trauma. *J Neurosurg*. 2005;102:450-4.
211. Czosnyka M, Smielewski P, Lavinio A, Pickard JD, Panerai R. An assessment of dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations of cerebral blood flow velocity: a comparison of two models, index of autoregulation and mean flow index. *Anesth Analg*. 2008;106(1):234-9, table of contents.
212. Grant FC, Norcross NC. Repair of cranial defect by cranioplasty. *Ann Surg*. 1939;110(4):488-512.
213. Piazza M, Grady MS. Cranioplasty. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):257-65.

214. Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1119-30.
215. Cadena R, Shoykhet M, Ratcliff JJ. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2017;27(Suppl 1):82-8.
216. El Ahmadieh TY, Adel JG, El Tecle NE, Daou MR, Aoun SG, Nanney AD, et al. Surgical Treatment of Elevated Intracranial Pressure. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2013;24(3):375-91.
217. Koliass AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Decompressive craniectomy: past, present and future. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(7):405-15.
218. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-8.
219. Symss NP, Oi S. Theories of cerebrospinal fluid dynamics and hydrocephalus: historical trend. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(2):170-7.
220. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). *Stroke*. 2007;38(9):2518-25.
221. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007;38(9):2506-17.
222. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1493-502.
223. Yuan Q, Wu X, Sun Y, Yu J, Li Z, Du Z, et al. Impact of intracranial pressure monitoring on mortality in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2015;122(3):574-87.
224. Koliass AG, Adams H, Timofeev I, Czosnyka M, Corteen EA, Pickard JD, et al. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: developing the evidence base. *Br J Neurosurg*. 2016;30(2):246-50.
225. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
226. Das S, Mitchell P, Ross N, Whitfield P. Decompressive hemicraniectomy in the treatment of malignant middle cerebral artery infarction: a meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018.
227. Koliass AG, Viaroli E, Rubiano AM, Adams H, Khan T, Gupta D, et al. The current status of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. *Curr Trauma Rep*. 2018;4(4):326-32.

228. Pallesen LP, Barlinn K, Puetz V. Role of Decompressive Craniectomy in Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2018;9:1119.
229. Shah A, Almenawer S, Hawryluk G. Timing of Decompressive Craniectomy for Ischemic Stroke and Traumatic Brain Injury: A Review. *Front Neurol*. 2019;10:11.
230. Brown DA, Wijdicks EF. Decompressive craniectomy in acute brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:299-318.
231. Stiefel MF, Heuer GG, Smith MJ, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Gracias VH, et al. Cerebral oxygenation following decompressive hemicraniectomy for the treatment of refractory intracranial hypertension. *Journal of Neurosurgery*. 2004;101(2):241-7.
232. Abdullah J, Zamzuri I, Awang S, Sayuthi S, Ghani A, Tahir A, et al. Preliminary report on Spiegelberg pre and post-operative monitoring of severe head-injured patients who received decompressive craniectomy. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:311-4.
233. Timofeev I, Czosnyka M, Nortje J, Smielewski P, Kirkpatrick P, Gupta A, et al. Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008;108(1):66-73.
234. Soustiel JF, Svirgi GE, Mahamid E, Shik V, Abeshaus S, Zaaroor M. Cerebral Blood Flow and Metabolism Following Decompressive Craniectomy for Control of Increased Intracranial Pressure. *Neurosurgery*. 2010;67(1):65-72.
235. Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, Teixeira MJ, Valbuza JS, de Oliveira MM, et al. 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(3):589-96.
236. Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S, Koskinen L-OD. Effective ICP Reduction by Decompressive Craniectomy in Patients with Severe Traumatic Brain Injury Treated by an ICP-Targeted Therapy. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24(6):927-35.
237. Huang YH, Ou CY. Prognostic Impact of Intracranial Pressure Monitoring After Primary Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2016;88:59-63.
238. Sauvigny T, Gottsche J, Czorlich P, Vettorazzi E, Westphal M, Regelsberger J. Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds. *J Neurosurg*. 2018;128(3):819-27.
239. De Cola MC, Corallo F, Pria D, Lo Buono V, Calabro RS. Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. *Brain Behav*. 2018:e1106.
240. Honeybul S. Neurological susceptibility to a skull defect. *Surg Neurol Int*. 2014;5:83.
241. Yamaura A, Makino H. Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1977;17(1):43-53.
242. Lazaridis C, Czosnyka M. Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):478-84.

243. Yamakami I, Yamaura A. Effects of Decompressive Craniectomy on Regional Cerebral Blood Flow in Severe Head Trauma Patients. *Neurologia medico-chirurgica*. 1993;33(9):616-20.
244. 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.
245. Cooper PR, Hagler H, Clark KW, Barnett P. Enhancement of Experimental Cerebral Edema after Decompressive Craniectomy. *Neurosurgery*. 1979;4(4):296-300.
246. Picetti E, Caspani ML, Iaccarino C, Pastorello G, Salsi P, Viaroli E, et al. Intracranial pressure monitoring after primary decompressive craniectomy in traumatic brain injury: a clinical study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(4):615-22.
247. Demetriades AK. Intracranial pressure monitoring after primary decompressive craniectomy: is it useful? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(4):623-4.
248. Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Friden H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. *Acta Neurochirurgica*. 1984;70(1-2):21-30.
249. Picard NA, Zanardi CA. Brain motion in patients with skull defects: B-mode ultrasound observations on respiration-induced movements. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(11):2149-57.
250. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. *J Neurosurg*. 1976;44:687-97.
251. Schorl M. Sinking skin flap syndrome (SSFS) - clinical spectrum and impact on rehabilitation. *Cent Eur Neurosurg*. 2009;70(2):68-72.
252. Krishnan P, Chowdhury SR. Posture-dependent aphasia: Focal cortical dysfunction in the sinking scalp flap syndrome. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(2):225-7.
253. Voss HU, Heier LA, Schiff ND. Multimodal imaging of recovery of functional networks associated with reversal of paradoxical herniation after cranioplasty. *Clin Imaging*. 2011;35(4):253-8.
254. Sakamoto S, Eguchi K, Kiura Y, Arita K, Kurisu K. CT perfusion imaging in the syndrome of the sinking skin flap before and after cranioplasty. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(6):583-5.
255. Coelho F, Oliveira AM, Paiva WS, Freire FR, Calado VT, Amorim RL, et al. Comprehensive cognitive and cerebral hemodynamic evaluation after cranioplasty. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:695-701.
256. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(3):240-8.

257. Tabaddor K, LaMorgese J. Complication of a large cranial defect. Case report. *J Neurosurg.* 1976;44(4):506-8.
258. Araujo Junior AS, Arlant PA, Salvestrini A, Jr., Altieri CE, Santos JG, Pinto LF, et al. Asymmetric optic nerve sheath diameter as an outcome factor following cranioplasty in patients harboring the 'syndrome of the trephined'. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(12):963-6.
259. Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg.* 1996;85(3):419-24.
260. Dubost C, Motuel J, Geeraerts T. [Non-invasive evaluation of intracranial pressure: how and for whom?]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(6):e125-32.
261. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, Wang F, Shokouejinejad M, Koueik J, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas.* 2017;38(8):R143-R82.
262. Frigieri G, Andrade RAP, Dias C, Spavieri DL, Jr., Brunelli R, Cardim DA, et al. Analysis of a Non-invasive Intracranial Pressure Monitoring Method in Patients with Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:107-10.
263. Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Rasulo F, et al. Non-invasive Intracranial Pressure Assessment in Brain Injured Patients Using Ultrasound-Based Methods. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:69-73.
264. Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Donnelly J, et al. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study. *PLoS Med.* 2017;14(7):e1002356.
265. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:1704-11.
266. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J.* 2009;26(9):630-4.
267. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure. *Academic Emergency Medicine.* 2008;15(2):201-4.
268. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):506-15.
269. C S. Optic Nerve Sheath Ultrasound for the Bedside Diagnosis of Intracranial Hypertension: Pitfalls and Potential. *Critical Care Horizons.* 2015;1:22-30.
270. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. *Pediatric Radiology.* 1996;26(10):701-5.

271. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059-68.
272. Mah JK, Kass RA. The impact of cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with clinical outcome in patients underwent decompressive craniectomy. *Asian J Neurosurg.* 2016;11(1):15-21.
273. Gang W, Lan Y, Xiao Ming Z, Zhi Ming L, Rui Rui Z, Lei N, et al. Evaluation of cerebral hemodynamics by computed tomography perfusion imaging before and after cranioplasty in patients with brain injury. *Brain Inj.* 2017;31(12):1656-9.
274. Kuo JR, Wang CC, Chio CC, Cheng TJ. Neurological improvement after cranioplasty - analysis by transcranial doppler ultrasonography. *J Clin Neurosci.* 2004;11(5):486-9.
275. Song J, Liu M, Mo X, Du H, Huang H, Xu GZ. Beneficial impact of early cranioplasty in patients with decompressive craniectomy: evidence from transcranial Doppler ultrasonography. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(1):193-8.
276. Sarubbo S, Latini F, Ceruti S, Chierigato A, d'Esterre C, Lee TY, et al. Temporal changes in CT perfusion values before and after cranioplasty in patients without symptoms related to external decompression: a pilot study. *Neuroradiology.* 2014;56(3):237-43.
277. Songara A, Gupta R, Jain N, Rege S, Masand R. Early Cranioplasty in Patients With Posttraumatic Decompressive Craniectomy and Its Correlation with Changes in Cerebral Perfusion Parameters and Neurocognitive Outcome. *World Neurosurg.* 2016;94:303-8.
278. Kemmling A, Duning T, Lemcke L, Niederstadt T, Minnerup J, Wersching H, et al. Case report of MR perfusion imaging in sinking skin flap syndrome: growing evidence for hemodynamic impairment. *BMC Neurol.* 2010;10:80.
279. Decaminada N, Pernter P, Imondi A, Tomassini A. CT Perfusion Evaluation of Cerebral Haemodynamics before and after Cranioplasty. *Neuroradiol J.* 2008;21(4):459-71.
280. Wen L, Lou HY, Xu J, Wang H, Huang X, Gong JB, et al. The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2015;29(13-14):1654-60.
281. Agner C, Dujovny M, Gaviria M. Neurocognitive assessment before and after cranioplasty. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(10):1033-40; discussion 40.
282. Di Stefano C, Sturiale C, Trentini P, Bonora R, Rossi D, Cervigni G, et al. Unexpected neuropsychological improvement after cranioplasty: a case series study. *British Journal of Neurosurgery.* 2012;26(6):827-31.
283. Honeybul S, Janzen C, Kruger K, Ho KM. The impact of cranioplasty on neurological function. *British Journal of Neurosurgery.* 2013;27(5):636-41.
284. Morgalla MH, Will BE, Roser F, Tatagiba M. Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J Neurosurg.* 2008;109(4):685-90.

285. Chibbaro S, Di Rocco F, Mirone G, Fricia M, Makiese O, Di Emidio P, et al. Decompressive craniectomy and early cranioplasty for the management of severe head injury: a prospective multicenter study on 147 patients. *World Neurosurg.* 2011;75(3-4):558-62.
286. Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trinchera A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci.* 2017;127(8):688-93.
287. Sharma R, Janjani L, Kulkarni V, Patrikar S, Singh S. Therapeutic Efficacy of Cranioplasty After Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018.
288. Lundgren Nilsson A, Tennant A. Past and present issues in Rasch analysis: the functional independence measure (FIM) revisited. *J Rehabil Med.* 2011;43(10):884-91.
289. Corallo F, Calabro RS, Leo A, Bramanti P. Can cranioplasty be effective in improving cognitive and motor function in patients with chronic disorders of consciousness? A case report. *Turk Neurosurg.* 2015;25(1):193-6.
290. Kim BW, Kim TU, Hyun JK. Effects of Early Cranioplasty on the Restoration of Cognitive and Functional Impairments. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(3):354-61.
291. Jasey N, Ward I, Lequerica A, Chiaravalloti ND. The therapeutic value of cranioplasty in individuals with brain injury. *Brain Inj.* 2018;32(3):318-24.
292. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barathek Index. *Maryland State Medical Journal.* 1965;14:56-61.
293. Paredes I, Castano-Leon AM, Munarriz PM, Martinez-Perez R, Cepeda S, Sanz R, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy. A prospective series analyzing complications and clinical improvement. *Neurocirugia (Astur).* 2015;26(3):115-25.
294. Su JH, Wu YH, Guo NW, Huang CF, Li CF, Chen CH, et al. The effect of cranioplasty in cognitive and functional improvement: Experience of post traumatic brain injury inpatient rehabilitation. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(7):344-50.
295. Jennett B. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE A Practical Scale. *The Lancet.* 1975;305(7905):480-4.
296. Nasi D, Dobran M, Di Rienzo A, di Somma L, Gladi M, Moriconi E, et al. Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: The Role of Cranioplasty and Hydrocephalus on Outcome. *World Neurosurgery.* 2018;116:e543-e9.
297. Yang NR, Song J, Yoon KW, Seo EK. How Early Can We Perform Cranioplasty for Traumatic Brain injury After Decompressive Craniectomy? A Retrospective Multicenter Study. *World Neurosurg.* 2018;110:e160-e7.
298. Shahid AH, Mohanty M, Singla N, Mittal BR, Gupta SK. The effect of cranioplasty following decompressive craniectomy on cerebral blood perfusion, neurological, and cognitive outcome. *J Neurosurg.* 2018;128(1):229-35.

299. Ho KM, Honeybul S, Litton E. Delayed neurological recovery after decompressive craniectomy for severe nonpenetrating traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2495-500.
300. Posti JP, Yli-Olli M, Heiskanen L, Aitasalo KMJ, Rinne J, Vuorinen V, et al. Cranioplasty After Severe Traumatic Brain Injury: Effects of Trauma and Patient Recovery on Cranioplasty Outcome. *Front Neurol*. 2018;9:223.
301. Worm PV, Finger G, Ludwig do Nascimento T, Rynkowski CB, Collares MVM. The impact of cranioplasty on the patients' quality of life. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019.
302. Fleminger S. Long-term psychiatric disorders after traumatic brain injury. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008;25:123-30.
303. Zarshenas S, Colantonio A, Horn SD, Jaglal S, Cullen N. Cognitive and Motor Recovery and Predictors of Long-Term Outcome in Patients With Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018.
304. Tasiou A, Vagkopoulos K, Georgiadis I, Brotis AG, Gatos H, Fountas KN. Cranioplasty optimal timing in cases of decompressive craniectomy after severe head injury: a systematic literature review. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2014;1(4):107-11.
305. Xu H, Niu C, Fu X, Ding W, Ling S, Jiang X, et al. Early cranioplasty vs. late cranioplasty for the treatment of cranial defect: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;136:33-40.
306. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Chokshi F, Grossberg JA, Pradilla G, et al. Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018;82(3):278-88.
307. Quah BL, Low HL, Wilson MH, Bimpis A, Nga VDW, Lwin S, et al. Is There An Optimal Time for Performing Cranioplasties? Results from a Prospective Multinational Study. *World Neurosurg*. 2016;94:13-7.

9 ARTIGO 1

Early Transcranial Doppler Evaluation of Cerebral Autoregulation Independently Predicts Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Carla B. Rynkowski, M.D.^{1,2}

Airton Leonardo de Oliveira Manoel, M.D., Ph.D.^{3,4}

Marcelo Martins dos Reis, M.D.⁵

Corina Puppo, M.D., Ph.D.⁶

Paulo Valdeci Worm, M.D., Ph.D.⁵

Diego Zambonin, M.D.⁵

Marino Muxfeldt Bianchin, M.D., Ph.D.^{1,7}

¹Graduate Program in Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

²Hospital Cristo Redentor –Adult Critical Care Unit, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

³Hospital Paulistano, United Health Brazil – Critical Care Unit, São Paulo – SP, Brazil

⁴Keenan Research Centre for Biomedical Science of St. Michael’s Hospital – University of Toronto, Canada.

⁵Hospital Cristo Redentor – Department of Neurosurgery, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁶Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Universidad de la Republica, – Montevideo, Uruguay

⁷Hospital de Clínicas de Porto Alegre – B.R.A.I.N - Division of Neurology, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Carla B. Rynkowski, M.D.

Hospital Cristo Redentor

Address: Rua Domingos Rubbo, 20

Porto Alegre - RS, Brazil - CEP: 91040-000

carlarynkowski@gmail.com

Abstract

Background: Cerebral autoregulation (CA) impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) has been associated with delayed cerebral ischemia (DCI) and an unfavorable outcome. We investigated whether the early transient hyperemic response test (THRT), a transcranial Doppler (TCD)-based CA evaluation method, can predict functional outcome 6 months after aneurysmal SAH.

Methods: Prospective observational study of all aneurysmal SAH patients consecutively admitted to a single center between January 2016 and February 2017. CA was evaluated within 72 hours of hemorrhage by THRT, which describes the changes in cerebral blood flow velocity after a brief compression of the ipsilateral common carotid artery. CA was considered to be preserved when an increase $\geq 9\%$ of baseline systolic velocity was present. According to the modified Rankin Scale (mRS: 4–6), the primary outcome was unfavorable 6 months after hemorrhage. Secondary outcomes included DCI, vasospasm on TCD and cerebral infarction.

Results: Forty patients were included (mean age = 54 ± 12 years, 70 % females). CA was impaired in 19 patients (47.5%) and preserved in 21 (52.5%). Impaired CA patients were older (9 ± 13 vs. 50 ± 9 , $p = 0.012$), showed worse neurological conditions (Hunt&Hess 4 or 5 – 47.4% vs. 9.5%, $p = 0.012$) and clinical initial condition (APACHE II physiological score - 12 [5.57-13] vs. 3.5 [3-5], $p = 0.001$). Fourteen patients in the impaired CA group and one patient in the preserved CA group progressed to an unfavorable outcome (73.7% vs. 4.7%, $p = 0.0001$). The impaired CA group more frequently developed cerebral infarction than the preserved CA group (36.8% vs. 0%, $p = 0.003$, respectively). After multivariate analysis, impaired CA (O.R. = 5.15 95% CI = 1.43 – 51.99, $p = 0.033$) and the APACHE II physiological score (O.R. = 1.67, 95% C.I. = 1.01-2.76, $p = 0.046$) were independently associated with an unfavorable outcome.

Conclusions: Early cerebral autoregulation impairment detected by TCD and admission APACHE II physiological score independently predicted an unfavorable outcome after SAH.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral circulation, transcranial Doppler, cerebral autoregulation, transient hyperemic response test

Introduction

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a neurological emergency usually affecting working age groups, with a great socio-economic impact (1). Despite advances in management (2, 3), mortality rates are still high and long-term impairment affects up to 75% of survivors (4). More than a half the patients classified as good outcome using routine scales present cognitive and psychological impairment that impacts their quality of life (5). Outcome after aneurysmal SAH is a function of the complex interaction between severity of the primary brain injury and the neurological and systemic complications occurring in the first weeks thereafter (6, 7).

Cerebral vasospasm, i.e. the vasoconstriction of cerebral arteries, was thought to be the main factor associated with neurological deterioration, cerebral infarction, and poor outcome after aneurysmal SAH. It usually occurs within two weeks from the SAH and can be suspected clinically and confirmed angiographically (8). However, current evidence suggests that vasospasm might be only an epiphenomenon rather than the main factor responsible for the neurological complications after aneurysmal SAH (9, 10). The pathophysiology of delayed cerebral ischemia (DCI) is much more complex than previously thought. Angiographic vasospasm might play a role in DCI pathophysiology, but other important contributors such as early brain injury (the immediate injury to the brain after SAH), cerebral microthrombosis, cortical spreading ischemia, neuroinflammation and cerebral autoregulation impairment have all been implicated in DCI as well (11-13).

Cerebral autoregulation (CA) is the intrinsic capacity of cerebral arterial vessels to adjust their diameter in order to maintain a relatively constant cerebral blood flow (14, 15) despite changes in cerebral perfusion pressure (CPP). CA may be disturbed early during the course of aneurysmal SAH (16-18), possibly increasing the risk of DCI and negatively impacting the long-term functional outcome (12, 19-22). The transient hyperemic response test (THRT) is a transcranial Doppler (TCD)-based technique that permits cerebral autoregulation assessment. It investigates changes in peak flow velocity (PFV) in intracerebral arteries after a brief compression of the ipsilateral common carotid artery (23) and can be used to evaluate CA.

We designed the present prospective study based on our previous clinical empirical observations. We hypothesized that impaired CA assessed early during the course of aneurysmal SAH by the THRT could predict an unfavorable outcome within 6 months, as

well as the development of DCI, cerebral infarction and unfavorable outcome at hospital discharge.

Methods

We performed a prospective observational study of all aneurysmal SAH patients consecutively admitted to a single high-volume SAH reference hospital in Porto Alegre, Brazil, between January 2016 and February 2017. Inclusion criteria were: (a) adult patients (≥ 18 years), (b) SAH confirmed by noncontrast computed tomography (CT) or lumbar puncture, (c) ruptured cerebral aneurysm confirmed by CT angiography (CTA) or digital subtraction angiography (DSA) and (d) admission to the study hospital within 72 h of hemorrhage. Exclusion criteria were: (a) admission to the hospital ≥ 72 h after aneurysm rupture (which prevented an early evaluation of CA), (b) impossibility to perform the TCD study due to the absence of a readable acoustic temporal bone window, (c) previous neurological disease that could affect CA (i.e. ischemic stroke, carotid stenosis, or severe traumatic brain injury), (d) early angiographic vasospasm in the initial CTA or DSA imaging (which could prevent adequate CA evaluation)(24), (e) clinical instability at admission precluding aneurysmal investigation (i.e. DSA), or (f) death before aneurysm investigation. Patients were managed according to the institutional SAH protocol which is based on current international guidelines (25-27). The first step in DCI management was the correction and maintenance of euvolemic status. Eventually noradrenaline was used to increase blood pressure, targeted on neurological improvement, up to a systolic blood pressure of 220 mmHg after aneurysmal treatment (27). The patients did not have access to rescue therapy with cerebral angioplasty or an intra-arterial vasodilator. The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE: 49998115.1.0000.5530).

The primary outcome was functional outcome assessed by the modified Rankin Scale (mRS) evaluated 6 months after SAH. All patients were assessed during visits to the Neurosurgical Outpatient Clinic. The functional assessment was performed by one neurosurgeon, who was blind to the CA evaluation results. Outcome was dichotomized into favorable (mRS = 0 – 3) and unfavorable (mRS = 4 – 6).

Secondary outcomes included: (a) mRS upon hospital discharge; (b) cerebral infarction on neuroimaging as a measure of DCI, defined as image diagnosis of cerebral infarction identified on CT or Magnetic Resonance Imaging (MRI) within 6 weeks after SAH or on the latest CT or MRI scan before death within 6 weeks and not present on the scan

between 24 and 48 hours after early aneurysm occlusion. Considering that the hypodensity of the cerebral image was not attributable to surgical clipping, endovascular treatment, ventricular catheter or resorbed intraparenchymal hematoma; (c) arterial narrowing on CTA or DSA; (d) vasospasm on TCD, defined by a middle cerebral artery (MCA) mean flow velocity (FV) exceeding 120 cm/s with a concomitant Lindegaard Ratio (MCAfv/ICAvf) greater than 3.0 and corresponding vasospasm criteria for anterior and posterior cerebral arteries, as well as vertebral and basilar arteries (28); (e) length of hospital stay. These concepts are in agreement with the current international definitions of SAH outcomes (29).

Cerebral autoregulation assessment

Transcranial Doppler examination was performed with a 2 mHz probe Digi-Lite™ equipment (Rimed®, Israel) by a single operator (CBR) to minimize inter-observer variation. All exams were performed by about the 3rd day of hemorrhage, always before aneurysmal treatment. CA was assessed by THRT, a TCD-based CA evaluation method, which describes the changes in peak cerebral blood flow velocity after a brief compression of the common carotid artery as previously described (23, 30, 31). In short, CA is preserved when a brief hyperemic response occurs, i.e. an increase greater than 9% (the transient hyperemic response ratio ≥ 1.09 , the ratio between the hyperemic response and the baseline flow velocity) of the baseline middle cerebral artery peak flow velocity following a transient (3–5 seconds) ipsilateral common carotid artery compression in the neck (Giller maneuver – Figure 01.A) (23, 30). A reduction $\geq 30\%$ of the baseline peak flow velocity is considered to reflect adequate carotid compression. After compression release, the first cardiac cycle was discarded and 3 cardiac cycles were averaged to calculate the transient hyperemic response ratio. When MCA peak flow velocity did not increase $\geq 9\%$ (i.e. the transient hyperemic response ratio was < 1.09), or eventually decreased, the test was repeated at least 3 times at 2 minute intervals in order to guarantee that the result was not a false negative due to a technical problem. Last, the peak flow velocity should return to baseline values within 10 to 20 seconds after release of the carotid artery, as a marker of good test quality. CA was preserved if both sides presented a hyperemic response. The absence of a hyperemic response on both sides, or on at least one side, was consistent with impaired CA (Figure 01.B)(31). Each side was tested separately. During TCD evaluation, patients were eupneic and those under mechanical ventilation were kept normocapnic ($\text{PaCO}_2 = 35 - 40 \text{ mmHg}$) as

recommended for CA evaluation (Smielewski, Czosnyka et al. 1996). While the THRT was performed, the mean arterial pressure (MAP) of the patients should be above 70 mmHg, without bradycardia or tachycardia and without fever or hypothermia. If needed, vasopressors were used to maintain MAP above 70 mmHg (30).

Statistical analysis

Data are presented as mean and median \pm standard deviation (SD) and 95% confidence interval. Patients with unilateral or bilateral failure in the CA test were diagnosed as having CA impairment. Patients with unilateral or bilateral cerebral infarction on imaging were diagnosed as having cerebral infarction. The Shapiro-Wilk test was used to test normality. Continuous variables were analyzed by the Student t-test or Mann-Whitney U Test depending on the normality of data distribution. The Chi-square Test or Fisher's exact test was used for categorical variables and the results are expressed as odds ratio with 95% confidence interval. Clinical characteristics and common predictors of outcome were selected from previous studies (32, 33) and were analyzed by univariate analysis. Variables with $p < 0.10$ identified during univariate analysis were included in a multivariate logistic regression to determine factors independently associated with an unfavorable long-term outcome (mRS score 4–6). The analysis was performed using SPSS software (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). The level of significance was set at $p < 0.05$ in all analyses. Based in our previous empirical unpublished observations and considering that 50% of patients with impaired CA and 10% with preserved CA would evolve to unfavorable outcome, the inclusion of 38 patients would result in a study with an error beta of 0.2, power of 0.8, with alpha = 0.05.

Results

Ninety-eight aneurysmal SAH patients were admitted during the study period and 40 of them were included in the final analysis (mean age = 54 ± 12 years, 72.5% females). The main reasons for exclusion were: (a) hospital admission ≥ 3 days after the hemorrhage, (b) clinical instability at hospital admission that precluded aneurysmal investigation (i.e. DSA), (c) death before aneurysm treatment and (d) no readable temporal bone acoustic window (Figure 01). The mean time for THRT was 2.87 ± 0.34 days. No patient needed a vasopressor because all of them maintained MAP above 70 mmHg.

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the impaired vs. preserved CA groups. Most of the aneurysms were located in the anterior circulation: 14 cases in the middle cerebral artery (14/40 - 35%) (7 in the preserved and 7 in the impaired CA group), 11 cases in the anterior communicating artery (11/40 - 27.5%) (7 in the preserved and 4 in the impaired CA group), 2 cases in the internal carotid artery (2/40 - 5%) (1 in the preserved and 1 in the impaired CA group), 1 case (1/40 - 2.5%) (preserved CA). In the posterior circulation, 11 cases were located in the posterior communicating artery (11/40 - 27.5%) (5 in the preserved and 6 in the impaired CA group) and 1 case in the posterior inferior cerebellar artery (1/40 - 2.5%) (impaired CA). The majority of patients were treated with surgical clipping (38/40 - 95%) because of lack of neuroradiology availability in the hospital at the time of the study. The median time for aneurysm treatment was 4 ± 7.43 days. Nine patients (22.5%) needed intracranial pressure monitorization (4 in the impaired CA and 5 in the preserved CA group). In this sample, no control DSA was performed. Patients with impaired CA were older (58.9 ± 13.1 vs. 49.5 ± 9.3 , $p = 0.012$), arrived at the hospital in worse neurological condition upon admission (Hunt&Hess 4 or 5 - 47.4% vs. 9.5%, $p = 0.012$) and presented higher APACHE II physiological score when compared to patients in the preserved CA group (12 vs. 3.5, $p = 0.001$).

Primary outcome

Nineteen patients out of forty (47.5%) had impaired CA, while 21 (52.5%) had preserved CA according to TRHT (Figure 2). In the long-term assessment (mean time of 4.95 ± 1.26 months), 14 patients (14/19) in the impaired CA group vs. only one patient (1/21) in the preserved CA group had an unfavorable outcome, i.e. mRS 4-6 (73.7% vs. 4.7%, $p = 0.0001$, respectively - Table 2). In our sample, the long-term mortality (mRS = 6) was 5% (2/40). Actually both patients died before hospital discharge and belonged to the impaired CA group. The bilateral absence of a hyperemic response occurred in 42% (8/19) of the patients in the impaired CA group and only one of those cases had a favorable outcome. Two of the patients in the impaired CA group with unilateral absence of a hyperemic response (11/19) had a favorable outcome.

Secondary outcomes

Sixteen patients (16/19) in the impaired CA group vs. three patients (3/21) in the preserved CA group were discharged with an unfavorable functional outcome (84.2% vs. 14.3%, $p = 0.0001$, respectively – Table 2). In the preserved CA group, the median mRS improved from 1.9 ± 1.33 at hospital discharge to 1.2 ± 0.99 within 6 months after SAH ($p=0.031$), but no improvement occurred in the impaired CA group (respectively: 4 ± 1.54 to 4.2 ± 1.74 mRS; $p= 0.096$) (Figure 3). Seven patients (7/19 – 36.8%) in the impaired CA group developed cerebral infarction vs. no patient in the preserved CA group ($p = 0.003$). There was no relationship between the side of impaired CA and cerebral infarction ($p= 0.105$). Six patients (6/19 - 31.6%) in the impaired CA group vs. 5 patients (5/21 - 23.8%, $p = 0.727$) in the preserved CA group developed vasospasm on TCD. No patient showed an early vasospasm on TCD (within 72 h of hemorrhage). Vasospasm on TCD was diagnosed on average 8.3 days after the hemorrhagic ictus (range: 6-13 days) in the preserved CA group vs. 10.2 days (range: 6-15 days) in the impaired CA group (8.3 vs. 10.2 days, $p = 0.413$). Furthermore, patients with impaired CA also had a longer hospital stay compared to patients in the preserved CA group (43 vs. 30 days, $p = 0.02$).

Logistic Regression Analysis

In the univariate analysis (Table 03), poor-grade SAH, i.e. H&H 4 or 5, (OR= 3.31, 95% CI= 1.43 – 6.31, $p = 0.003$), higher APACHE physiological score (OR= 1.41, 95% CI= 1.17 – 1.78, $p = 0.0001$), older age (OR = 1.05, 95% CI = 1.02 – 1.08, $p = 0.001$), intraventricular hemorrhage (OR = 2.25, 95% CI = 1.08 – 4.67, $p = 0.03$), cerebral infarction (OR = 3.14, 95% CI = 1.66 – 5.92, $p = 0.0001$) and impaired CA (OR = 15.47, 95% CI = 2.24 – 106.76, $p = 0.005$) were associated with an unfavorable outcome. In the multivariate analysis (Table 4), only impaired CA (OR = 5.15, 95% CI = 1.43 – 51.99, $p = 0.033$) and higher APACHE physiological score (OR= 1.67, 95% CI= 1.01-2.76, $p= 0.046$) remained independently associated with an unfavorable outcome.

Discussion

In this prospective cohort study we observed that early impairment of CA (occurring within 72 h of hemorrhage) detected by THRT was an independent predictor of an unfavorable long-term functional outcome after aneurysmal SAH. Also, patients with

impaired CA had longer hospital stay, worse clinical course and higher rates of cerebral infarction than patients with preserved CA.

SAH is a complex disease that can disturb CA (17, 34). When CA is impaired, there is a failure of this intrinsic mechanism to maintain constant CBF, independent of CPP fluctuation. This phenomenon renders the brain susceptible to hyperemia and hypoperfusion, and consequently to secondary brain damage and an unfavorable outcome (22). In our cohort, 74% of patients with impaired CA progressed to an unfavorable long-term outcome. More importantly, we found that impaired CA remained independently associated with an unfavorable outcome, after the adjustment for known predictors of outcome, such as initial clinical grade (H&H), the volume of subarachnoid blood on initial computed tomography (Fisher grade) and age.

Our results are in line with other previous studies that showed an association between impaired CA and an unfavorable outcome, using different methods to evaluate CA (17, 22, 34-36). The study by Budohoski et. al showed that bilateral CA failure was an independent predictor of an unfavorable long-term outcome (20). Also, previous studies have demonstrated that CA derangement was associated with DCI (12, 37). In a prospective cohort study of 98 patients, Budohoski et.al. evaluated CA using the systolic flow velocity TCD-derived index (Sxa) and the near-infrared spectroscopy-based index (TOxa) showing that CA disturbances detected within 5 days of hemorrhage were independently predictive of DCI (16).

Other pathological processes independent of large-vessel narrowing, such as early brain injury (i.e. global cerebral ischemia due to increased intracranial pressure following initial bleeding), microcirculatory vasospasm, cerebral microthrombosis, cortical spreading ischemia and CA impairment have all been implicated in the development of DCI after aneurysmal SAH (11, 13). Whether these processes function as separate entities or they are different expressions of the same cerebrovascular failure has not been determined.

A previous meta-analysis of randomized clinical trials and the results of the CONSCIOUS trials have raised the hypothesis that angiographic vasospasm is neither the sole nor the sufficient mechanism to explain the occurrence of DCI and the poor outcomes after aneurysmal SAH (29, 38). In our study, detection of vasospasm on TCD did not correlate with an unfavorable outcome, a finding in line with previous studies (16, 35, 39, 40). Moreover, CA impairment was not associated with vasospasm on TCD. As DCI pathophysiology moves towards a complex and multifactorial process, CA might play a role as a possible and important contributor to the development of DCI.

Several methods of CA evaluation have been described (21, 22); although there is no consensus about the ideal method for the assessment of CA, TCD continues to be frequently used and validated method for the noninvasive evaluation of CA (22). This advanced methods use specific technology with software that analyze data originated from continuous monitoring. Those data are converted in different indexes and then interpreted. Besides peculiarities related to the quality of sign generated, it can be time consuming and dependent on an expert opinion for results interpretation (21).

THRT is a real time, bedside TCD-based technique for the assessment of CA (30, 41), previously used to assess CA in SAH. The possible operator-dependent variations of a TCD method are diminished since THRT depends on a relative change of PSV and not exactly on the absolute velocity value. The test can be used in a "summary form" with yes or no results. Although being one of the first methods described for this purpose (30, 41), it is not so frequently used in current practice. This may be due to the fact that THRT needs a manual intervention from an operator for carotid compression while other methods are more practical, using data from spontaneous oscillations during monitoring. Another point is that continuous data provide more complex information, with a gradation of CA impairment, while THRT in this "summary form" directly shows a simple result. Studies using THRT methodology also described the association between CA impairment and the development of DCI (35, 39). Our results are consistent with findings from previous studies showing an association between CA derangement and cerebral infarction (18, 19). As previously reported in other investigations (42-45), in our study cerebral infarction was associated with an unfavorable long-term outcome.

In our study, worse initial clinical severity as evaluated by APACHE II physiological sub-score at admission was also associated with unfavorable long-term outcome. Although APACHE II was not designed specifically for neurocritical patients, the admission APACHE II physiological sub-score has been used as a prognostic factor in SAH patients .

It is still not completely understood if changing CA status could modify the outcome in SAH. CA information can contribute to the optimization of SAH treatment strategies (36). Data obtained with advanced methods can provide the specific level of CA response to different types of therapeutic management. Previous studies on SAH patients have demonstrated the effect of different drugs and arterial pressure adjustment over CA and its association with outcome (36, 46). Perhaps, improving the initial impaired CA status by guided therapy could change the long-term outcome of SAH.

Our study has several strengths. All CA evaluations were performed before aneurysmal treatment to prevent any influence that vessel manipulation could exert on the CA test response. In addition, we chose the early time window to evaluate CA, i.e. within 72 h of hemorrhage, in order to avoid the period of angiographic cerebral vasospasm. During vasospasm, exhaustion of the distal vasodilatation mechanism is expected to occur in response to the reduction of cerebral perfusion pressure, making it difficult to interpret CA result in this context (34, 47, 48).

On the other hand, our study has limitations that should be recognized. First, our sample consisted of patients from a single center who were basically submitted to surgical aneurysmal treatment. Second, a possible selection bias for our sample could be the exclusion of patients who were in poor neurological and clinical conditions and who could not be submitted to a complete early investigation for the detection of a cerebral aneurysm. Also were excluded moribund patients and those who died before aneurysm treatment. Third, due to logistic and financial constraints, we could not assess all patients at the exact time points scheduled (i.e. 3, 6 and 12 months). Forth, THRT was applied at a single point, not continuous or daily as previously described (16, 18, 39). Fifth, as all the aneurysms in our study were clipped, the results might not be equal for those patients with coiled aneurysms. Additionally, we used THRT to provide only qualitative (yes/no) information, without determining a quantitative index of cerebral autoregulation (20, 35). Thus, some of our observations should be considered in the light of these facts and additional studies are necessary to corroborate our initial observations.

In conclusion, early CA assessment can contribute to early prognostication after aneurysmal SA. In our study, early CA impairment detected by THRT and APACHE II physiological score at ICU admission were independently associated with an unfavorable long-term outcome in patients with aneurysmal SA.

Authors' contribution

CBR contributed to the conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the article. ALOM contributed to statistical analysis, critically revising and drafting the article. MMR contributed to the design, acquisition and analysis of data. CP contributed to conception and design, analysis and interpretation of data, critically revising the article. PVW contributed to acquisition, analysis and interpretation of data. DZ

contributed to acquisition and analysis of data. MMB contributed to conception and design, analysis and interpretation of data, critically revising the article and supervising the study.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

None.

Ethical approval

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

Informed consent was obtained from each participant in the study.

Acknowledgements

We thank Vânia Naomi Hirakata for assistance with statistical analyzes, the laboratory team of Hospital Cristo Redentor for assistance with blood collection and Neurosurgery residents of Hospital Cristo Redentor for helping with the acquisition of some data. MMB is supported by Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq) (Grants #485423/2012-0, #307084/2014-0, #438548/2018-3 #312683/2018-9).

References

1. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50:1413-8.
2. Lovelock CE, Rinkel G, Rochwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74:1494-501.
3. Diringier MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(6):760-7.
4. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519-36.
5. Fauvage B, Canet C, Coppo F, Jacquot C, Payen JF. [Long-term outcome of patients after aneurysmal SAH]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(11):959-64.
6. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Silva GS, Germans MR, Jaja BN, Kouzmina E, et al. Functional Outcome After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Study and Systematic Literature Review. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):338-50.
7. Galea JP, Dulhanty L, Patel HC, Uk, Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database C. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke*. 2017;48(11):2958-63.
8. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978;48(2):173-8.
9. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9.
10. Shen J, Pan JW, Fan ZX, Xiong XX, Zhan RY. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg*. 2013;119(1):180-9.
11. Brathwaite S, Macdonald RL. Current management of delayed cerebral ischemia: update from results of recent clinical trials. *Transl Stroke Res*. 2014;5(2):207-26.
12. Otite F, Mink S, Tan CO, Puri A, Zamani AA, Mehregan A, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(3):677-82.
13. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;9:292.
14. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39:183-238.

15. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998;19:305-38.
16. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kaspruwicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke.* 2012;43(12):3230-7.
17. 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.
18. Fontana J, Moratin J, Ehrlich G, Scharf J, Weiss C, Schmieder K, et al. Dynamic Autoregulatory Response After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Relation to Angiographic Vasospasm and Clinical Outcome. *Neurocrit Care.* 2015;23(3):355-63.
19. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke.* 2007;38(3):981-6.
20. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Reinhard M, Varsos GV, Kaspruwicz M, et al. Bilateral failure of cerebral autoregulation is related to unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):65-73.
21. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016;20(1):129.
22. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin R, Ziai W, Healy R, Thompson R, et al. Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):695-704.
23. Giller CA. A Bedside Test for Cerebral Autoregulation Using Transcranial Doppler Ultrasound. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;108:7-14.
24. Soehle M, Chatfield DA, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ. Predictive value of initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(6):575-83.
25. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):211-40.
26. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-37.
27. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care.* 2016;20(1):21.

28. Sloan MA, al. e. Transcranial Doppler Detection of Vertebrobasilar Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1994;25:2187-97.
29. Vergouwen MDI, al. e. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke*. 2010;41:2391-5.
30. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of Cerebral Autoregulation Using Carotid Artery Compression. *Stroke*. 1996;27(12):2197-203.
31. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD. Evaluation of the transient hyperemic response test in head-injured patients. *J Neurosurg*. 1997;86:773-8.
32. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
33. Lo BW, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhyar F, Thabane L, Levine MA. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2015;6:135.
34. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn M. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med*. 2001;29(158-63).
35. Ratsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2001;95(3):393-401.
36. Rasulo FA, al e. Are Optimal Cerebral Perfusion Pressure and Cerebrovascular Autoregulation Related to Long-term Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24:3-8.
37. Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, et al. Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med*. 2018;46(5):774-80.
38. Tam AKH, Ilodigwe D, Mocco J, Mayer S, Kassell N, Ruefenacht D, et al. Impact of Systemic Inflammatory Response Syndrome on Vasospasm, Cerebral Infarction, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: Exploratory Analysis of CONSCIOUS-1 Database. *Neurocritical Care*. 2010;13(2):182-9.
39. Lam JMK, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Prediction Delayed Ischemic Deficits after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using a Transient Hyperemic Response Test of Cerebral Autoregulation. *Neurosurgery*. 2000;47:819-26.
40. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, Fernandez L, Claassen J, Seder D, et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(2):316-23; discussion 23-4.

41. Smielewski P, Czosnyka M, Iyer V, Piechnik S, Whitehouse H, Pickard J. Computerised transient hyperaemic response test—A method for the assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(5):599-611.
42. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60(4):658-67; discussion 67.
43. Schmidt JM, Rincon F, Fernandez A, Resor C, Kowalski RG, Claassen J, et al. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(1):10-7.
44. Jabbarli R, Reinhard M, Niesen WD, Roelz R, Shah M, Kaier K, et al. Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):941-7.
45. Stienen MN, Germans M, Burkhardt JK, Neidert MC, Fung C, Bervini D, et al. Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke*. 2018;49(2):333-40.
46. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Critical Care Medicine*. 2004;32(3):832-8.
47. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19:309.
48. Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Richards H, Pickard JD, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(2):274-82.
49. Yundt KD, Grubb RL, Jr., Diringer MN, Powers WJ. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(4):419-24.

Figure 1 - Flowchart of the entire cohort admitted between January 2016 and February 2017

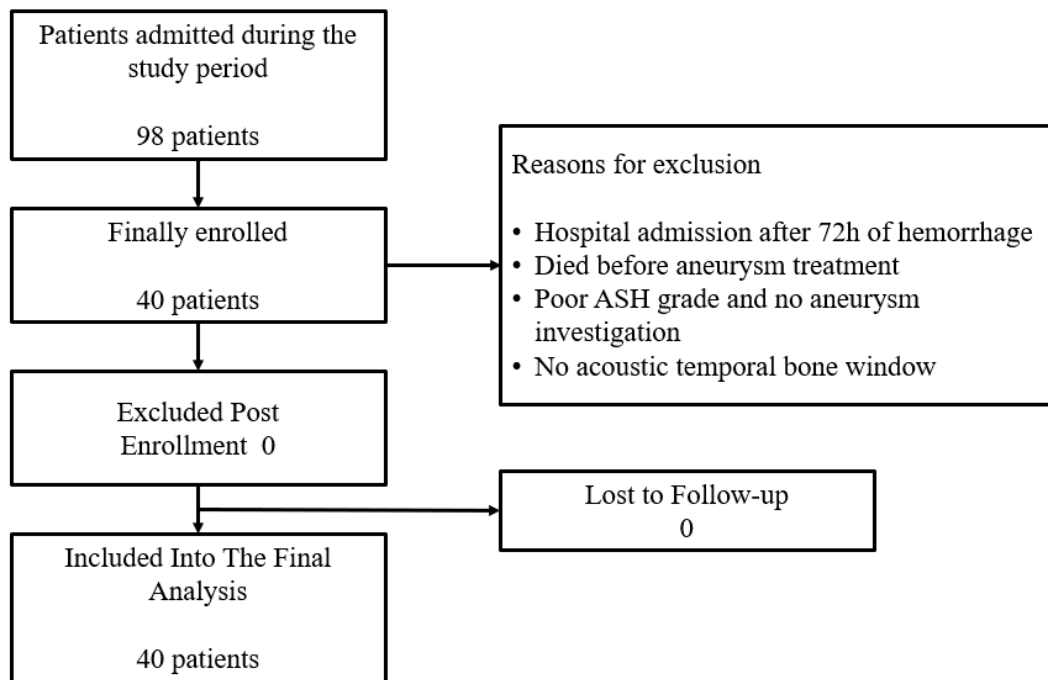


Figure 2 - Transient Hyperemic Response Test

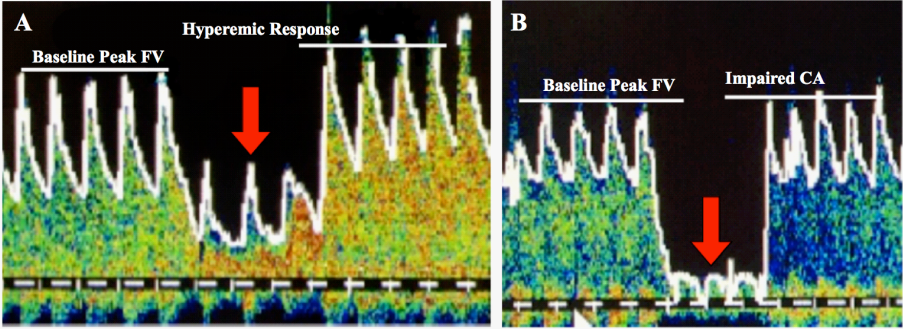


Figure 3 - Progression of functional outcome from hospital discharge to long-term outcome in the preserved and impaired cerebral autoregulation patients.

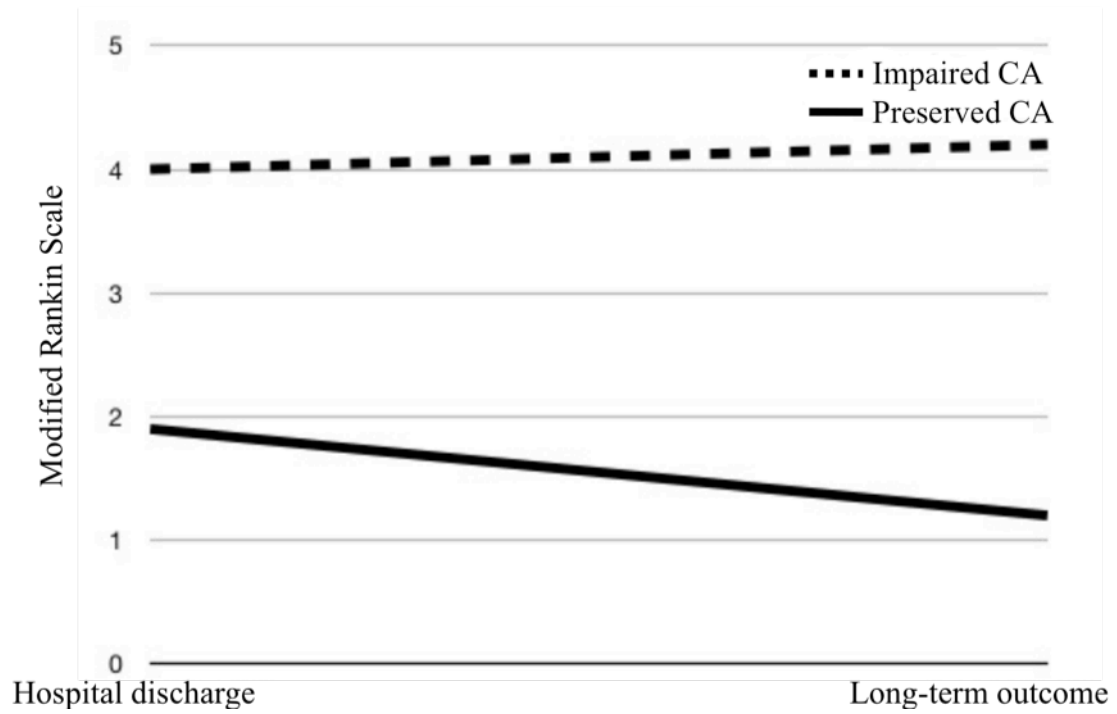


Table 1 - Baseline characteristics according to cerebral autoregulation

	All patients	Preserved CA (n=21)	Impaired CA (n=19)	p-value
Age, years	53.92 ± 12.10	49.5 ± 9.3	58.9 ± 13.1	0.012
Female (%)	28 (70)	13 (61.9)	15 (78.9)	0.311
Hypertension (%)	19 (47.5)	7 (33.3)	12 (63.2)	0.112
Smoking (%)	23 (57.5)	14 (66.7)	9 (47.4)	0.337
LOC at presentation (%)	24 (60)	12 (57.1)	12 (63.2)	0.755
APACHE II physiological subscore*	5 [3-12]	3.5 [3-5]	12 [5.57-13]	0.001
Hunt Hess 4 or 5 (%)	11 (27.5)	2 (9.5)	9 (47.4)	0.012
Fisher grade 3 or 4 (%)	37 (92.5)	18 (85.7)	19 (100)	0.233
Intraventricular hemorrhage (%)	8 (20)	3 (14.3)	5 (26.3)	0.209
Intraparenchymal hematoma (%)	11 (27.5)	3 (14.3)	8 (42.1)	0.078
External ventricular drain (%)	13 (32.5)	5 (23.8)	8 (42.1)	0.314
Intracranial pressure monitoring (%)	9 (22.5)	5 (23.8)	4 (21)	1.0
Aneurysmal treatment:				
Surgery (%)	38 (95)	20 (95.3)	18 (95)	0.942
Endovascular procedure (%)	2 (5)	1 (4.7)	1 (5)	1

Table 2 - Outcomes according to cerebral autoregulation

	Preserved CA (n=21)	Impaired CA (n=19)	p-value
Primary outcome			
Unfavorable outcome – within 6 months	1 (4.8)	14 (73.7)	0.0001
Description of mRS within 6 months			
0	4	0	
1	11	2	
2	4	1	
3	1	1	
4	1	4	
5	0	8	
6	0	2	
Secondary outcomes			
Unfavorable outcome – hospital discharge	3 (14.3)	16 (84.2)	0.0001
Cerebral infarction	0	7 (36.8)	0.003
Vasospasm on TCD	5 (23.8)	6 (31.6)	0.727
Median number of days to vasospasm on TCD	8.25 [7-9]	10.2 [8-11]	0.413
Median number of days of hospital stay	30 [18-34]	43 [25.5-71.5]	0.020

Table 3 - Univariate analysis with risk factors for unfavorable long-term outcome

	Odds Ratio (95%CI)	<i>p-value</i>
Univariate analysis		
Hypertension	1.65 (0.726 – 3.78)	0.230
Age	1.05 (1.02 – 1.08)	0.001
Smoking	0.64 (0.29 – 1.43)	0.284
LOC	0.76 (0.34 – 1.68)	0.502
APACHE II physiological score *	1.41 (1.17 – 1.78)	0.0001
Hunt Hess 4 or 5	3.31 (1.43 – 6.31)	0.003
Intraparenchymal hematoma	1.63 (0.79 – 3.37)	0.182
Intraventricular hemorrhage	2.25 (1.08 – 4.67)	0.030
Cerebral infarction	3.14 (1.66 – 5.92)	0.0001
Vasospasm on TCD	0.96 (0.38 – 2.38)	0.928
Cerebral autoregulation impairment	15.47 (2.24 – 106.76)	0.005

Table 4 - Logistic regression with independent risk factors for long-term unfavorable outcome

Variables	Crude Odds Ratio (95%CI)	<i>p</i>	Adjusted Odds Ratio (95%CI)	<i>p</i>
Age	1.05 (1.02 – 1.08)	0.001	0.98 (0.87-1.10)	0.714
APACHE II physiological score*	1.41 (1.17 – 1.78)	0.0001	1.67 (1.01-2.76)	0.046
Hunt Hess 4 or 5	3.31 (1.43 – 6.31)	0.003	6.28 (0.08-47.5)	0.405
Intraventricular hemorrhage	2.25 (1.08 – 4.67)	0.030	0.69 (0.01-19.6)	0.872
Cerebral infarction	3.14 (1.66 – 5.92)	0.0001	0.33(0.01-16.7)	0.581
Cerebral autoregulation Cerebral autoregulation Cerebral autoregulation impairment	15.47 (2.24 – 106.76)	0.005	5.15 (1.43 – 51.99)	0.033

Tables and Pictures captions**Table 1**

DATA ARE PRESENTED AS N (%), MEAN \pm SD (STANDARD DEVIATION) AND MEDIAN [INTERQUARTILE RANGE]

STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ARE HIGHLIGHTED IN BOLD

APACHE ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION

* SCALE 0 = NO PHYSIOLOGICAL DERANGEMENT, 44 = MAXIMAL PHYSIOLOGICAL DERANGEMENT; *CA* CEREBRAL AUTOREGULATION; *LOC* LOSS OF CONSCIOUSNESS;

Table 2

DATA ARE PRESENTED AS N (%) AND MEDIAN [INTERQUARTILE RANGE]

STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ARE HIGHLIGHTED IN BOLD.

CA, CEREBRAL AUTOREGULATION; *MRS*, MODIFIED RANKIN SCALE; *TCD*, TRANSCRANIAL DOPPLER;

Table 3

STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ARE HIGHLIGHTED IN BOLD

APACHE ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION; *CI* CONFIDENCE INTERVAL; *LOC* LEVEL OF CONSCIOUSNESS; *TDC* TRANSCRANIAL DOPPLER

Table 4

STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ARE HIGHLIGHTED IN BOLD. *APACHE* ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION; *CI* CONFIDENCE INTERVAL

Figure 1

Figure 2

FIGURE 2-A. EXAMPLE OF THE HYPEREMIC RESPONSE (PEAK FLOW VELOCITY INCREASE OVER 10% OF BASELINE) AFTER CAROTID COMPRESSION (RED ARROW) IN A TRANSIENT HYPEREMIC RESPONSE TEST WITH PRESERVED CEREBRAL AUTOREGULATION. FIGURE 2 - B. EXAMPLE OF NO HYPEREMIC RESPONSE (THE SAME PEAK FLOW VELOCITY AS AT BASELINE)

Figure 3

PATIENTS WITH PRESERVED CEREBRAL AUTOREGULATION (CA) SHOWED IMPROVEMENT IN THE MODIFIED RANKIN SCORES. SOLID LINE IS COMPARING MRS OF PATIENTS WITH PRESERVED CA AT HOSPITAL DISCHARGE WITH MRS OF PATIENTS 6 MONTHS AFTER SAH (MEDIAN 1.9 ± 1.33 TO 1.2 ± 0.99 ; $P= 0.031$). DASHED LINE IS SHOWING

THAT PATIENTS WITH IMPAIRED CA SHOWED NO IMPROVEMENT IN THE SAME PERIOD OF TIME (MEDIAN 4 ± 1.54 TO 4.2 ± 1.74 ; $P= 0.096$).

10 ARTIGO 2

Late cranioplasty effect on cerebral hemodynamics and functional outcome

Carla B. Rynkowski, M.D.^{1,2}

Chiara Robba, M.D., Ph.D.³

Marek Czosnyka, Ph.D.⁴

Angelos G. Koliass, M.D., Ph.D.^{4,5}

Guilherme Finger, M.D.⁶

Paulo Valdeci Worm, M.D., Ph.D.⁶

Marino Muxfeldt Bianchin, M.D., Ph.D.^{1,7}

¹Graduate Program in Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

²Hospital Cristo Redentor –Adult Critical Care Unit, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Anaesthesia and Intensive Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology, Genova, Italy.

⁴Neurosurgical Division, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

⁵NIHR Global Health Research Group on Neurotrauma, University of Cambridge, Cambridge, UK

⁶Hospital Cristo Redentor – Department of Neurosurgery, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁷Hospital de Clínicas de Porto Alegre – B.R.A.I.N - Division of Neurology, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Carla B. Rynkowski, M.D.

Hospital Cristo Redentor

Address: Rua Domingos Rubbo, 20

Porto Alegre - RS, Brazil - CEP: 91040-000

carlarynkowski@gmail.com

Abstract

Background: Cranioplasty (CP) after decompressive craniectomy (DC) is not only a cosmetic issue. In fact, the repair of cranial defects provides improvement of vascular and cerebrospinal fluid circulation as well as neurological status. However, the pathophysiology of neurological improvement after cranioplasty remains unclear.

Objective: The aim of our study is to investigate the effects of a late CP on neurological status and cerebral hemodynamics of patients with DC using non invasive ultrasound based methods [transcranial Doppler (TCD) as surrogate of cerebral blood flow and optic nerve sheath diameter (ONSD) sonography measurement as estimator of intracranial pressure], as well as neurological assessment.

Methods: This is a single center, observational, prospective study including 51 patients undergoing CP for DC performed in a Brazilian hospital between January 2015 and April 2018. TCD, ONSD and neurological assessment were performed before, at day 3 and after 3 months past CP. Neurological evaluation included Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r), Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI), modified Rankin Scale (mRS).

Results: Of a total of 51 patients, 74% were victim of traumatic brain injury (TBI), 67% were male and the mean age was 33.4 ± 12.2 yo. The median time between DC and CP was 13.3 ± 16.07 months. At day 3, after CP, we found a significant improvement of ACE-r (48vs. 50points; $p= 0.005$), increase of mean flow velocity ipsilateral the side of CP (of middle cerebral artery: 35.53 ± 11.2 vs. 44.14 ± 14.77 cm/s; $p= 0.002$ and of internal carotid artery - ICA: 26.27 ± 7.35 vs. 33.07 ± 8.61 cm/s; $p= 0.0001$). Flow velocity also improved contralaterally (of posterior cerebral artery: 24.25 ± 8.90 vs. 28.59 ± 8.64 cm/s; $p= 0.038$ and of ICA: 27.01 ± 6.84 vs. 31.36 ± 6.58 cm/s; $p= 0.006$). Moreover, a prompt reduction of ipsilateral ONSD (5.79 ± 0.6 vs. 5.44 ± 0.6 mm; $p= 0.0001$), maintained at 3 months (5.79 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; $p= 0.0001$). Improvement after 3 months also occurred in MMSE (18.87 ± 9.64 vs. 19.73 ± 9.16 ; $p= 0.008$), BI (79.32 ± 30.14 vs. 86.08 ± 29.44 ; $p= 0.022$) and mRS (2.16 ± 1.50 vs. 1.76 ± 1.37 ; $p= 0.002$).

Conclusion: According to our results, CP can improve neurological status and cerebral hemodynamics in particular cerebral blood flow and intracranial pressure.

Keywords: Cranioplasty; cerebral hemodynamics; transcranial Doppler; optic nerve sheath diameter; cognition; functional recovery

Introduction

Decompressive craniectomy (DC) is a lifesaving procedure, which is often considered as rescue therapy for refractory intracranial hypertension (ICH) when medical treatment has failed (1, 2). After DC, an acute phase of edema rearrangement occurs and the uncovered brain undergoes to several pathophysiological changes including impairment of cerebral blood flow (CBF), cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics and cerebral metabolism (3-7). Cranioplasty (CP) can partially revert those pathophysiological changes determining an improvement of neurological symptoms (8, 9), especially when performed early after DC (10, 11).

However, the precise mechanism underlying this phenomenon is still not fully understood, with most of the authors suggesting that the majority of brain damage occurs as consequence of the atmospheric pressure effecting the uncovered brain (12). In patients who underwent CP, ultrasound based non-invasive methods enable the estimation of cerebrovascular dynamics. The assessment of cerebral blood vessels flow velocities through transcranial Doppler (TCD) can be an indirect measure of cerebral blood flow (CBF). Among these methods, the measurement of the optic nerve sheath diameter (ONSD), has shown be a good alternative to invasive devices to measure intracranial pressure (ICP)(13, 14).

The aim of this study is to investigate the early and late effects of CP on neurological outcome, as well as on CBF and intracranial pressure using TCD and ONSD.

Methods

This is a single center, prospective observational study including patients who underwent CP after DC for different causes. The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE 37891114.6.0000.5530) and written informed consent was obtained from all participants before enrollment.

From January 2015 to April 2018, patients consecutively admitted to perform CP after DC at the neurosurgical center Cristo Redentor Hospital, in Porto Alegre (Brazil), were considered for inclusion. Inclusion criteria were: adult patients (≥ 18 years), who underwent large decompressive craniectomy [a cranial defect area $> 125 \text{ cm}^2$ - calculated by CT (computed tomography) on a GE workstation with Advantage Workstation software 4.4] for any intracranial reasons. Exclusion criteria were: (a) absence of informed consent; (b) CP

performed to correct small or moderate scalp defect; (c) necessity to remove the infected bone flap; (d) a history of proximal cervical vascular lesion that could compromise intracranial vascular evaluation; (e) ocular lesion preventing ocular ultrasound exam; (f) absence of temporal window.

The primary outcome was the evaluation of neurological and cognitive status assessed by the Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r), performed at 3 days and at 3 months after CP, compared to pre status CP. Secondary outcomes were the assessment of: (a) Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS) before and 3 months after CP; (b) the CBF velocity evaluated at 3 days and at 3 months after CP, compared to pre status CP; (c) the ONSD measure at 3 days and at 3 months after CP, compared to pre status CP.

Global neurological assessment

The same trained team of neurosurgeon, neurointensivist and psychologist carried out the neuropsychological evaluations. The ACE-r was performed at three timepoints: 24h before, 3 days and 3 months after CP. It was checked with a Brazilian version previously adapted and tested in cognitive compromise (15, 16).

The MMSE, BI and mRS, as broader scales, were checked 24h before and 3 months after CP. The participating of the patient to a rehabilitation program during the time of the study was recorded.

Cerebral hemodynamics evaluation

TCD sonography and ONSD measurements were performed at patient's bedside by a single operator (CBR) in order to minimize interobserver variation. The patient was placed in supine position at 0° to the horizontal. Both TCD and ONSD were performed at 3 timepoints: 24h before, 3 days postoperative and 3 months after CP. All evaluations were performed at both ipsilateral and contralateral the side of CP. For patients undergoing bifrontal DC, the side of lower mean flow velocity at middle cerebral artery on TCD evaluation was considered as "ipsilateral the side of CP".

Transcranial Doppler sonography

The cerebral flow velocity was evaluated using a 2mHz probe of Digi-Lite™ equipment (Rimed®, Israel). Blood flow velocity was evaluated at the ipsilateral the side of CP and contralateral as standard technique (17). Through the temporal window, the following vessels were insonated: (a) middle cerebral artery (MCA - depth of 45-60 mm), (b) anterior cerebral artery (ACA - depth of 60-75 mm) and (c) posterior cerebral artery (PCA - depth of 55-75 mm). The internal carotid artery (ICA) was insonated through the submandibular window at a depth of 50-60 mm. The vertebral artery (VA) was insonated at a depth of 65-85 mm and basilar artery (BA) at a depth of 90-120 mm, both through transforaminal window. The peak systolic velocity (PSV), the end diastolic velocity (EDV), the mean flow velocity (MFV) and the pulsatility index [$PI = (PSV-EDV)/MFV$] - automatically calculated by TCD software) were measured for every blood vessel previously cited.

ONSD

ONSD was evaluated on a 7,5 mHz linear probe (Vivid ultrasound equipment- General Electric ®, USA) oriented perpendicularly in the vertical plane and at around 30 degrees in the horizontal plane on the closed eyelids of both eyes. Ultrasound gel was applied on the surface of each eyelid. The measurements were made in the axial plane, 3 mm behind the retina in both eyes, as previously described (18). The final ONSD value was calculated by averaging 3 measured values with a difference less than 10% in between (19).

Surgical procedures

All DC and CP were executed at Cristo Redentor Hospital, Porto Alegre (Brazil). The time frame between DC and CP was according to the hospital possibilities to meet the demands, generally one year. CP was performed by the same specialized neurosurgery team, according to standard technique; the new bone was manually shaped with implant constructed from methylmethacrylate cement in all patients. All patients received a single intravenous dose of an antibiotic and had a wound drain up to 48h of the procedure.

Statistical analysis

For data analysis it was used SPSS statistical software (version 16.0). Data were presented as mean and median \pm standard deviation (SD) and 95% confidence interval.

Student's t test was used when variables showed normal distribution and Mann-Whitney U Test if variables showed non normal distribution. Chi-square Test or Fisher's exact test were used for categorical variables. For statistical analysis, the mRS was dichotomized into favorable (mRS = 0 – 3) and unfavorable outcome (mRS = 4 – 5). To test the correlation between the variables it was used Pearson Correlation Test. The analysis results were considered statistically significant for p values ≤ 0.05 .

Results

A total of 117 cranioplasties were performed during the study period; of these, 51 patients were included in the final analysis. The mean age was $33,3 \pm 12,30$ and 66,6% were male. The main reasons for exclusion were: (a) moderate or small size of the CP (defect area $< 124 \text{ cm}^2$), (b) patients younger than 18 years-old (c) history of proximal cervical vascular lesion (d) necessity to remove the bone flap before 3 months following CP. The reasons for DC were: 74% (37/50) traumatic brain injury, 10% (5/50) aneurysmal subarachnoid hemorrhage, 8% (4/50) intracerebral hemorrhage, 6% (3/50) stroke and 4% (2/50) tumor (not infiltrating tumor) (Figure 1).

The interval between DC and CP was of 13.3 ± 16.07 months (median and SD). There was no difference between mean arterial pressure (MAP) before CP (87.4 ± 11.2 mmHg) and MAP after CP (89.26 ± 11.43 mmHg) ($p= 0.288$). The skin flap at skull defect was flattened in 58.9% (30/51), bulging in 25.5% (13/51) and sunken in 15.6% (8/51) of the cases. Among the 13 bulging skin flap cases, 46.1% (6/13) had cerebral spinal fluid evacuation just before CP. No patients underwent combined procedure of ventriculoperitoneal shunt. Three patients developed infection following CP, but none of these cases had to remove the bone up to 3 months of the CP. The time interval between DC and CP in the three cases complicated with infection was 156, 378 and 412 days. The baseline characteristics are described in Table 1.

Primary outcome

Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r) – Figure 2

We observed an increase of ACE-r immediately after 3 days following CP ($48.47 \pm 29,64$ vs. $50.75 \pm 31,39$ points; $p= 0.005$) and also to 3 months after CP ($48.47 \pm 29,64$ vs. $55.86 \pm 30,40$ points; $p= 0.0001$), compared to pre CP. Besides, there was an improvement of

ACE-r from 3 days to 3 months after CP ($50.75 \pm 31,39$ vs. $55.86 \pm 30,40$ points; $p= 0.0001$) (Figure 2). There was no difference in ACE-r increment over the described period concerning the flattened, the bulging and the sunken skin flap at skull defect ($p= 0.534$) (Figure 3).

Secondary outcomes

Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS) – Table 2

Comparing evaluations before and 3 months after CP, we found an increase in MMSE (18.87 ± 9.64 vs. 19.73 ± 9.16 ; $p= 0.008$), in BI (79.32 ± 30.14 vs. 86.08 ± 29.44 ; $p= 0.022$) and also in mRS (2.16 ± 1.50 vs. 1.76 ± 1.37 ; $p= 0.002$) (Table 2). All patients classified as favorable outcome according to mRS (mRS = 0 – 3) before CP (76,5%; 39/51) had favorable outcome after CP and of 11 patients initially classified as unfavorable outcome (mRS = 4 – 5), 4 patients improved to favorable status after CP (4/11), even without statistically significant difference ($p=0.125$).

Cerebral blood flow velocities – TCD – Table 3

We found an increase within 3 days after CP, ipsilateral the side of CP, of MFV of MCA (35.53 ± 11.2 vs. 44.14 ± 14.77 cm/s; $p= 0.002$) and ICA ($26.27 \pm 7.35 \pm 7.35$ vs. 33.07 ± 8.61 cm/s; $p= 0.0001$). Contralateral the side of CP, the increase was of MFV of PCA (24.25 ± 8.90 vs. 28.59 ± 8.64 cm/s; $p= 0.038$) and ICA (27.01 ± 6.84 vs. 31.36 ± 6.58 cm/s; $p= 0.006$) (Table 3). At 3 months after CP, ipsilateral the side of CP, the MFV of MCA increased from baseline (35.53 ± 11.2 vs. 41.02 ± 11 cm/s; $p= 0.007$). Between day 3 and 3 months after CP, there was a decrease in the MFV of MCA contralateral the side of CP (51.34 ± 16.43 vs. 43.33 ± 14.69 cm/s; $p= 0.034$) and in the MFV at ICA ipsilateral (33.07 ± 8.61 vs. 26.82 ± 7.12 cm/s; $p= 0.0001$) (Table 3).

Studying specifically MCA, before CP, all the flow velocity components of MCA ipsilateral the side of CP was lower than contralateral, considering PSV (57.39 ± 17.11 vs. 75.57 ± 22.83 cm/s; $p= 0.0001$), MFV (35.53 ± 11.15 vs. 47.26 ± 15.26 cm/s; $p= 0.0001$) and EDV (22.50 ± 9.43 vs. 33.89 ± 12.40 cm/s; $p= 0.0001$), as an example in Figure 4. After CP, ipsilateral the side of CP, there was an increase of all the flow velocity components at 3 days after CP: PSV (57.39 ± 17.11 vs. 75.33 ± 22.94 cm/s; $p= 0.0001$), MFV (35.53 ± 11.15 vs.

44.14 ± 14.77 cm/s; p= 0.0001) and EDV (22.50 ± 9.43 vs. 29.83 ± 11.76 cm/s; p= 0.001)(Figure 5). Comparing values at 3 days and 3 months after CP, with the exception of MFV contralateral the side of CP, there was no difference between all other velocities components. Three months after CP there was no difference of MFV between both sides (41.08 ± 10.95 cm/s vs. 43.33 ± 14.69 cm/s p= 0.650). On the other hand, after CP, PI didn't change from baseline to 3 days after CP both in the ipsilateral (1.05 ± 0.29 vs 1.03 ± 0.21; p= 1.0) and contralateral side (0.92 ± 0.21 vs 0.85 ± 0.22; p= 0.334). Similar results were found between baseline and 3 months after CP both at the ipsilateral (1.05 ± 0.29 vs 1.02 ± 0.2; p= 1.0), and contralateral side (0.92 ± 0.21 vs. 0.94 ± 0.2; p= 1.0).

Optic nerve sheath diameter - ONSD - Figure 5

Before CP, ONSD measure was larger ipsilateral the side of CP than contralateral (5.79 ± 0.6 vs. 5.38 ± 0.5 mm; p= 0.0001)(Figure 6). ONSD at the ipsilateral side was reduced at day 3 (5.79 ± 0.6 vs. 5.44 ± 0.6 mm; p= 0.0001) and after 3 months following CP (5.79 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; p= 0.0001). However, ONSD at the ipsilateral side didn't change between 3 days and 3 months after CP (5.44 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; p= 1.0). ONSD at the contralateral side had no difference comparing before and 3 days after CP (5.38 ± 0.5 vs. 5.41 ± 0.6 mm; p= 1), as well as before and 3 months after CP (5.38 ± 0.5 vs. 5.24 ± 0.6 mm; p=0.62). Also, there was no difference in ONSD at the contralateral side between 3 days and 3 months after CP (5.41 ± 0.6 vs. 5.24 ± 0.6 mm; p=0.30).

Taking to account the flattened, bulging or sunken skin flap at skull defect, there was no difference in MFV increase at MCA ipsilateral the side of CP (p= 0.152) as well as ONSD ipsilateral measurement decrease (p= 0.628) (Table 4). We also showed the results of ONSD and PI specifically of 6 patients with bulging skin flap that needed to drain CSF before CP (Table 5).

ACE-r values were inversely correlated to patient's age (Table 6) and younger patient presented larger improvement of ACE-r. On the other hand, the increase of ACE-r wasn't associated to other neurological scales improvement (MMSE, mRS, BI), neither to CBF enhancement or ONSD reduction.

Discussion

In this prospective cohort study we demonstrated the benefit of recovering the skull defect even at one year after original insult. Our cohort included mostly young men and most of them underwent DC for TBI, as the majority of studies in this area (9, 10, 12, 20, 21). Despite description of increased risk of hydrocephalus and infection associated to early CP (up to 3 months after DC) (21-23), improvement on CBF and neurological recovery suggest a beneficial effect of early CP (9, 10, 24, 25). We studied the effects of a late CP; however, surprisingly, despite very late CP (mean 13.3 months), we did observe an overall neurological improvement as well as cerebral hemodynamics rearrangement.

Concerning cognitive impairment, we observed an immediate increase of ACE-r at 3 days after CP, which was further improved at 3 months after CP. ACE-r includes the overall assessment of six cognitive domains (orientation, attention, memory, verbal fluency, language and visuospatial ability), being more comprehensive than simple tests, such as MMSE (25). ACE-r was initially used for dementia assessment (26), but it is commonly used to assess cognitive dysfunction in different neurological pathologies (27-29). Even recognizing that for cognitive evaluation we must consider different initial educational levels, in this study, the comparisons were performed individually. Cognitive deterioration affects around 40% of patients after DC (12) and there are not currently standardized scales to assess and monitor it. Moreover, we also observed an increment of MMSE at evaluation of 3 months after CP, as previously described (11), even though not uniformly (30-33). Small series and single case reports have previously showed cognitive improvement after CP using in-depth and complex neuropsychological assessment (34-36).

We highlight that cognitive improvement after CP can be very quick compared to baseline (3 days) (8, 31, 37) and occur even one year after original insult (38, 39). As an example, our patient of larger interval between DC and CP, (9 years after TBI) increased from 60 points of ACE-r before CP, to 64 in 3 days and to 75 in 3 months after CP.

Patients with DC can manifest a wide range of neurological symptoms which recovery after CP can be comprehensive involving different aspects. Half of DC patients will present the Trephine's syndrome (40), or the sinking skin flap syndrome (41), constituted by headache, vertigo, memory disturbances, mood changes and motor paresis. About 30% of those symptoms ameliorate after CP (42), with many subjective descriptions of neurological

recovery (4, 12, 20). We reported functional improvement 3 months after CP detected by BI increment and mRS reduction. Previous studies have also reported functional improvement after CP using diverse scales (8, 10, 11, 22, 32, 36, 43-45). Su et al., comparing groups of patients with DC submitted or not to CP, observed a higher BI improvement at CP group, reinforcing CP hole at neurological recovery (33).

Many studies observed CBF improvement besides clinical recovery after CP (4, 6, 8, 10, 20, 43, 46). CBF change after CP has been reported by different image methods like PET, SPECT, CT perfusion, magnetic resonance (MR) perfusion and TCD (4, 9, 12, 36, 37, 47). The studies about CBF improvement using TCD do not report an uniform pattern about the time of blood flow recovery as well as which vessel and components are mostly affected by CP. The main limitations are selection of few vessels to study (6), inclusion of small number of patient (35), no statistical significance considering CBF increase (6), even use of a surrogate of CBF evaluation (8). Applying DTC, we performed a broad bilateral study of cerebral circulation. Immediately 3 days after CP, we observed MFV increment ipsilateral the side of CP of MCA and ICA and also of PCA and ICA contralateral the side of CP, corroborating previous studies findings (10, 20). The MFV increase of MCA ipsilateral CP persisted 3 months after CP, also as previously reported (20). MCA may be mainly affected because of its anatomical position in relation to DC area. Moreover, MCA is an important representative vessel of intracranial circulation. Around 70% of intracranial blood comes from ICA and then mostly of ICA blood flow goes to MCA (48).

Analyzing velocity components specifically at MCA, before CP, there was an asymmetry with lower PSV, MFV and EDV ipsilateral the side of CP, representing the impact of a skull defect on cerebral circulation of uncovered brain. This condition of asymmetry before CP was also previously reported by Winkler et. al (4). All those velocities increased immediately 3 days after CP. Ergodan et. al, in a TCD study few days after CP, also reported increase of PSV and MFV in different vessels, except of EDV (20). We figured out that 3 months after CP, there was no difference in MFV between both sides, confirming its capacity to rearrange cerebral circulation, even one year after original insult. Still concerning CBF, the PI values were generally normal and didn't change after CP even ipsilateral as contralateral the side of CP. Previous studies also didn't observe any difference in PI after CP (8, 10, 20). PI was historically considered a TCD parameter used to estimate ICP (49). Values of PI around 2 would correspond to ICP higher than 20 mmHg (50). The accuracy of PI

determining ICP has previously been criticized and more precise estimative based on flow velocity diastole and venous TCD are proposed (51, 52). These last parameters weren't studied yet in DC patients submitted to CP.

Up to now the exact mechanism determining low CBF in DC patients and its increment after CP has not been elucidated (9). One theory to justify it is about atmospheric pressure action over uncovered brain region determining CBF reduction. After recovering it, the brain would be shield from this pressure effect and CBF would normalize, even disappearing some neurological symptoms (9, 12). The possibility of a pressure gradient between extradural, or atmospheric pressure, and intracranial pressure trough the skull defect was first reported by Tabaddor et al. in 1976 (53). One hypothesis is that intracranial components ipsilateral the large skull defect, both CSF and the brain tissue, would be susceptible to an exaggerated motion during body movement. After CP, this gradient would disappear and intracranial elements wouldn't be affected by body movement influences anymore. The closed skull would restore and stabilize cerebral hemodynamics, ceasing previous neurological symptoms. Studies have explored this theory reporting the changes in CSF, cerebral circulation and brain tissue after CP, according different body position. (3, 8, 54).

As a complementary method to investigate a possible pressure effect over uncovered brain, we added the ONSD evaluation in parallel to CBF appraised by TCD. ONSD measurement is a non-invasive alternative to invasive devices in order to assess intracranial pressure (13, 14). The sheath enveloping of the optic nerve is an extension of dura mater and subarachnoid space. The increment of CSF pressure, trough compartment volume transmission, generates an enlargement of ONSD exactly 3mm being the globe, the distensible part of it (55). Thus, ICH is represented by an enlarged ONSD. There isn't a precise cut-off, but diameter larger than 5.7 mm demonstrates enough sensitive to detect ICH, while 5 mm can be considered normal in adults with closed scalp (14, 19, 56-58). In our study, ONSD was verified by ultrasonography, but this diameter can be measured using different methods like CT, MR and ultrasonography, with equivalence between those methods (59-61). Before CP, the ONSD measurement ipsilateral the side of CP was larger than contralateral side. Taking into account intact skull values as reference, the enlarged ONSD measurement, ipsilateral the side of CP, is compatible with ICH, while contralateral side, to normal diameter (18). As soon as 3 days after CP, the previous enlarged ONSD ipsilateral CP

contracted, assuming the same normal values as contralateral side. The similarity between both sides measurements, acquired after CP, persisted over 3 months resembling normal ONSD, considering intact skull values as reference (62). The report of ONSD measurement before and after CP has only been previously described in a small serie of 5 patients (63). Araujo et al. suggested a reduction of previous enlarged ONSD ipsilateral the side of CP as well as disappearance of some neurological symptoms after CP. In a systematic study, we report the ONSD asymmetry in DC patients and the ability of CP to change those measurements. Even not counting on a normal value reference of ONSD measure specifically in patients with DC, the enlarged ONSD resemble a scenario of ICH. These findings reinforce the theory about reduced compliance in subarachnoid space and possible ICH of DC patients (54).

Exploring the analyzes in different groups of skull flap shape, we found no difference concerning cognitive function, CBF and ONSD between flattened, bulging or sunken skin flap patients (Table 4). We also reported 6 cases of bulging skin flap that needed to drain CSF before CP, theoretically under ICH. Even being only descriptive data, they presented initially enlarged ONSD ipsilateral the side of CP, decreasing those values after CP. The PI persisted the same, resembling normal values before and after CP (Table 5). It corroborates that, independently of the skull flap shape, ONSD is enlarged ipsilateral the side of CP in DC patients, probably corresponding to ICH scenario. Moreover PI seems to not be a good estimator of ICP.

Even observing a concomitant clinical and cerebral hemodynamics change, we couldn't attribute neurological improvement to CBF enhancement, as a connection of cause and effect. These same limitations has also been previously reported (9, 46). More advanced investigation is needed in order to elucidate if neurological improvement can be attributed to CBF increase after CP.

It seems clearly that, independently of the time, recovering the skull defect after DC brings some benefice (25, 36, 46). Results even better are reported in early CP (11, 21, 23, 24, 38, 44, 64). Unfortunately, the early CP is not yet the reality in many developing countries with overcrowded health system. The CP is generally considered a no priority neurosurgery procedure and the patient can wait over a year to recover the skull. We suppose that if our

patients have had access to an early CP, our results would be even better mainly concerning neurological recovery to day-to-day activities.

There are some limitations of our study to be recognized. We didn't have a control group to check if those changes would happen independently of the CP. We couldn't perform a more complex neuropsychological evaluation of those patients. Even recognizing the benefices of an early CP, we were limited to study a sample of late CP, according the study's hospital demands.

Conclusions

Our study reinforces the role of the CP restoring back cerebral hemodynamics, irrespective of the primary insult, even longer after DC. Late CP can favorably modify neurological status as well as cerebral blood flow. The reduction of previous enlarged ONSD after CP adds information about the possible pressure effect over uncovered brain. DC can save lives on the acute moment of refractory ICH, and then, CP seems to have an important contribution on neurological recovery.

References

1. Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, Chyatte D, Rosengart AJ, Kordeck C, et al. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: randomized pilot clinical trial. *Stroke*. 2014;45(3):781-7.
2. Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1119-30.
3. Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Fridén H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. *Acta Neurochirurgica*. 1984;70(1-2):21-30.
4. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg*. 2000;93(1):53-61.
5. Lazaridis C, Czosnyka M. Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):478-84.
6. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(3):240-8.
7. Parichay PJ, Khanapure K, Joshi KC, Aniruddha TJ, Sandhya M, Hegde AS. Clinical and radiological assessment of cerebral hemodynamics after cranioplasty for decompressive craniectomy - A Clinical study. *J Clin Neurosci*. 2017;42:97-101.
8. Paredes I, Castano AM, Cepeda S, Alen JA, Salvador E, Millan JM, et al. The Effect of Cranioplasty on Cerebral Hemodynamics as Measured by Perfusion Computed Tomography and Doppler Ultrasonography. *J Neurotrauma*. 2016;33(17):1586-97.
9. Halani SH, Chu JK, Malcolm JG, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, et al. Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2017;81(2):204-16.
10. Song J, Liu M, Mo X, Du H, Huang H, Xu GZ. Beneficial impact of early cranioplasty in patients with decompressive craniectomy: evidence from transcranial Doppler ultrasonography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(1):193-8.
11. Kim BW, Kim TU, Hyun JK. Effects of Early Cranioplasty on the Restoration of Cognitive and Functional Impairments. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(3):354-61.
12. Ashayeri K, E MJ, Huang J, Brem H, C RG. Syndrome of the Trephined: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2016;79(4):525-34.

13. Robba C, Bacigaluppi S, Cardim D, Donnelly J, Bertuccio A, Czosnyka M. Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134(1):4-21.
14. Robba C, Santori G, Czosnyka M, Corradi F, Bragazzi N, Padayachy L, et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1284-94.
15. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-6.
16. Carvalho VA, Barbosa MT, Caramelli P. Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2010;23(1):8-13.
17. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz WJ, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I--test performance. *J Neuroimaging*. 2007;17(1):11-8.
18. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1059-68.
19. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1704-11.
20. Ergodan E, Düz B, Kocaoglu M, Izci Y, Sirin S, Timurkaynak E. The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics: Evaluation with transcranial doppler sonography. *Neurology India*. 2003;51(4):479-81.
21. Nasi D, Dobran M, Di Rienzo A, di Somma L, Gladi M, Moriconi E, et al. Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: The Role of Cranioplasty and Hydrocephalus on Outcome. *World Neurosurgery*. 2018;116:e543-e9.
22. Xu H, Niu C, Fu X, Ding W, Ling S, Jiang X, et al. Early cranioplasty vs. late cranioplasty for the treatment of cranial defect: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;136:33-40.
23. Quah BL, Low HL, Wilson MH, Bimpis A, Nga VDW, Lwin S, et al. Is There An Optimal Time for Performing Cranioplasties? Results from a Prospective Multinational Study. *World Neurosurg*. 2016;94:13-7.
24. De Cola MC, Corallo F, Pria D, Lo Buono V, Calabro RS. Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. *Brain Behav*. 2018:e1106.
25. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Chokshi F, Grossberg JA, Pradilla G, et al. Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018;82(3):278-88.
26. Matias-Guiu JA, Cortes-Martinez A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Fernandez-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic

utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(1):105-13.

27. Lucza T, Karadi K, Kallai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2015;2015:983606.
28. Hobson P, Rohoma KH, Wong SP, Kumwenda MJ. The Utility of the Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a Screen for Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease and Diabetes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6(3):541-8.
29. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Perez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Evolution of short cognitive test performance in stroke patients with vascular cognitive impairment and vascular dementia: Baseline evaluation and follow-up. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):381-8.
30. Decaminada N, Pernter P, Imondi A, Tomassini A. CT Perfusion Evaluation of Cerebral Haemodynamics before and after Cranioplasty. *Neuroradiol J*. 2008;21(4):459-71.
31. Honeybul S, Janzen C, Kruger K, Ho KM. The impact of cranioplasty on neurological function. *British Journal of Neurosurgery*. 2013;27(5):636-41.
32. Sarubbo S, Latini F, Ceruti S, Chierigato A, d'Esterre C, Lee TY, et al. Temporal changes in CT perfusion values before and after cranioplasty in patients without symptoms related to external decompression: a pilot study. *Neuroradiology*. 2014;56(3):237-43.
33. Su JH, Wu YH, Guo NW, Huang CF, Li CF, Chen CH, et al. The effect of cranioplasty in cognitive and functional improvement: Experience of post traumatic brain injury inpatient rehabilitation. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(7):344-50.
34. Maeshima S, Kagawa M, Kishida Y, Kobayashi K, Makabe T, Morita Y, et al. Unilateral spatial neglect related to a depressed skin flap following decompressive craniectomy. *Eur Neurol*. 2005;53(3):164-8.
35. Coelho F, Oliveira AM, Paiva WS, Freire FR, Calado VT, Amorim RL, et al. Comprehensive cognitive and cerebral hemodynamic evaluation after cranioplasty. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:695-701.
36. Shahid AH, Mohanty M, Singla N, Mittal BR, Gupta SK. The effect of cranioplasty following decompressive craniectomy on cerebral blood perfusion, neurological, and cognitive outcome. *J Neurosurg*. 2018;128(1):229-35.
37. Yoshida K, Furuse M, Izawa A, Iizima N, Kuchiwaki H, Inao S. Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;61(2):166-71.
38. Morgalla MH, Will BE, Roser F, Tatagiba M. Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J Neurosurg*. 2008;109(4):685-90.

39. Bonow RH, Barber J, Temkin NR, Videtta W, Rondina C, Petroni G, et al. The Outcome of Severe Traumatic Brain Injury in Latin America. *World Neurosurg.* 2018;111:e82-e90.
40. Grant FC, Norcross NC. Repair of cranial defect by cranioplasty. *Ann Surg.* 1939;110(4):488-512.
41. Yamaura A, Makino H. Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1977;17(1):43-53.
42. Annan M, De Toffol B, Hommet C, Mondon K. Sinking skin flap syndrome (or Syndrome of the trephined): A review. *Br J Neurosurg.* 2015;29(3):314-8.
43. Kuo JR, Wang CC, Chio CC, Cheng TJ. Neurological improvement after cranioplasty - analysis by transcranial doppler ultrasonography. *J Clin Neurosci.* 2004;11(5):486-9.
44. Songara A, Gupta R, Jain N, Rege S, Masand R. Early Cranioplasty in Patients With Posttraumatic Decompressive Craniectomy and Its Correlation with Changes in Cerebral Perfusion Parameters and Neurocognitive Outcome. *World Neurosurg.* 2016;94:303-8.
45. Yang NR, Song J, Yoon KW, Seo EK. How Early Can We Perform Cranioplasty for Traumatic Brain injury After Decompressive Craniectomy? A Retrospective Multicenter Study. *World Neurosurg.* 2018;110:e160-e7.
46. Mah JK, Kass RA. The impact of cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with clinical outcome in patients underwent decompressive craniectomy. *Asian J Neurosurg.* 2016;11(1):15-21.
47. Paredes I, Castano-Leon AM, Munarriz PM, Martinez-Perez R, Cepeda S, Sanz R, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy. A prospective series analyzing complications and clinical improvement. *Neurocirugia (Astur).* 2015;26(3):115-25.
48. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(4):648-54.
49. Dubost C, Motuel J, Geeraerts T. [Non-invasive evaluation of intracranial pressure: how and for whom?]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(6):e125-32.
50. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol.* 2004;62(1):45-51; discussion
51. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg.* 1998;88(5):802-8.
52. Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Rasulo F, et al. Non-invasive Intracranial Pressure Assessment in Brain Injured Patients Using Ultrasound-Based Methods. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:69-73.
53. Tabaddor K, LaMorgese J. Complication of a large cranial defect. Case report. *J Neurosurg.* 1976;44(4):506-8.

54. Picard NA, Zanardi CA. Brain motion in patients with skull defects: B-mode ultrasound observations on respiration-induced movements. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(11):2149-57.
55. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. *Pediatric Radiology*. 1996;26(10):701-5.
56. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J*. 2009;26(9):630-4.
57. Rajajee V, Fletcher JJ, Rochlen LR, Jacobs TL. Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: post-hoc analysis of data from a prospective, blinded single center study. *Crit Care*. 2012;16(3):R79.
58. Sekhon MS, McBeth P, Zou J, Qiao L, Kolmodin L, Henderson WR, et al. Association Between Optic Nerve Sheath Diameter and Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*. 2014;21(2):245-52.
59. Bauerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2013;13:187.
60. Kalantari H, Jaiswal R, Bruck I, Matari H, Ghobadi F, Weedon J, et al. Correlation of optic nerve sheath diameter measurements by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med*. 2013;31(11):1595-7.
61. Legrand A, Jeanjean P, Delanghe F, Peltier J, Lecat B, Dupont H. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. *Crit Care*. 2013;17(2):R61.
62. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):506-15.
63. Araujo Junior AS, Arlant PA, Salvestrini A, Jr., Altieri CE, Santos JG, Pinto LF, et al. Asymmetric optic nerve sheath diameter as an outcome factor following cranioplasty in patients harboring the 'syndrome of the trephined'. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(12):963-6.
64. Tasiou A, Vagkopoulos K, Georgiadis I, Brotis AG, Gatos H, Fountas KN. Cranioplasty optimal timing in cases of decompressive craniectomy after severe head injury: a systematic literature review. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2014;1(4):107-11.

Figure 1 - Flowchart of the patients studied

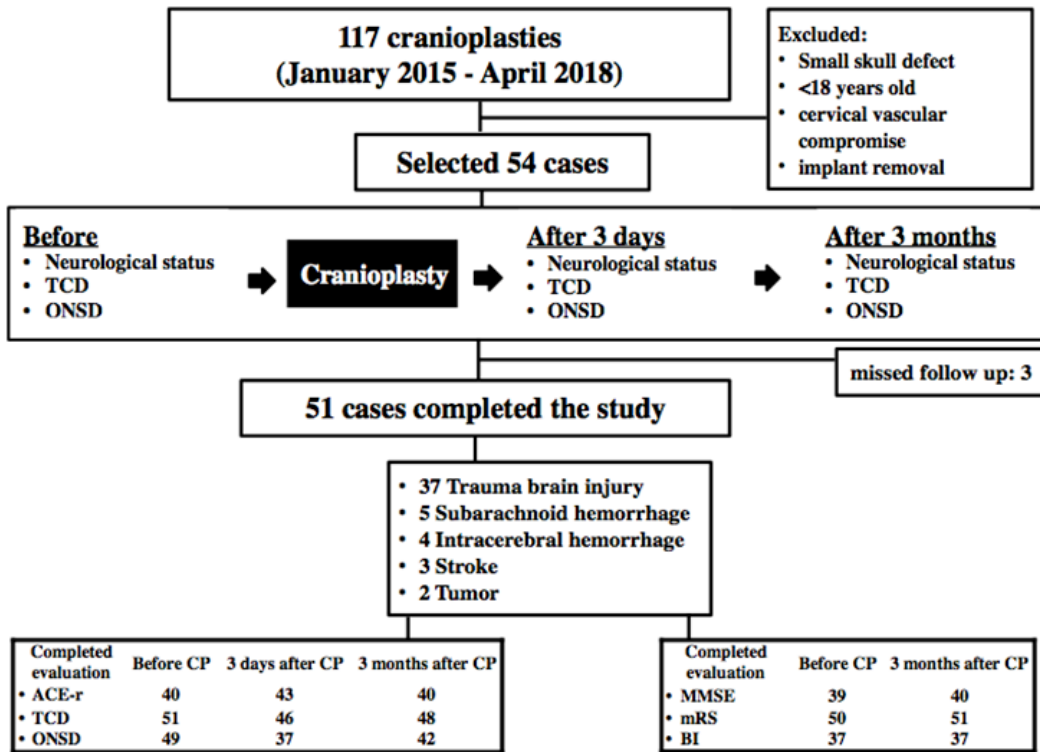


Figure 2 - Mean Addenbrooke's Cognitive Scale - revised (ACE-r) before, after 3 days and after 3 months of cranioplasty (CP)

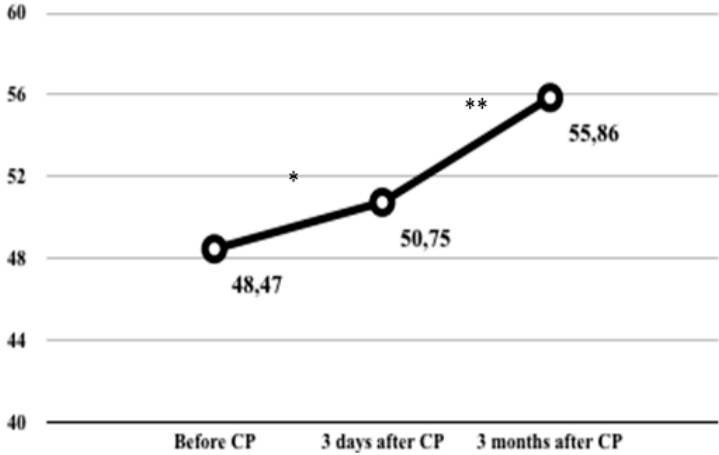


Figure 3 - Mean Addembrooke's Cognitive Exam - revised (ACE - r) before, 3 days after and 3 months after cranioplasty (CP) regarding skull skin flap

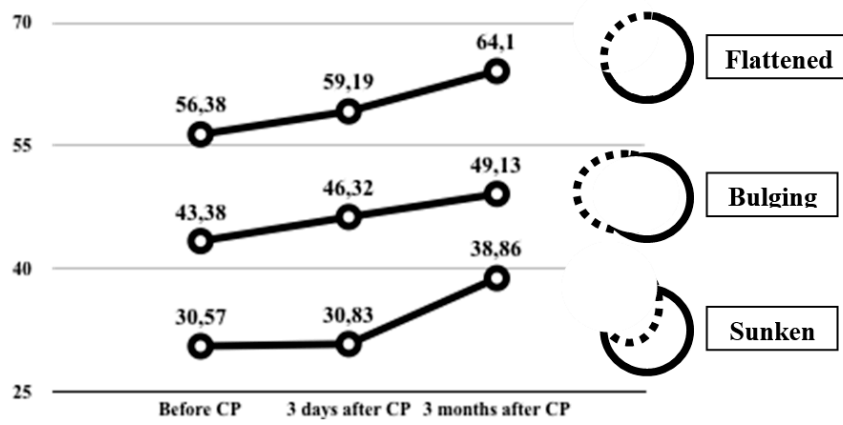


Figure 4 - Cerebral blood flow velocity at middle cerebral artery ipsilateral e contralateral defect side before, 3 days and 3 months after CP.

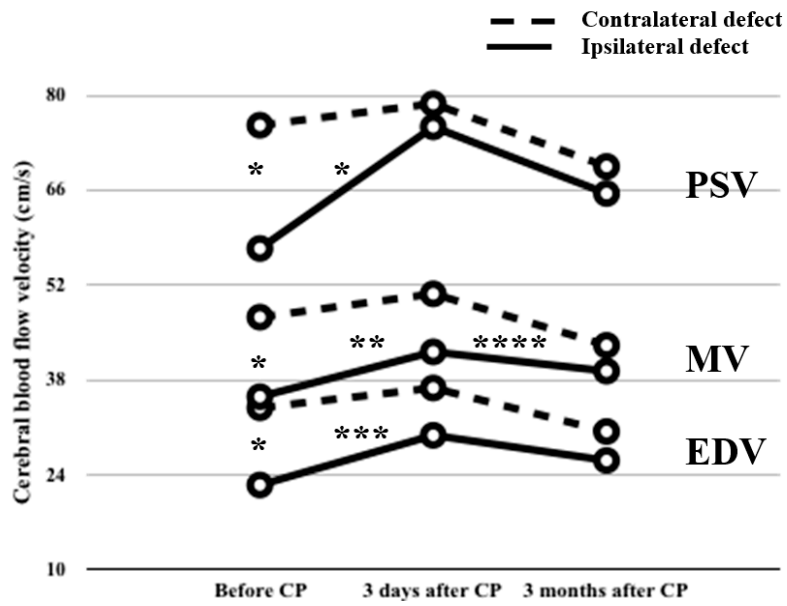


Figure 5 - Example of cerebral blood flow asymmetry in transcranial Doppler sonography of a craniotomized patient before cranioplasty at middle cerebral artery

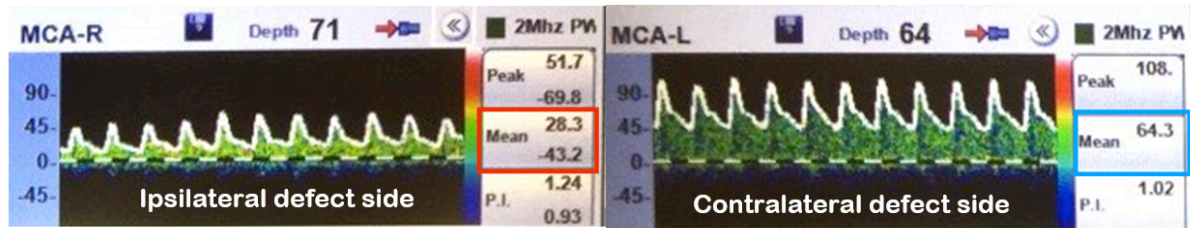


Figure 6 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) ipsilateral and contralateral defect side.

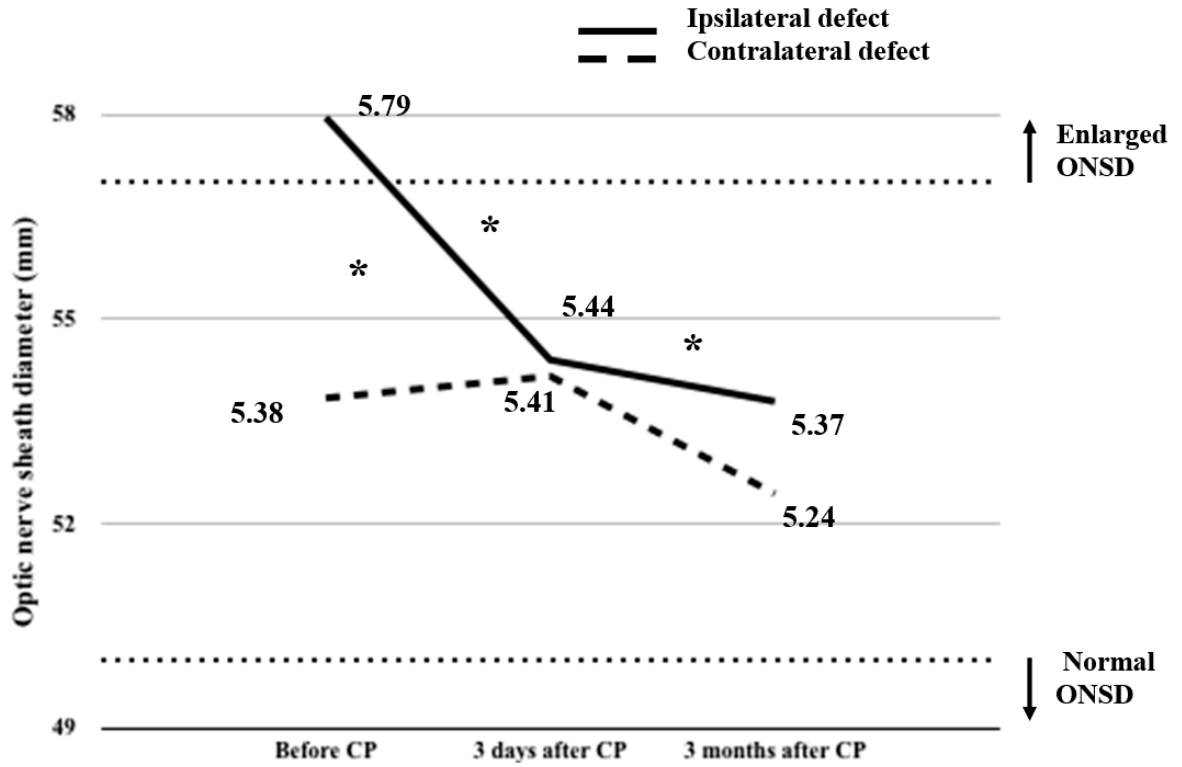


Table 1 - Baseline characteristics

	Mean \pm SD / Number of patients (%)
Age, years (mean \pm SD)	33.4 \pm 12.2
Male - number (%)	33 (66.6%)
Mean arterial pressure before CP (mmHg)	87.4 \pm 11.2
Average months between DC - CP (SD)	13.3 \pm 16.07
DC place	
- Right DC - number (%)	20 (40%)
- Left DC - number (%)	27 (54%)
- Bifrontal DC - number (%)	3 (6%)
Skin flap at skull defect	
- Sunken - number (%)	8 (15.6%)
- Bulging - number (%)	13 (25.5%)
- Flattened - number (%)	30 (58.9%)
ACE-r before CP (mean \pm SD)	48.47 \pm 4.94
mRS before CP (mean \pm SD)	2.16 \pm 1.50
MMSE before CP (mean \pm SD)	18.87 \pm 9.64
BI before CP (mean \pm SD)	79.32 \pm 30.14
Reasons for DC	
- TBI	37 (74%)
- SAH	5 (10%)
- ICH	4 (8%)
- Stroke	3 (6%)
- Tumor	2 (4%)

Table 2 - Global neurological assessment

	Before CP	3 months after CP	<i>P</i> value
MMSE - mean \pm SD	18.87 \pm 9.6	19.37 \pm 9.16	0.008
BI - mean \pm SD	79.32 \pm 30.14	86.08 \pm 29.94	0.022
mRS - mean \pm SD	2.16 \pm 1.50	1.76 \pm 1.37	0.002

Table 3 - - Mean blood flow velocity in different cerebral arteries ipsilateral e contralateral defect side before, 3 days after and 3 months after cranioplasty.

	MV before CP	MV 3 days after CP	MV 3 months after CP	Before - 3 days after CP <i>P</i> value	Before - 3 months after CP <i>P</i> value	3 days-3 months after CP <i>P</i> value
ACA ipsi	31.22 ± 11.95	36.25 ± 13.10	34.35 ± 11.88	0.1380	0.6350	1.0000
ACA contra	34.87 ± 13.13	36.66 ± 13.61	31.82 ± 11.49	1.0000	0.7200	0.2130
MCA ipsi	35.53 ± 11.2	44.14 ± 14.77	41.02 ± 11	0.0020	0.0070	1.0000
MCA contra	47.26 ± 15.26	51.34 ± 16.43	43.33 ± 14.69	0.5690	0.6040	0.0340
PCA ipsi	24.99 ± 6.36	28.62 ± 9.19	25.62 ± 8.98	0.0920	1.0000	0.2420
PCA contra	24.25 ± 8.90	28.59 ± 8.64	24.52 ± 7.28	0.0380	1.0000	0.0690
ICA ipsi	26.27 ± 7.35	33.07 ± 8.61	26.82 ± 7.12	0.0001	1.0000	0.0001
ICA contra	27.01 ± 6.84	31.36 ± 6.58	29.04 ± 7	0.0060	0.4220	0.3050
VA ipsi	26.87 ± 8.09	30.62 ± 8.56	27.11 ± 7.74	0.0700	1.0000	0.1060
VA contra	25 ± 7.49	27.88 ± 9.38	26.75 ± 6.97	0.2980	1.0000	1.0000
BA	26.47 ± 9.07	30.24 ± 10.53	26.11 ± 8.36	0.1530	1.0000	0.1070

Table 4 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) and mean blood flow velocity (MV) at middle cerebral artery (MCA), both ipsilateral defect, before, in 3 days and in 3 months after cranioplasty (CP) in all patients classified according skin flap skull defect.

	Sunken		Bulging		Flattened	
	ONSD ipsilateral defect (mm)	MV at MCA ipsilateral defect (cm/s)	ONSD ipsilateral defect (mm)	VM at MCA ipsilateral defect (cm/s)	ONSD ipsilateral defect (mm)	VM at MCA ipsilateral defect (cm/s)
Before CP	5.83 ± 0.58	32.47 ± 4.13	5.8 ± 0.75	33.16 ± 3.46	5.99 ± 0.69	35.80 ± 2.14
3 days after CP	5.55 ± 0.78	40.69 ± 5.56	5.41 ± 0.86	53.56 ± 4.65	5.48 ± 0.61	43.52 ± 2.88
3 months after CP	5.15 ± 0.48	34.69 ± 4.13	5.48 ± 0.57	42.06 ± 3.46	5.49 ± 0.56	41.20 ± 2.14

Table 5 - Measures of optic nerve sheath diameter (ONSD) and pulsatility index (PI) at middle cerebral artery ipsilateral and contralateral defect in those 6 patients with bulging skin flap that had to drain cerebral spinal fluid exactly before CP.

	ONSD ipsilateral defect (mm)	ONSD contralateral defect (mm)	PI ipsilateral defect	PI contralateral defect
TBI	6	5.1	1.02	0.79
TBI	5.2	4.9	1.63	0.85
TBI	7.1	5.9	0.89	1.04
ICH	6.2	5.8	0.93	0.64
SAH	5.9	5.4	1.33	0.9
Stroke	5.7	4.4	0.67	0.76

Table 6 - Correlation between ACE-r and MV at MCA ipsilateral defect side, ONSD ipsilateral defect side, MMSE, BI and mRS

	Pearson correlation	<i>P</i> value
Age	-0.399	0.017
Interval between DC - CP	0.22	0.203
MV at MCA ipsilateral defect side	-0.87	0.621
ONSD ipsilateral defect side	0.01	0.953
MMSE	-0.267	0.169
BI	0.085	0.687
mRS	0.445	0.007

Tables and Pictures captions

Figure 1 - *TCD* transcranial Doppler; *ONSD* optic nerve sheath diameter; *ACE-r* Addenbrooke's Cognitive Examination revised; *MMSE* Minimental Status Examination; *mRS* modified Rankin Scale; *BI* Barthel Index

Figure 2 - *ACE-r* increase from the time before to 3 days ($48.47 \pm 29,64$ vs. $50.75 \pm 31,39$ points; Pillai's Trace statistic 9.002; * $p= 0.005$), before to 3 months after CP ($48.47 \pm 29,64$ vs. $55.86 \pm 30,40$ points; Pillai's Trace statistic 54.572** $p= 0.0001$) and also from 3 days to 3 months after CP ($50.75 \pm 31,39$ vs. $55.86 \pm 30,40$ points; Pillai's Trace statistic 37.877** $p= 0.0001$). General linear model was applied.

Figure 3 - There was no statistically significant difference (Pillai's Test statistic 3.171; $p= 0.534$) between mean *ACE-r* considering skull skin flap. General linear model was applied.

Figure 4 - Initial asymmetry at MCA before CP between defect and contralateral side regarding peak systolic velocity (PSV)(57.39 ± 17.11 vs. 75.57 ± 22.83 cm/s; * $p=0.0001$), mean blood flow velocity (MV)(35.53 ± 11.15 vs. 47.26 ± 15.26 cm/s; * $p= 0.0001$) and end diastolic velocity (EDV) (22.50 ± 9.43 vs. 33.89 ± 12.40 cm/s; * $p= 0.0001$). From the time before to 3 days after CP, ipsilateral defect side, there was an increase of PSV (57.39 ± 17.11 vs. 75.33 ± 22.94 cm/s;* $p= 0.0001$), MV(35.53 ± 11.15 vs. 44.14 ± 14.77 cm/s;** $p= 0.002$) and EDV (22.50 ± 9.43 vs. 29.83 ± 11.76 cm/s;*** $p= 0.001$). Comparing the time before to 3 months after CP, ipsilateral defect side, there was an increase of MV (35.53 ± 11.15 vs. 41.08 ± 10.95 cm/s; **** $p= 0.007$). Contralateral defect side there was a decrease in MV between 3 days and 3 months after CP (51.34 ± 16.43 vs. 43.33 ± 14.69 cm/s; $p= 0.034$) and no statistical difference in other parameters. Values were corrected to hematocrit variation between the moments of TCD evaluation. Generalized Estimating Equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons was applied.

Figure 5 - Left side of the figure: the mean blood flow velocity at the right middle cerebral artery (MCA- R), ipsilateral defect side (red square: 28.3 cm/s): velocity value lower

than normal and less than half contralateral side. Right side of the figure: the mean blood flow velocity at left middle cerebral artery (MCA - L), contralateral defect side (blue square: 64.3 cm/s): normal velocity value.

Figure 6 - Before cranioplasty (CP), ONSD measure was larger ipsilateral than contralateral defect side (5.79 ± 0.6 vs. 5.38 ± 0.5 mm; * $p= 0.0001$). There was a decrease of ONSD ipsilateral defect side in 3 days (5.79 ± 0.6 vs. 5.44 ± 0.6 mm; * $p= 0.0001$) and in 3 months (5.79 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mms; * $p= 0.0001$) after CP, without difference from 3 days to 3 months (5.44 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.6 mm; $p= 1.0$). Contralateral defect side, there was no difference in diameter comparing the time before to 3 days (5.38 ± 0.5 vs. 5.41 ± 0.6 mm; $p= 1$) and to 3 months after CP (5.38 ± 0.5 vs. 5.24 ± 0.6 mm; $p=0.62$). At 3rd month after CP there was no difference between diameter ipsilateral and contralateral defect side (5.37 ± 0.6 vs. 5.24 ± 0.6 ; $p=0.30$). According to Rajajee et al., an ONSD measure larger than 5.7 mm could be considered enlarged and thinner than 5 mm, normal.

Table 1 - *DC* decompressive craniectomy; *CP* cranioplasty; *SD* standard deviation; *ACE-r* Addenbrooke's Cognitive Examination revised; *MMSE* Minimental Status Examination; *BI* Barthel Index; *mRS* modified Rankin Scale; *TBI* traumatic brain injury; *SAH* subarachnoid hemorrhage; *ICH* intracranial hemorrhage;

Table 2 - *CP* cranioplasty; *MMSE* Minimental Status Examination; *SD* standard deviation; *BI* Barthel Index; *mRS* modified Rankin Scale;

Statistically significant differences are bolded

Paired Samples Student T Test was applied.

Table 3 - *MV* mean blood flow velocity; *CP* cranioplasty; *ACA* anterior cerebral artery; *MCA* middle cerebral artery; *PCA* posterior cerebral artery; *ICA* internal carotid artery; *VA* vertebral artery; *BA* basilar artery; *ipsi* ipsilateral defect; *contra* contralateral defect

Values were corrected to hematocrit variation between the moments of the TCD evaluation.

Statistically significant differences are bolded

Generalized Estimating Equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons was applied.

Table 4 - There was no statistically significant difference at ONSD (Pillai's Trace test; $p= 0.712$) and MV at MCA (Pillai's Trace test; $p= 0.152$), both ipsilateral defect side, concerning skin flap at skull defect.t

Table 5 - ONSD measures larger than 5.7 mm and PI over 2.0 are indicative of intracranial hypertension in patients with intact skull. *TBI* traumatic brain injury; *ICH* intracranial hemorrhage; *SAH* subarachnoid hemorrhage.

Table 6 - *ACE-r* Addenbrooke's Cognitive Examination revised; *DC* decompressive craniectomy; *CP* cranioplasty; *MV* mean velocity; *MCA* middle cerebral artery; *ONSD* optic nerve sheath diameter; *MMSE* Minimental Status Examination; *BI* Barthel Index; *mRS* modified Rankin Scale; Statistically significant differences are bolded;

11 ARTIGO 3

Effect of cranioplasty after decompressive craniectomy in traumatic versus non traumatic brain injury on neurological function and cerebral hemodynamics

Carla B. Rynkowski, M.D.^{1,2}

Chiara Robba, M.D., Ph.D.³

Melina Loreto, M.D.⁴

Ana Carolina Wickert Theisen⁵

Angelos G. Kolias, M.D., Ph.D.^{6,7}

Guilherme Finger, M.D.⁸

Marek Czosnyka, Ph.D.⁶

Marino Muxfeldt Bianchin, M.D., Ph.D.^{1,9}

¹Graduate Program in Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

²Hospital Cristo Redentor –Adult Critical Care Unit, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Anaesthesia and Intensive Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology, Genova, Italy.

⁴Hospital Divina Providência –Adult Critical Care Unit, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁵Graduate Program in Medical School. Universidade Luterana do Brasil, Brazil.

⁶Neurosurgical Division, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

⁷NIHR Global Health Research Group on Neurotrauma, University of Cambridge, Cambridge, UK

⁸Hospital Cristo Redentor – Department of Neurosurgery, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁹Hospital de Clínicas de Porto Alegre – B.R.A.I.N - Division of Neurology, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Carla B. Rynkowski, M.D.

Hospital Cristo Redentor

Address: Rua Domingos Rubbo, 20

Abstract

Background: Cranioplasty (CP) after decompressive craniectomy (DC) provides vascular and cerebrospinal fluid circulation normalization and improvement of neurological status (NS). It remains unclear what is the extension of these benefits in patients submitted to DC for traumatic brain injury (TBI) when compared with non TBI patients.

Objective: To investigate the effect of CP on TBI and non TBI patients on cerebral hemodynamics and on its cognitive and functional outcome.

Methods: This is a prospective study of patients submitted to CP for DC between January 2015 and April 2018 in a tertiary hospital, Southern Brazil. Patients were divided in a TBI and non TBI group and were assessed by noninvasive ultrasound based methods [transcranial Doppler (TCD) as surrogate of cerebral blood flow (CBF) and optic nerve sheath diameter (ONSD) sonography measurement as estimator of intracranial pressure]. The neurological status was tested by Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS). All of them were accessed before, at day 3 and 90 days past CP.

Results: Of 51 patients included, there was 37 TBI and 14 non TBI patients. TBI group was younger (28.86 ± 9.71 vs. 45.64 ± 9.55 ; $p = 0.0001$) having predominantly more male patients (31 vs 6; $p = 0.011$). Both groups improved MMSE and mRS in 90 days after CP and non TBI patients also improved BI. TBI group increased CBF ipsilateral CP from the time before to 3 days after CP (34.24 ± 11.02 vs. 46.48 ± 15.35 cm/s; $p = 0.0001$) and also to 3 months after CP (34.24 ± 11.02 vs. 42.14 ± 10.19 cm/s; $p = 0.0001$). TBI patients also reduced ONSD in 3 days (5.76 ± 0.60 vs. 5.38 ± 0.77 ; $p = 0.0001$) and 3 months after CP (5.76 ± 0.60 vs. 5.37 ± 0.57 ; $p = 0.0001$). Non TBI patients didn't change CBF and ONSD measurements.

Conclusion: CP can improve neurological status in TBI and non TBI patients, but cerebral hemodynamic s alterations were detected only in TBI patients.

Keywords: Cranioplasty; cerebral hemodynamics; transcranial Doppler; optic nerve sheath diameter; cognition; functional recovery; traumatic brain injury

Introduction

The cranioplasty (CP), performed after decompressive craniectomy (DC), can improve neurological symptoms, cerebral blood flow (CBF), cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics and cerebral metabolism(1-5). Mostly of the results on CP are based on studies of patients submitted DC for trauma brain injury (TBI)(6). The neurological recovery after primary insult can vary widely. We want to investigate the effects of CP in neurological status and cerebral hemodynamics of patients TBI, comparing with non TBI patients.

Methods

This is a single center, prospective observational study including patients who underwent CP after DC for different causes. The study was approved by the local Research Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment.

From January 2015 to April 2018, patients consecutively admitted to perform CP after DC at the neurosurgical center in Porto Alegre (Brazil) were considered for inclusion. Inclusion criteria were: adult patients (≥ 18 years), who underwent large DC [a cranial defect area $> 125 \text{ cm}^2$ - calculated by CT(computed tomography) on a GE workstation with Advantage Workstation software 4.4] for any intracranial reasons. Exclusion criteria were: (a) absence of informed consent; (b) cranioplasty performed to correct small or moderate scalp defect; (c) necessity to remove cranial prosthesis for infection or rejection (d) a history of proximal cervical vascular lesion that could compromise intracranial vascular evaluation; (e) ocular lesion preventing ocular ultrasound exam (f) absence of temporal window. For analyses, they were divided according DC reason in two groups: TBI and non TBI patients.

The primary outcome was the functional outcome assessed by modified Rankin Scale (mRS) 3 months after CP compared to pre status CP. Secondary outcomes were the assessment of: (a) the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Barthel Index (BI) before and 3 months after CP; (b) the CBF velocity evaluated before, 3 days and 90 days after CP; (c) the optic nerve sheath diameter (ONSD) measurement evaluated before CP, 3 days and 90

days after CP. It was compared the differences in those parameters between TBI and non TBI patients.

Global neurological assessment

The neuropsychological evaluations were carried out by the same trained team of neurosurgeon, neurointensivist and psychologist. The MMSE, BI and mRS were checked 24h before and 3 months after CP. The participating of the patient to a rehabilitation program during the time of the study was recorded.

Cerebral hemodynamic evaluation

Transcranial Doppler (TCD) sonography and ONSD ultrasonography measurement were performed at patient's bedside by a single operator (CBR) in order to minimize interobserver variation. The patient was placed in supine position at 0° to the horizontal. Both TCD and ONSD were performed at 3 timepoints: 24h before, 3 days postoperative and 90 daysr CP. All evaluations were performed at both ipsilateral and contralateral cranial defect side. For patients undergoing bifrontal DC, the side of lower mean velocity at middle cerebral artery on TCD evaluation was considered as "defect side".

- Transcranial Doppler sonography

The cerebral flow velocity was evaluated using a 2mHz probe of Digi-Lite™ equipment (Rimed®, Israel). The mean velocity of middle cerebral artery was evaluated through the temporal window (MCA - depth of 45-60 mm) ipsilateral and contralateral CP side as standard technique(16).

- Ocular ultrasonography

ONSD was evaluated on a 7,5 mHz linear probe of Vivid ultrasound equipment (General Eletric ®, USA). ONSD was measured using a standard technique, as previously described(17). Both eyes were evaluated. For the value of each eye it was considered the medium of three measurements with a difference less than 10% in between(18).

Surgical procedures

All DC and CP were executed at Cristo Redentor Hospital (Porto Alegre - Brazil). The time frame between DC and CP was according to the hospital possibilities to meet the demands, around one year. CP were performed by the same specialized neurosurgery team, according to standard technique; the new bone was manually shaped with implant constructed from methylmethacrylate cement in all patients. All patients received a single intravenous dose of an antibiotic and had a wound drain up to 48h of the procedure.

Statistical analysis

For data analysis it was used SPSS statistical software (version 16.0). Data were presented as mean and median \pm standard deviation (SD) and 95% confidence interval. Student's t test was used when variables showed normal distribution and Mann-Whitney U Test if variables showed non normal distribution. Chi-square Test or Fisher's exact test were used for categorical variables. For multiple comparisons, it was used Generalized Estimating Equations with Bonferroni's correction. To test the correlation between the variables it was used Pearson Correlation Test. The analysis results were considered statistically significant for p values ≤ 0.05 .

Results

From 117 cranioplasties performed in 39 months, 51 patients were included in this study. They were excluded because of (a) moderate or small size of the CP (defect area $< 124 \text{ cm}^2$), (b) patients younger than 18 years-old (c) history of proximal cervical vascular lesion (d) necessity to remove the bone flap before 3 months following CP. In 73% of the cases (37/51), TBI was the reason for DC and non TBI represented 27% (14/51). Non TBI patients were distributed as subarachnoid hemorrhage (SAH) in 10% (5/51), intracerebral hemorrhage in 8% (4/51), stroke in 6% (3/51) and not infiltrating tumor in 4% (2/51). TBI patients were younger (28.86 ± 9.71 vs. 45.64 ± 9.55 ; $p= 0.0001$). Male sex was more common in TBI patients (31/37; 83.7%) than non TBI patients (6/14; 42.8%) a significant difference ($p= 0.01$) (Table 1).

Primary outcome

modified Rankin Scale (mRS)

Initial mRS, before CP, were the same in TBI and non TBI patients (1.86 ± 1.53 vs 2.45 ± 1.75 ; $p= 0.299$) (Table 1). Comparing evaluations before CP and 90 days after CP, mRS decreased in both groups: TBI (2 ± 1.43 vs. 1.59 ± 1.38 ; $p= 0.005$) and non TBI patients (2.61 ± 1.66 vs. 2.07 ± 1.38 ; $p= 0.048$) (Table 2).

Secondary outcomes

Mini-Mental State Examination (MMSE) and Barthel Index (BI)

Comparing evaluations before CP and 90 days after CP in non TBI patients, there was an increase in MMSE (17.6 ± 10.01 vs. 18.63 ± 10.32 points; $p= 0.002$) and in BI (66.81 ± 32.96 vs. 93.88 ± 14.95 points; $p= 0.015$) (Table 2). MMSE of TBI patients improved only after CP (19.31 ± 9.65 vs. 20.13 ± 8.84 points; $p= 0.028$). BI showed no significant difference (84.61 ± 27.85 vs. 83.57 ± 27.14 points; $p= 0.416$).

Cerebral blood flow velocities – TCD

In TBI patients, the MV at MCA ipsilateral to the CP increased from the time before CP to 3 days after CP if compared with values before CP (34.24 ± 15.35 vs. 46.48 ± 15.35 cm/s; $p= 0.0001$) and to 90 days after CP (34.24 ± 15.35 vs. 42.14 ± 10.19 cm/s; $p= 0.0001$) (Figure 1). This effect was not observed in non TBI patients (33.12 ± 11.87 vs. 40.78 ± 12.81 cm/s, respectively; $p= 0.065$ and 33.12 ± 11.87 vs. 32.90 ± 10.40 cm/s; $p= 1$). Comparing TBI and non TBI patients, there was no difference in between regarding the moment before CP (34.24 ± 11.02 vs. 33.12 ± 11.87 cm/s; $p= 0.764$) and 3 days after CP (46.48 ± 15.35 vs. 40.78 ± 12.81 cm/s; $p= 0.143$). However, in 90 days after CP, MV was higher in TBI group (42.14 ± 2.01 vs. 32.90 ± 3.30 cm/s; $p= 0.017$) (Figure 1).

In TBI patients, before CP, MV at MCA was lower ipsilateral to the CP when compared with contralateral side (34.24 ± 11.02 vs. 48.89 ± 16.11 cm/s; $p= 0.0001$) (Figure 2). This was also observed 3 days after CP (46.48 ± 15.35 vs. 52.97 ± 17.46 cm/s

respectively; $p= 0.005$). Contralateral to the CP, MV at MCA decreased if 3rd pos CP day was compared to 90th pos CP day (52.97 ± 17.46 vs. 43.06 ± 13.68 cm/s; $p = 0.0001$) (Figure 2).

In non TBI patients, MV at MCA was also lower ipsilateral than contralateral side before CP (33.12 ± 11.87 vs. 44.09 ± 12.41 cm/s; $p= 0.0001$) and 90 days after CP (32.91 ± 10.40 vs. 44.06 ± 17.71 cm/s; $p= 0.0001$), with no difference contralateral CP (Figure 3).

There was an increment of MV at MCA ipsilateral to the CP comparing the time before to 3 months after CP in TBI, but not in non TBI patients (7.57 ± 11.02 vs -1.01 ± 14.78 ; $p= 0.035$).

Optic nerve sheath diameter – ONSD

There was an initial asymmetry regarding ONSD measurement before CP in both TBI and non TBI patients. ONSD measurement was initially larger ipsilateral CP than contralateral in TBI (5.76 ± 0.60 vs. 5.36 ± 0.63 mm; $p= 0.001$) as well as in non TBI patients (5.88 ± 0.69 vs. 5.43 ± 0.43 mm; $p= 0.032$). ONSD measurement, ipsilateral CP, decreased from the time before CP to 3 days after CP (5.76 ± 0.6 vs. 5.38 ± 0.77 ; $p= 0.05$) and also to 90 days after CP (5.76 ± 0.6 vs. 5.37 ± 0.57 ; $p= 0.03$) only at TBI group (Figure 4). There was no significant differences in contralateral side in ONSD measurement before CP, 3 days after, and 90 days after CP in both TBI, and non TBI group (Figures 5 and 6).

Discussion

This is a prospective study of patients of different etiologies for DC submitted to CP. In our cohort TBI patients were younger than non TBI patients, moreover there was more male sex in TBI group. These differences are characteristic of TBI patients (7). The other baseline data were similar between TBI and non TBI.

The neurological improvement after CP, even cognition as functionality, is much more commonly cited in TBI patients (8-10). One reason may be that most studies in this area are performed in TBI patients. Even though some studies in non TBI patients also have demonstrated neurological improvement after CP (11, 12). Our study corroborates these previous findings about neurological benefits in both TBI and non TBI patients.

Regarding cerebral hemodynamics, we found an initial asymmetry. Before CP, CBF was lower ipsilateral CP than contralateral both in TBI and non TBI patients. This initial asymmetry corroborates the impact of cranial defect over uncovered brain, determining a low CBF ipsilateral CP, previously reported in different pathologies (13-15). This low CBF before CP has already been described even with other methods of CBF evaluation different of TCD (2, 16). After CP, we found an increase of CBF ipsilateral CP only in TBI patients. Comparing CBF evaluation before CP, in 3 days and 90 days after, the initial CBF asymmetry persist longer after CP in non TBI patients. However this asymmetry disappear in TBI patients as soon as 3 days after CP, as after 90 days of CP. Probably the CBF improvement in TBI patients is long-lasting. Kuo *et al.*, in a study with TCD, couldn't observe CBF improvement ipsilateral CP even in TBI as in non TBI patients, maybe because of the reduced number of patients included (17). However, Ergodan et al., in a study of TCD evaluation in only TBI patients, also observed an increment of CBF ipsilateral CP (14). More studies are needed considering CBF evaluation comparing TBI versus other etiologies for DC to reinforce our findings (6), but it seems that CBF improvement after CP is more evident in TBI patients.

We also complemented our evaluation with ONSD measurement, as a non-invasive method to assess intracranial pressure (18, 19), in order to investigate a possible pressure effect over uncovered brain, as previously described (20). In situations of intracranial hypertension there is an enlargement of ONSD (21, 22). As with CBF, we also observed an initial asymmetry in ONSD measurement. Before CP, both in TBI as in non TBI patients, the ONSD was larger ipsilateral CP side than contralateral. However, the ONSD measurement decreased consistently and long-lasting after CP only in TBI patients. The ONSD evaluation in patients submitted to CP was first reported in a small study of only 5 patients, but demonstrated a tendency of diameter reduction after CP (23). It is still an initial method evaluation in this area, but considering we cannot use an invasive catheter for those patients evaluations, it would be a good alternative in other to elucidate a possible external pressure over uncovered brain of DC skull defect.

We recognize some limitations of our study. We must take into account that CP was performed in a late moment after DC, maybe results about neurological recovery could be different in a short period between DC and CP. Also, due to logistic and financial constraints we couldn't apply specialized and complex advanced neurological evaluation. Our non TBI patients present a mix of different etiologies that may have their particular differences concerning the parameters evaluated.

Conclusions

After CP there is an improvement of functional outcome as well as cognitive function both in TBI and no TBI patients. However CP seems to benefice more TBI than non TBI patients regarding CBF increment and ONSD decrease.

References

1. Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Fridman H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. *Acta Neurochirurgica*. 1984;70(1-2):21-30.
2. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg*. 2000;93(1):53-61.
3. Lazaridis C, Czosnyka M. Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):478-84.
4. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(3):240-8.
5. Parichay PJ, Khanapure K, Joshi KC, Aniruddha TJ, Sandhya M, Hegde AS. Clinical and radiological assessment of cerebral hemodynamics after cranioplasty for decompressive craniectomy - A Clinical study. *J Clin Neurosci*. 2017;42:97-101.
6. Halani SH, Chu JK, Malcolm JG, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, et al. Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2017;81(2):204-16.
7. Bonow RH, Barber J, Temkin NR, Videtta W, Rondina C, Petroni G, et al. The Outcome of Severe Traumatic Brain Injury in Latin America. *World Neurosurg*. 2018;111:e82-e90.
8. Chibbaro S, Di Rocco F, Mirone G, Fricia M, Makiese O, Di Emidio P, et al. Decompressive craniectomy and early cranioplasty for the management of severe head injury: a prospective multicenter study on 147 patients. *World Neurosurg*. 2011;75(3-4):558-62.
9. Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trincherà A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci*. 2017;127(8):688-93.
10. Jasey N, Ward I, Lequerica A, Chiaravalloti ND. The therapeutic value of cranioplasty in individuals with brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(3):318-24.
11. Kim BW, Kim TU, Hyun JK. Effects of Early Cranioplasty on the Restoration of Cognitive and Functional Impairments. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(3):354-61.
12. Posti JP, Yli-Olli M, Heiskanen L, Aitasalo KMJ, Rinne J, Vuorinen V, et al. Cranioplasty After Severe Traumatic Brain Injury: Effects of Trauma and Patient Recovery on Cranioplasty Outcome. *Front Neurol*. 2018;9:223.
13. Yoshida K, Furuse M, Izawa A, Iizima N, Kuchiwaki H, Inao S. Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P

magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;61(2):166-71.

14. Ergodan E, Düz B, Kocaoglu M, Izci Y, Sirin S, Timurkaynak E. The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics: Evaluation with transcranial doppler sonography. *Neurology India*. 2003;51(4):479-81.

15. Song J, Liu M, Mo X, Du H, Huang H, Xu GZ. Beneficial impact of early cranioplasty in patients with decompressive craniectomy: evidence from transcranial Doppler ultrasonography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(1):193-8.

16. Paredes I, Castano AM, Cepeda S, Alen JA, Salvador E, Millan JM, et al. The Effect of Cranioplasty on Cerebral Hemodynamics as Measured by Perfusion Computed Tomography and Doppler Ultrasonography. *J Neurotrauma*. 2016;33(17):1586-97.

17. Kuo JR, Wang CC, Chio CC, Cheng TJ. Neurological improvement after cranioplasty - analysis by transcranial doppler ultrasonography. *J Clin Neurosci*. 2004;11(5):486-9.

18. Robba C, Bacigaluppi S, Cardim D, Donnelly J, Bertuccio A, Czosnyka M. Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134(1):4-21.

19. Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Rasulo F, et al. Non-invasive Intracranial Pressure Assessment in Brain Injured Patients Using Ultrasound-Based Methods. *Acta Neurochir Suppl*. 2018;126:69-73.

20. Ashayeri K, E MJ, Huang J, Brem H, C RG. Syndrome of the Trepined: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2016;79(4):525-34.

21. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J*. 2009;26(9):630-4.

22. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):506-15.

23. Araujo Junior AS, Arlant PA, Salvestrini A, Jr., Altieri CE, Santos JG, Pinto LF, et al. Asymmetric optic nerve sheath diameter as an outcome factor following cranioplasty in patients harboring the 'syndrome of the trephined'. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(12):963-6.

Figure 1 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery ipsilateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty in the groups of patients with traumatic brain injury and non traumatic brain injury

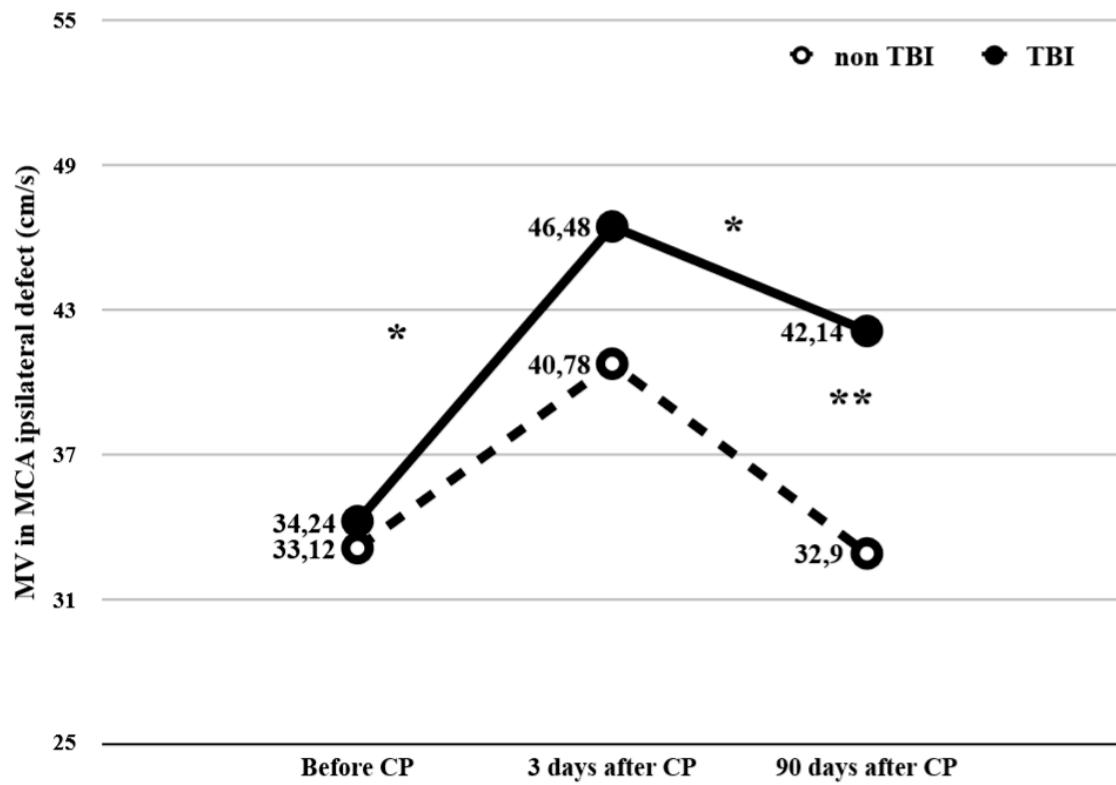


Figure 2 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery of traumatic brain injury patients ipsi and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty

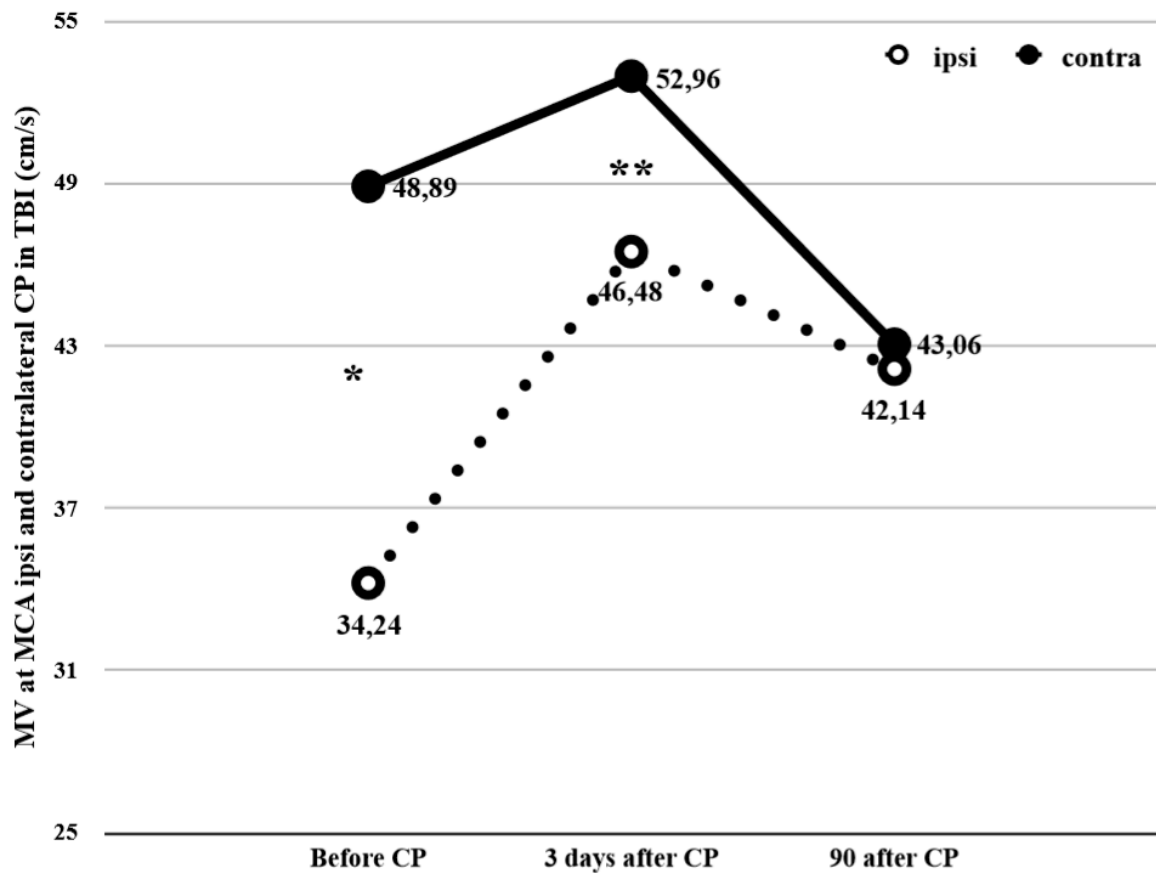


Figure 3 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery of non traumatic brain injury patients ipsi and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty

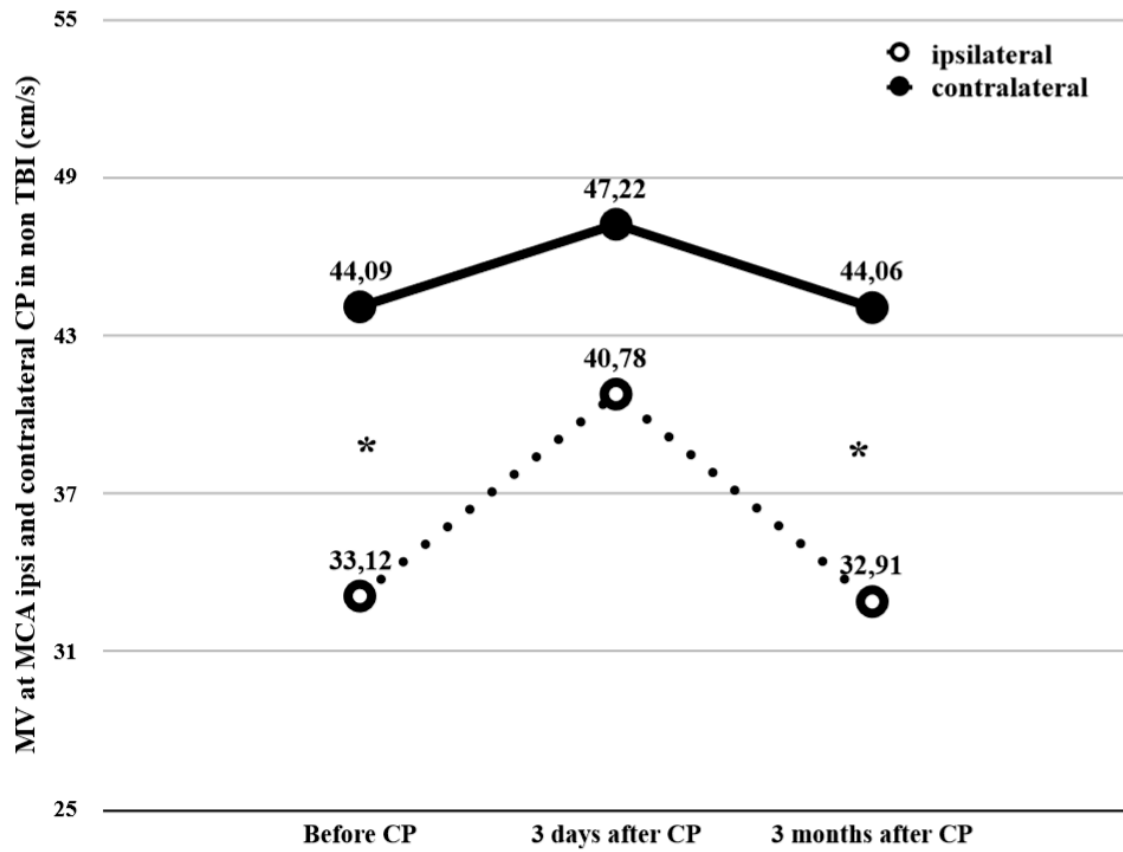


Figure 4 - Mean optic nerve sheath diameter measurement ipsilateral cranioplasty, 3 days after and 3 months after cranioplasty in traumatic brain injury and non traumatic brain injury patients.

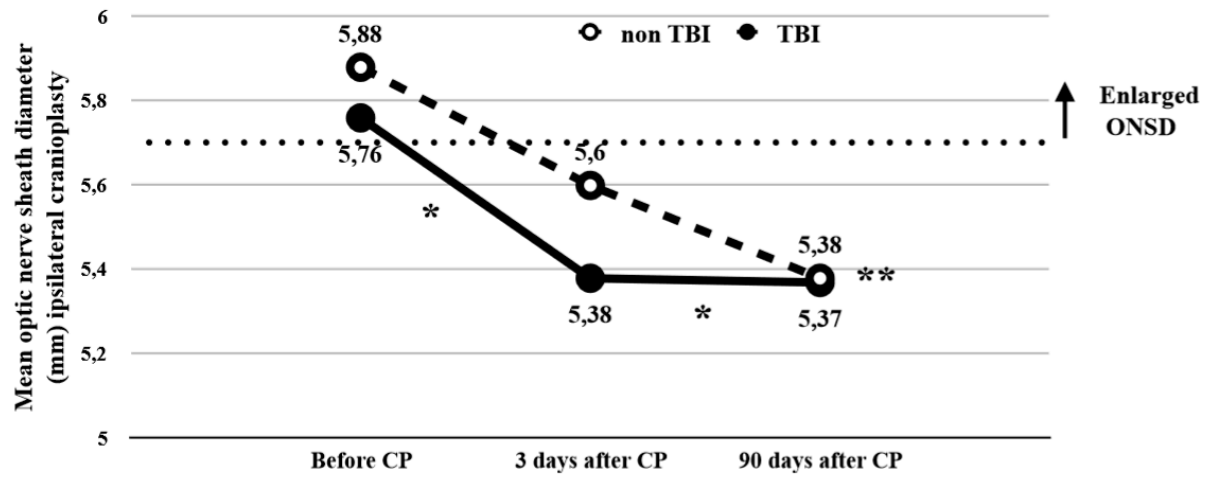


Figure 5 - Mean optic nerve sheath diameter in traumatic brain injury patients ipsilateral and contralateral before, 3 days after and 90 days after cranioplasty.

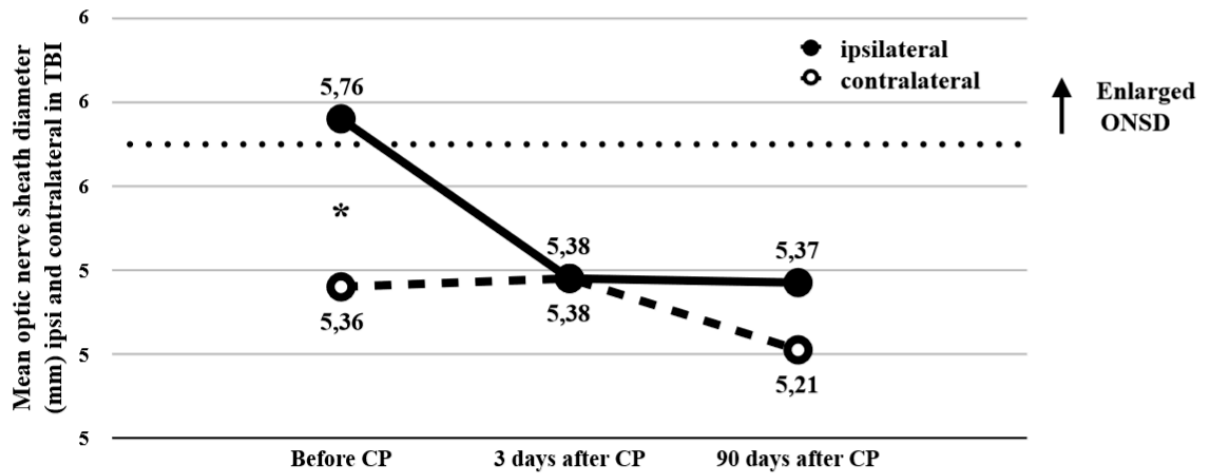


Figure 6 - Mean optic nerve sheath diameter in non traumatic brain injury patients ipsilateral and contralateral cranioplasty before, 3 days after and 90 days after cranioplasty.

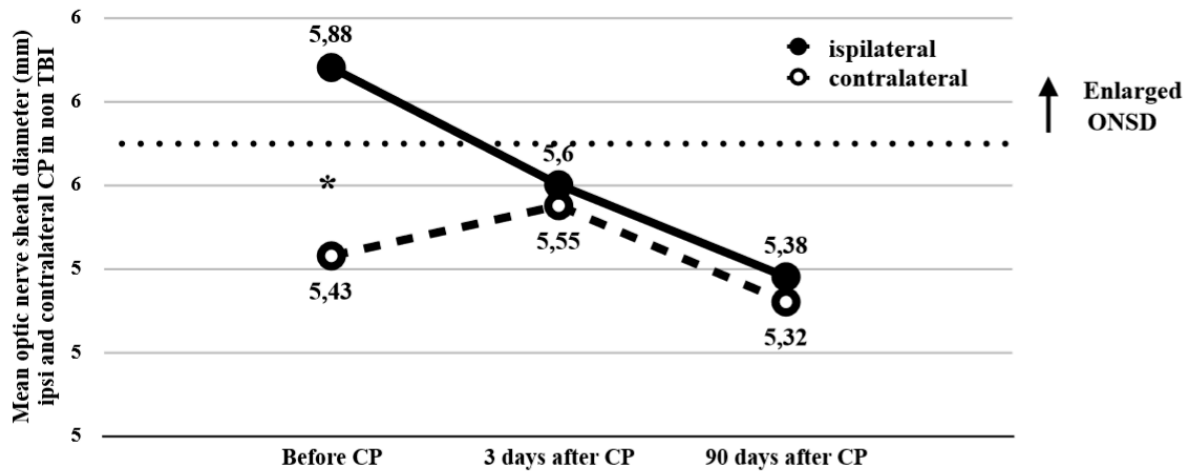


Table 1 - Baseline characteristics in traumatic brain injury and non traumatic brain injury patients submitted to cranioplasty

	Mean \pm SD / Number of patients (%)			<i>P</i> value
	General	TBI	Non TBI	
Number of patients (%)	51 (100%)	37 (73%)	14 (27%)	
Reasons for DC				
- TBI		37 (72%)		
- SAH			5 (10%)	
- ICH			4 (8%)	
- Stroke			3 (6%)	
- Tumor			2 (4%)	
Age, years (mean \pm SD)	33.4 \pm 12.2	28.86 \pm 9.71	45.64 \pm 9.55	0,0001
Male - number (%)	33 (66.6%)	31 (83.7%)	6 (42.8%)	0,011
Average months between DC - CP (SD)	13.3 \pm 16.07	16.84 \pm 16.56	18.31 \pm 15.23	0,774
DC place				0,465
- Right DC - number (%)	21 (40%)	14 (37.83%)	7 (50%)	
- Left DC - number (%)	27 (54%)	20 (54.05%)	7 (50%)	
- Bifrontal DC - number (%)	3 (6%)	3 (8.10%)		
Skin flap at skull defect				0,586
- Sunken - number (%)	8 (15.6%)	7 (18.91%)	1 (7%)	
- Bulging - number (%)	13 (25.5%)	9 (24.32%)	4 (28.57%)	
- Flattened - number (%)	30 (58.9%)	21 (56.75%)	9 (64.28%)	
mRS before CP (mean \pm SD)	2.16 \pm 1.50	1.86 \pm 1.53	2.45 \pm 1.75	0,299
MMSE before CP (mean \pm SD)	18.87 \pm 9.64	22.90 \pm 8.37	25.40 \pm 6.29	0,394
BI before CP (mean \pm SD)	79.32 \pm 30.14	84.62 \pm 27.85	66.82 \pm 32.96	0,101
ONSD ipsilateral defect before CP (mm)	5.82 \pm 0.64	5.75 \pm 0.6	5.88 \pm 0.69	0,528
MV at MCA ipsilateral defect before CP (cm/s)	33.68 \pm 13.06	34.24 \pm 11.02	33.12 \pm 11.87	0,752

Table 2 - Global neurological assessment

	TBI			Non TBI		
	Before CP	90 days after CP	<i>P</i> value	Before CP	90 days after CP	<i>P</i> value
MMSE - mean \pm SD	19.31 \pm 9.65	20.13 \pm 8.84	0,028	17.6 \pm 10.01	18.63 \pm 10.32	0,002
BI - mean \pm SD	84.61 \pm 27.85	83.57 \pm 27.14	0,416	66.81 \pm 32.96	93.88 \pm 14.95	0,015
mRS - mean \pm SD	2 \pm 1.43	1.59 \pm 1.38	0,005	2.61 \pm 1.66	2.07 \pm 1.38	0,048

12 ARTIGO 4

A comparative study on the effect of early versus late cranioplasty in cognitive function and cerebral blood flow.

Carla B. Rynkowski, M.D.^{1,2}

Chiara Robba, M.D., Ph.D.³

Ricardo Vigolo de Oliveira, Ph.D.⁴

Rodrigo Fabretti,⁴

Thais Malickovski Rodrigues,⁵

Angelos G. Koliass, M.D., Ph.D.^{6,7}

Guilherme Finger, M.D.⁸

Marek Czosnyka, Ph.D.⁶

Marino Muxfeldt Bianchin, M.D., Ph.D.^{1,9}

¹Graduate Program in Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

²Hospital Cristo Redentor –Adult Critical Care Unit, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Anaesthesia and Intensive Care, San Martino Policlinico Hospital, IRCCS for Oncology, Genova, Italy.

⁴Hospital Cristo Redentor –Psychology Department – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁵Graduate Program in Medical School. Universidade Luterana do Brasil, Brazil.

⁶Neurosurgical Division, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

⁷NIHR Global Health Research Group on Neurotrauma, University of Cambridge, Cambridge, UK

⁸Hospital Cristo Redentor – Department of Neurosurgery, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

⁹Hospital de Clínicas de Porto Alegre – B.R.A.I.N - Division of Neurology, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Carla B. Rynkowski, M.D.

Hospital Cristo Redentor

Address: Rua Domingos Rubbo, 20
Porto Alegre - RS, Brazil - CEP: 91040-000
carlarynkowski@gmail.com

Abstract

Background: Cranioplasty (CP) after decompressive craniectomy (DC) is associated with improvement of cerebral blood flow (CBF) and neurological status. It remains unclear if the magnitude of benefits are different when early CP is compared with late CP.

Objective: To study the differences between early and late CP regarding CBF and neurological status.

Methods: It is a prospective study of 51 patients undergoing CP for DC between January 2015 and April 2018. Cerebral hemodynamic was assessed using non-invasive ultrasound based methods [transcranial Doppler (TCD) as surrogate of cerebral blood flow and optic nerve sheath diameter (ONSD) sonography measurement as estimator of intracranial pressure]. Neurological performance was investigated by Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r), Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS). Evaluations were performed prior CP, in 3 days and in 90 days after CP.

Results: The cohort was constituted of 66% (33/51) of young man (mean age 33.4 ± 12.2 yo), victims of trauma brain injury (74%). Regarding cognition assessment, there was increment of ACE-r from the time before CP to 3 days (51 ± 28.94 vs. 53.1 ± 30.39 points; $p = 0.016$) and to 90 days (51 ± 28.94 vs. 58.10 ± 30.43 points; $p = 0.0001$) after CP in the late CP group. Also MMSE increased from the time before CP to 90 days after CP in the late CP group (18.54 ± 1.51 vs. 20.34 ± 1.50 ; $p = 0.003$). Regarding functional recovery, there was also BI (79.84 ± 4.66 vs. 85.62 ± 4.10 ; $p = 0.028$) and mRS (2.07 ± 0.22 vs. 1.74 ± 0.20 ; $p = 0.015$) increment from the time before CP to 90 days after CP in the late CP group. Related to CBF, the mean velocity (MV) at middle cerebral artery was lower ipsilateral than contralateral CP both in the early (38.80 ± 2.7 vs. 58.14 ± 5.35 cm/s; $p = 0.0001$) and late CP group (32.89 ± 1.73 vs. 45.31 ± 2.13 cm/s; $p = 0.001$). Ipsilateral CP, in the group of late CP, the MV increased from the time before to 3 days after CP (32.89 ± 1.73 vs 43.16 ± 2.27 cm/s; $p = 0.0001$) and to 90 days after CP (32.89 ± 1.73 vs 38.73 ± 1.76 cm/s; $p = 0.009$). Before CP, ONSD ipsilateral CP was larger than contralateral in the early (5.90 ± 0.19 vs 5.37 ± 0.11 mm; $p = 0.05$) and late CP group (5.76 ± 0.09 vs 5.38 ± 0.09 mm; $p = 0.001$). ONSD, ipsilateral CP, decreased from the time before to 3 days after CP in both early (5.90 ± 0.19 vs 5.30 ± 0.12 mm; $p = 0.009$) and late group (5.76 ± 0.09 vs 5.43 ± 0.13 mm; $p = 0.007$), and also from the time before to 90

days after CP in early (5.90 ± 0.19 vs 5.34 ± 0.17 mm; $p= 0.01$) and late group (5.76 ± 0.09 vs 5.36 ± 0.09 mm; $p= 0.003$).

Conclusion: The CP improves both neurological status and cerebral hemodynamics. Even early as late CP demonstrate benefice after CP.

Keywords: Cranioplasty; cerebral hemodynamic; transcranial Doppler; optic nerve sheath diameter; cognition; functional recovery;

Introduction

The cranioplasty (CP) after decompressive craniectomy (DC) can improve cerebral blood flow (CBF), cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics and cerebral metabolism (1-5), and it is associated with improvement in neurological functions. There is a tendency of better results favoring early CP. However some studies also report benefice of late CP. Actually, there is still an uncertainty if both CBF and neurological status would improve at same way in patients submitted to early and late CP. The aim of this study is to evaluate if is there any difference concerning CBF and neurological recovery between patients submitted to early and late CP.

Methods

It is an observational cohort study of patients submitted to CP at the same Neurosurgery tertiary hospital. It was approved by local Research Ethics Committee and a formal consent was applied to all participants. From January 2015 to April 2018, were selected patients: (a) adult (≥ 18 years), (b) post large decompressive craniectomy [a cranial defect area $> 125 \text{ cm}^2$ - calculated by CT(computed tomography) on a GE workstation with Advantage Workstation software 4.4]. It was excluded patients: (a) not assigning the formal consent; (b) with small or moderate cranial defect; (c) that needed to remove the cranial prothesis (infection, rejection) before completing the study (d) with proximal cervical vascular lesion that could compromise intracranial vascular evaluation; (e) with ocular lesion preventing ocular ultrasound exam. For analyses patients were classified as early CP if interval between DC and CP was equal or shorter than 6 months and late CP if this interval was longer than 6 months.

The primary outcome was the cognitive status assessed by the Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r), evaluated before, within 3 days and 90 days after CP. The secondary outcomes were: (a) the Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS) evaluated before and 90 days after CP; (b) the CBF velocity evaluated by transcranial Doppler (TCD) before, in 3 days and in 90 days after CP; (c) the optic nerve sheath diameter (ONSD) measurement assessed by ultrasonography before, in 3 days and in 90 days after CP.

Global neurological assessment

The neuropsychological evaluations were carried out by the same trained team of psychologist. The ACE-r was applied in three moments: 24h before, 3 days and 90 days after CP and checked with a Brazilian version previously adapted and tested in cognitive compromise (6, 7).

The MMSE, BI and mRS, as broader scales, were checked 24h before CP and 90 days after CP. It was verified if the patient was participating on rehabilitation program during the time of the study, because it could influence the results of functional evaluation.

Cerebral hemodynamic evaluation

Transcranial Doppler (TCD) sonography and ocular ultrasound (OU) exams were performed at patient's bedside in an environment without visual stimuli or noise. Both exams were performed by a single operator (CBR) in order to minimize interobserver variation. The patient was in a supine position at 0° to the horizontal, relaxed and breathing normally. Both TCD and OU were performed in 3 moments: 24h before, 3 days postoperative and 3 months after CP. All evaluation were performed ipsilateral and contralateral cranial defect side. For patients undergoing bifrontal DC, the side of lower mean velocity at middle cerebral artery on TCD evaluation was considered the "defect side". The hematocrit was checked before each time of those exams, because it could interfere at CBF velocity.

- Transcranial Doppler sonography

The CBF velocity was evaluated on a 2mHz probe of Digi-Lite™ equipment (Rimed®, Israel). The middle cerebral artery (MCA) was insonated through the temporal window at a depth of 45-60 mm, as standard technique (8). It was measured the mean blood flow velocity (MV) of MCA both ipsilateral and contralateral CP side.

- Ocular ultrasonography

The optic nerve sheath diameter (ONSD) was evaluated on a 7,5 mHz linear probe of Vivid ultrasound equipment (General Electric®, USA). For the measure of ONSD it was respected the standard technique previously described(9). Both eyes were evaluated. For the

value of each eye it was considered the medium of three measurements with a difference less than 10% in between(10).

Surgical procedures

All DC and CP were executed at the same hospital of the study. The time frame to CP being realized was according to the hospital possibilities to meet the demands. CP were performed by the same specialized neurosurgery team, according to standard technique. It was manually shaped with implant constructed from methylmethacrylate cement in every case. All patients received a single intravenous dose of an antibiotic agent and had a wound drain up to 48h of the procedure.

Statistical analysis

For data analysis it was used SPSS statistical software (version 16.0). Data were presented as mean and median \pm standard deviation (SD) and 95% confidence interval. Student's t test was used when variables showed normal distribution and Mann-Whitney U Test if variables showed non normal distribution. Chi-square Test or Fisher's exact test were used for categorical variables. For statistical analysis, the mRS was dichotomized into favorable (mRS = 0 – 3) and unfavorable outcome (mRS = 4 – 5). To test the correlation between the variables it was used Pearson Correlation Test. For multiple comparisons, it was used Generalized Estimating Equations with Bonferroni's correction. The analysis results were considered statistically significant for p values ≤ 0.05 .

Results

From 117 cranioplasties performed during the period of the study, 51 patients were included. They were excluded because: (a) moderate or small size of the cranioplasty (defect area $< 124 \text{ cm}^2$), (b) younger than 18 years-old (c) cervical vascular compromise (d) necessity to remove the cranial implant before 3 months following CP. Of all cohort the mean age was 33.4 ± 12.2 years-old and mostly of them were man (66%). The reasons for DC were TBI in 73% (37/51), subarachnoid hemorrhage (SAH) in 10% (5/51), intracerebral hemorrhage in 8% (4/51), stroke in 6% (3/51) and not infiltrating tumor in 4% (2/51). The average days between DC and CP was 93.2 ± 32.08 in the early CP group and $608.36 \pm$

485.39 in the late CP group. Except the MV at MCA ipsilateral CP that was higher in the early CP group than late one (48.87 ± 3.5 vs. 39.10 ± 1.62 cm/s; $p= 0.045$), there was no difference concerning others baseline characteristics of patients submitted divided in early and late CP.

Primary outcome

Addenbrooke's Cognitive Examination - revised (ACE-r)

There was increment of ACE-r from the time before CP to 3 days (51 ± 28.94 vs. 53.1 ± 30.39 points; $p= 0.016$) and to 90 days (51 ± 28.94 vs. 58.10 ± 30.43 points; $p= 0.0001$) after CP in the late CP group. We didn't observe any difference comparing the 3 moments of evaluation in the group of early CP. Analyzing each moment of evaluation before and after CP, there was no difference in between the groups of early and late CP.

Secondary outcomes

Mini-Mental State Examination (MMSE), Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS)

MMSE increased from the time before to 90 days after CP in the late CP group (18.54 ± 1.51 vs. 20.34 ± 1.50 ; $p = 0.003$), with no difference at early CP group.

Even BI (79.84 ± 4.66 vs. 85.62 ± 4.10 ; $p = 0.028$) as mRS (2.07 ± 0.22 vs. 1.74 ± 0.20 ; $p = 0.015$) increased from the time before to 90 days after CP in the late CP group. mRS also increased in early CP group (2.45 ± 0.47 vs. 1.67 ± 0.54 ; $p = 0.0001$)

Cerebral blood flow velocities - TCD

Before CP, the mean velocity (MV) at middle cerebral artery was lower ipsilateral than contralateral CP side, both in the early (38.80 ± 2.7 vs. 58.14 ± 5.35 cm/s; $p= 0.0001$) and in the late groups (32.89 ± 1.73 vs. 45.31 ± 2.13 cm/s ; $p= 0.001$) (Table 3). In the group of late CP, the MV ipsilateral to the CP increased when results obtained pre- CP where compared with results obtained 3 days after CP (32.89 ± 1.73 vs 43.16 ± 2.27 cm/s; $p= 0.0001$) and to 90 days after CP (32.89 ± 1.73 vs 38.73 ± 1.76 cm/s; $p = 0.009$).

Optic nerve sheath diameter - ONSD

Before CP, ONSD was larger ipsilateral than contralateral CP side both in the early (5.90 ± 0.19 vs 5.37 ± 0.11 mm; $p = 0.05$) and in the late (5.76 ± 0.09 vs 5.38 ± 0.09 mm; $p = 0.001$) CP group (Table 4). The ONSD measurement of early CP group, ipsilateral CP, decreased from the time before to 3 days (5.90 ± 0.19 vs 5.30 ± 0.12 mm; $p = 0.009$) and also to 90 days after CP (5.90 ± 0.19 vs 5.34 ± 0.17 mm; $p = 0.01$). The same occurred in the late CP group (5.76 ± 0.09 vs 5.38 ± 0.09 mm; $p = 0.001$ and 5.76 ± 0.09 vs 5.36 ± 0.09 mm; $p = 0.003$, respectively). The side contralateral CP showed no difference concerning ONSD measurement comparing the moment before CP, 3 days after and 90 days after CP in both early and late CP group.

Discussion

We observed functional improvement both in early and late CP groups. On the other hand, studies have showed better results considering functionality for early CP (11-13). However, surprisingly, we observed cognitive improvement in late CP group but not in early CP group. In this late CP group, the cognitive improvement occurred as soon as 3 days after CP. The cognitive improvement in the late CP group occurred in both resumed and more detailed cognitive scale. Corallo *et al.*, that also considered 6 months as the interval between DC and CP limit to classify an early and late CP, observed that cognition improvement was the same in both early and late CP (14). Songara *et al.*, verified better results in cognition evaluation of CP performed until 3 months after CP. Cola *et al.*, in a recent systematic review about it, concluded that cognition improvement was higher in the early CP group (15). Maybe, if we could determine an earlier time than 6 months to perform CP, our results could be different. Nonetheless we must consider that observing cognitive improvement, even in the late CP group, reinforces the CP role in neurological rehabilitation, besides neuroplasticity more than one year after initial brain injury.

Concerning CBF, we observed an initial asymmetry with lower MV at MCA ipsilateral CP than contralateral before CP both in the early and in the late CP group. The MV at MCA ipsilateral CP in the late CP group is even lower than normal values considering a closed skull. In the late CP group, we verified the CBF increment, ipsilateral CP, as soon as 3 days after CP that persisted 90 days after CP. There is only one study comparing clinical

and CBF in early and late CP, that verified better results for early CP. Again, it seems that finding CBF improvement in late CP group highlights the importance of CP.

The finding of an enlarged ONSD ipsilateral CP, before CP, in both early and late CP groups, add information about a possible mechanism of pressure influence over uncovered brain that would determine intracranial hypertension. The ONSD is an indirect surrogate that verify intracranial hypertension when the measurement is enlarged. Besides, we showed an immediate and persistent reduction of this diameter in both groups, reinforcing the CP hole changing cerebral hemodynamics (16). There is only one small study that considered ONSD evaluation in patients submitted do CP (17).

Mostly of the studies comparing early and late CP appraise neurological function. Few studies compare CBF in both early and late CP. There is a tendency favoring better results in early CP, also considering other parameters like complications (11, 12, 15, 18-21). However, Malcom et. al (22), in a recently one, alert that CP brings global improvement, independently of the time, in agreement with our data. From our knowledge, this is the first time the same study evaluate neurological status as well as cerebral hemodynamics comparing early and late CP even before as two different moments after CP.

The strengths of our study are that all evaluations were performed prospectively respecting the same methodology, with cerebral hemodynamic assessment and neurologic evaluation at the same time. Besides, we included different etiologies for DC, not only TBI as mostly of the studies.

We recognize some limitations of our study. We couldn't perform a complex and larger neuropsychological appraisal of those patients. We also couldn't determine an earlier interval between DC and CP, because the study depended on hospital demands for CP.

Conclusions

Our study emphasizes the importance of CP improving cerebral hemodynamics and neurological function independently of the time it is performed. Even the late CP can favorably modify neurological status as well as cerebral hemodynamics. The reduction of previous enlarged ONSD after CP is in line with the theory about pressure effect over uncovered brain that normalizes after covering the skull.

References

1. Fodstad H, Love JA, Ekstedt J, Fridman H, Liliequist B. Effect of cranioplasty on cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with the syndrome of the trephined. *Acta Neurochirurgica*. 1984;70(1-2):21-30.
2. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg*. 2000;93(1):53-61.
3. Lazaridis C, Czosnyka M. Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):478-84.
4. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(3):240-8.
5. Parichay PJ, Khanapure K, Joshi KC, Aniruddha TJ, Sandhya M, Hegde AS. Clinical and radiological assessment of cerebral hemodynamics after cranioplasty for decompressive craniectomy - A Clinical study. *J Clin Neurosci*. 2017;42:97-101.
6. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-6.
7. Carvalho VA, Barbosa MT, Caramelli P. Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2010;23(1):8-13.
8. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz WJ, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I--test performance. *J Neuroimaging*. 2007;17(1):11-8.
9. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1059-68.
10. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1704-11.
11. Kim BW, Kim TU, Hyun JK. Effects of Early Cranioplasty on the Restoration of Cognitive and Functional Impairments. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(3):354-61.
12. Nasi D, Dobran M, Di Rienzo A, di Somma L, Gladi M, Moriconi E, et al. Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: The Role of Cranioplasty and Hydrocephalus on Outcome. *World Neurosurgery*. 2018;116:e543-e9.

13. Yang NR, Song J, Yoon KW, Seo EK. How Early Can We Perform Cranioplasty for Traumatic Brain injury After Decompressive Craniectomy? A Retrospective Multicenter Study. *World Neurosurg.* 2018;110:e160-e7.
14. Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Marra A, De Luca R, Trinchera A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci.* 2017;127(8):688-93.
15. De Cola MC, Corallo F, Pria D, Lo Buono V, Calabro RS. Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. *Brain Behav.* 2018:e1106.
16. Halani SH, Chu JK, Malcolm JG, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, et al. Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery.* 2017;81(2):204-16.
17. Araujo Junior AS, Arlant PA, Salvestrini A, Jr., Altieri CE, Santos JG, Pinto LF, et al. Asymmetric optic nerve sheath diameter as an outcome factor following cranioplasty in patients harboring the 'syndrome of the trephined'. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(12):963-6.
18. Morgalla MH, Will BE, Roser F, Tatagiba M. Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J Neurosurg.* 2008;109(4):685-90.
19. Tasiou A, Vagkopoulos K, Georgiadis I, Brotis AG, Gatos H, Fountas KN. Cranioplasty optimal timing in cases of decompressive craniectomy after severe head injury: a systematic literature review. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2014;1(4):107-11.
20. Quah BL, Low HL, Wilson MH, Bimpis A, Nga VDW, Lwin S, et al. Is There An Optimal Time for Performing Cranioplasties? Results from a Prospective Multinational Study. *World Neurosurg.* 2016;94:13-7.
21. Songara A, Gupta R, Jain N, Rege S, Masand R. Early Cranioplasty in Patients With Posttraumatic Decompressive Craniectomy and Its Correlation with Changes in Cerebral Perfusion Parameters and Neurocognitive Outcome. *World Neurosurg.* 2016;94:303-8.
22. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Chokshi F, Grossberg JA, Pradilla G, et al. Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 2018;82(3):278-88.

Figure 1 - Mean Addenbrooke's cognitive scale-revised before, 3 days and 90 days after cranioplasty in the group of early and late cranioplasty.

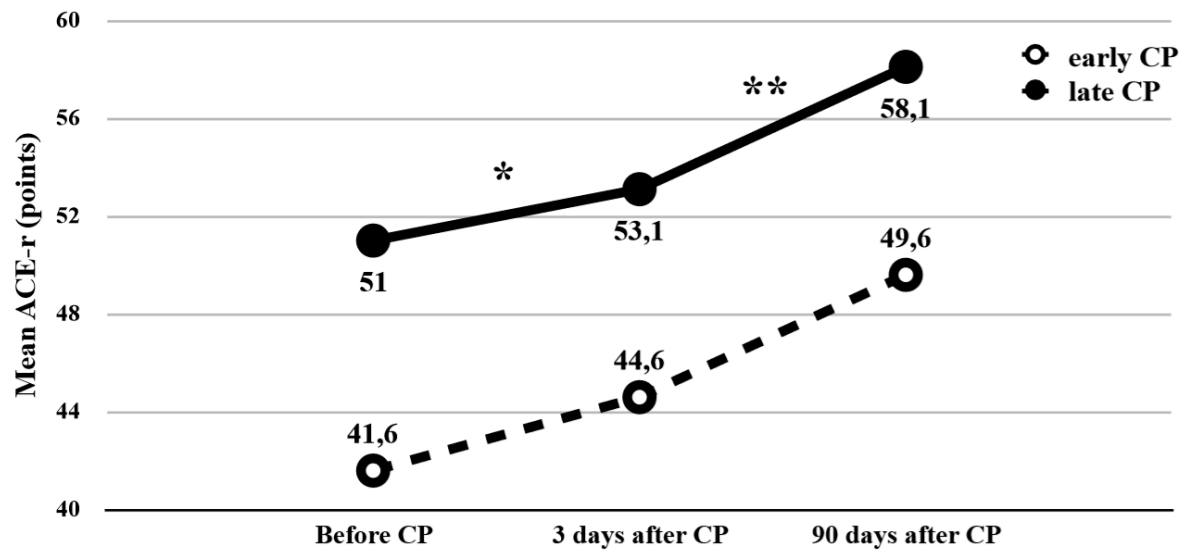


Table 1 - Baseline characteristics in patients submitted to early and late cranioplasty

	Mean \pm SD / Number of patients (%)			P value
	General	Early	Late	
Number of patients (%)	51 (100)	9 (18)	42 (82)	
Reasons for DC				0,45
- TBI	37 (72)	7	30	
- SAH	5 (10)	2	3	
- ICH	4 (8)	0	4	
- Stroke	3 (6)	0	3	
- Tumor	2 (4)	0	2	
Age, years (mean \pm SD)	33.4 \pm 12.2	32.78 \pm 14.41	33.62 \pm 11.86	0,853
Male - number (%)	33 (66.6)	6 (66.7)	31(73.8)	0,692
Average days between DC - CP (SD)	399 \pm 480	93.2 \pm 32.08	608.36 \pm 485.39	
DC place				0,669
- Right DC - number (%)	21 (40)	4 (44.4)	17 (40.4)	
- Left DC - number (%)	27 (54)	5 (55.6)	22 (52.4)	
- Bifrontal DC - number (%)	3(6)	0	3 (7.2)	
Skin flap at skull defect				0,522
- Sunken - number (%)	8 (15.6)	2 (22.2)	6 (14.3)	
- Bulging - number (%)	13 (25.5)	1 (11.1)	12 (28.6)	
- Flattened - number (%)	30 (58.9)	6 (66.7)	24 (57.1)	
ACE-r before CP (mean \pm SD)	48.47 \pm 4.94	35.17 \pm 33.37	51.97 \pm 28	0,287
mRS before CP (mean \pm SD)	2.16 \pm 1.50	2.63 \pm 1.5	2.07 \pm 1.5	0,345
MMSE before CP (mean \pm SD)	18.87 \pm 9.64	20.5 \pm 10.78	24.09 \pm 7.32	0,464
BI before CP (mean \pm SD)	79.32 \pm 30.14	71 \pm 44.21	80.63 \pm 28.10	0,659
ONSD ipsilateral before CP (mm)	5.82 \pm 0.64	5.75 \pm 0.6	5.88 \pm 0.69	0,528
MV at MCA ipsilateral before CP (cm/s)	33.68 \pm 13.06	48.87 \pm 3.5	39.10 \pm 1.62	0,045

Table 2 - Global neurological assessment

	Early CP			Late CP		
	Before CP	90 days after CP	<i>P</i> value	Before CP	90 days after CP	<i>P</i> value
MMSE - mean \pm SD	20.66 \pm 3.53	22.06 \pm 3.38	0,468	18.54 \pm 1.51	20.34 \pm 1.50	0,003
BI - mean \pm SD	79.73 \pm 12.25	79.07 \pm 12.05	0,608	79.84 \pm 4.66	85.62 \pm 4.10	0,028
mRS - mean \pm SD	2.45 \pm 0.47	1.67 \pm 0.54	0.0001	2.07 \pm 0.22	1.74 \pm 0.20	0,015

Table 3 - Mean blood flow velocity in middle cerebral artery before, 3 days and 90 days after cranioplasty, ipsilateral and contralateral cranioplasty in the group of early and late cranioplasty.

		MV before CP	MV 3 days after CP	MV 90 days after CP	Before - 3 days after CP <i>P</i> value	Before - 90 days after CP <i>P</i> value	3 days - 90 days after CP <i>P</i> value
Early CP	Ipsi	38.80±2.7	50.68 ±4.9	43.30 ±2.83	0.125	1	0.028
	Contra	58.14±5.35	56.71 ±5.02	50.17 ±3.92	1	0.356	0.135
Late CP	Ipsi	32.89 ±1.73	43.16 ±2.27	38.73 ±1.76	0.0001	0.009	0.109
	Contra	45.31 ±2.13	49.74 ±2.62	41.46 ±2.32	0.509	0.627	0.006

Table 4 - Mean optic nerve sheath diameter (ONSD) measurement ipsilateral and contralateral CP before, 3 days and 90 days after cranioplasty in the group of patients of early and late cranioplasty.

		ONSD before CP	ONSD 3 days after CP	ONSD 90 days after CP	Before - 3 days after CP <i>P</i> value	Before - 90 days after CP <i>P</i> value	3 days - 90 days after CP <i>P</i> value
Early CP	Ipsi	5.90 0±0.19	5.30 ±0.12	5.34 ±0.17	0.009	0.001	1
	Contra	5.37±0.11	5.50 ±0.20	5.28 ±0.17	1	1	1
Late CP	Ipsi	5.76 ±0.09	5.43 ±0.13	5.36 ±0.09	0.007	0.003	1
	Contra	5.38 ±0.09	5.36 ±0.11	5.20 ±0.11	1	0.504	0.368

13

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo demonstra a importância e a factibilidade do uso do Doppler transcraniano e do ultrassom, tecnologias disponíveis na maior parte dos centros de referência no atendimento de pacientes neurocríticos, tanto como auxílio para prever desfecho na prática clínica, como para complementar o conhecimento da neurociência. O acréscimo de informação com uso dessas tecnologias num formato relativamente básico, comparado aos avançados diagnósticos em imagem, contribui para otimização de recursos, especialmente necessário em regiões em desenvolvimento.

Quanto aos pacientes com hemorragia subaracnóidea, os dados desse trabalho permitem destacar a importância da avaliação precoce da autorregulação cerebral. O conhecimento de informações do *status* da autorregulação cerebral permite prever o desfecho a longo prazo desses pacientes, antes mesmo do desenvolvimento de complicações.

Em relação aos pacientes submetidos a cranioplastia, foi possível replicar os achados prévios da literatura a respeito da melhora do fluxo cerebral em paralelo a melhora funcional e cognitiva desses pacientes com diferentes patologias. Também foi acrescentado, de forma inovadora, informação a respeito da modificação de um possível cenário de hipertensão intracraniana após a cranioplastia. E, finalmente, por tratar-se de um procedimento tardio, foi possível reforçar o papel da cranioplastia em si, modificando a hemodinâmica cerebral e possibilitando recuperação neurológica quando já não se esperaria mais em decorrência da lesão cerebral primária.

14 ANEXOS

14.1. Premiações

- 14.1.1. Prêmio poster destaque no III Simpósio Internacional de Enfermagem - Junho 2017 "Implantação do Protocolo Assistencial de manejo na Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática (HSAa), utilizando o Ciclo PDCA: experiência do Hospital Cristo Redentor"
- 14.1.2. Melhor trabalho na área de Neurocirurgia no Neurosul 2017 - Agosto 2017 * prêmio duplo por 2 melhores trabalhos
- 14.1.3. "Desfecho funcional a longo prazo pós craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico: experiência de um centro de referência"
- 14.1.4. "Efeito da cranioplastia tardia na hemodinâmica cerebral após craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico: avaliação com Doppler transcraniano e ultrassonografia do nervo óptico"
- 14.1.5. Menção honrosa de melhor trabalho no Congresso Sul Brasileiro de Emergência Adulto e Pediátrica 2017 "O desfecho do paciente com hemorragia intracerebral espontânea: 2 anos de experiência em um centro de referência neurocirúrgico"
- 14.1.6. Melhor trabalho científico na Jornada Gaúcha de Neurologia e Neurocirurgia de 2018 com trabalho "Prognóstico de uma série de 151 pacientes com hemorragia

subaracnóidea em um hospital de referência neurocirúrgica no Sul do Brasil"

14.2. Publicação de resumos em periódicos

- 15.2.1. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;Supl. 1:EP 346 "Aplicação do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em um centro de referência no sul do Brasil para prever mortalidade intra-hospitalar na hemorragia subaracnóideia aneurismática "
- 15.2.2. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;Supl. 1:EP 346 "Utilização concomitante do Doppler transcraniano e da medida do diâmetro da bainha do nervo óptico na avaliação da hemodinâmica cerebral: o efeito da cranioplastia "
- 15.2.3. JCBFM, 2017: 37 (1S): 473. "Cerebral blood flow, optic nerve sheath diameter and neurological status evaluation in patients submitted to post-traumatic decompressive craniectomy and late cranioplasty "
- 15.2.4. Journal of Stroke, 2017 (12): 34. "Cranioplasty effect on cerebral hemodynamics in posttraumatic decompressive craniectomized patients: a transcranial Doppler and optic nerve sheath diameter analysis In: 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2017, Berlin."
- 15.2.5. Neurocritical Care, 2018 (29) (Supplement 1):s2-s363. "The Functional Outcome Impact of Early Cerebrovascular Autoregulation Impairment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage".

14.3. Capítulo de autorregulação cerebral publicado em livro de Doppler Transcraniano

RYNKOWSKI, C. B.; PUPPO, C. Autorregulação Cerebral. In: LANGE, M. C. et al. **Neurosonologia** – Aplicação Prática. 1ª ed. São Paulo: Di Livros, 2018. cap. 13, p. 111-121.

14.4. Realização de protocolo institucional para manejo inicial dos pacientes com hemorragia subaracnóidea

Protocolo de Manejo Inicial da Hemorragia Subaracnóidea Espontânea do Hospital Cristo Redentor de Porto Alegre

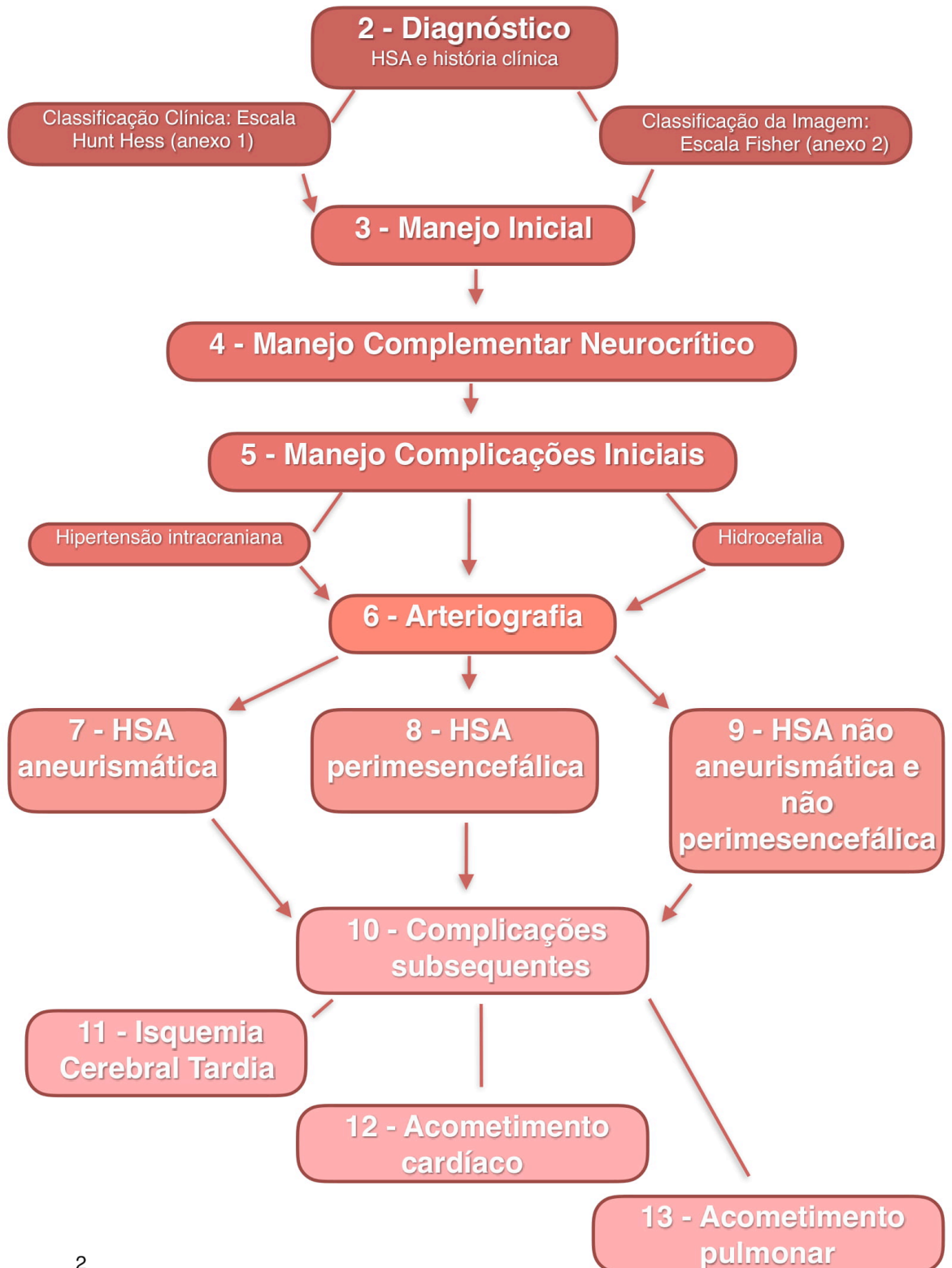
1. Introdução

A hemorragia subaracnóidea (HSA) é uma emergência neurocirúrgica. Estima-se que a mortalidade seja em torno de 30% antes mesmo de chegar ao hospital (1), mas dependendo das complicações das primeiras 2 semanas pode chegar a 60% em 6 meses (2). Sua morbidade também é elevada: um em cada cinco pacientes permanecem com sequelas limitantes (3)(4) e apenas 30% retomam sua vida normal (5)(6).

O ressangramento, mais frequente logo nos primeiros dias após o ictus, é uma das complicações mais temidas, pois sua mortalidade pode chegar a 70% (7). Ele poderia ser evitado com o tratamento precoce do aneurisma (preferencialmente até 72h do ictus) (1). Já a isquemia cerebral tardia (ICT), identificada como uma deterioração neurológica associada a infarto cerebral (8), é uma das principais responsáveis pela morbidade dessa patologia, com sequelas que vão desde leve déficit cognitivo até grave acometimento motor (4). Postula-se que o manejo agressivo da ICT possa mudar o curso do desfecho desses pacientes (1)(9).

O Hospital Cristo Redentor(HCR) é um dos hospitais públicos de referência para patologias neurocirúrgicas em Porto Alegre, recebe em torno de 300 casos de hemorragia cerebral por ano, sendo que 1/3 delas são HSA. Considerando apenas os casos de HSA por ruptura de aneurisma, o HCR tratou em média de 70 casos / ano nos últimos 3 anos. Consensos internacionais sobre manejo da HSA recomendam que esses casos - independente de sua gravidade inicial, sejam transferidos para tratamento especializado em centros de referência que tenham alto volume de atendimento. São considerados serviços de alto volume aqueles que atendem mais de 60 casos de HSA / ano e/ou mais de 35 casos de HSA aneurismática / ano (1)(10). Sendo então o HCR um centro de referência de fato no tratamento da HSA, percebemos a importância de organizar o manejo desses casos na forma de protocolo, uniformizando as condutas entre os diferentes setores e equipes assistenciais envolvidos.

Fluxograma de Manejo da HSA espontânea do HCR



2. Diagnóstico

O diagnóstico de HSA é baseado no quadro clínico e no exame de imagem. A apresentação típica é de cefaléia intensa súbita acompanhada ou não de meningismo, sinal focal, redução do nível de consciência, perda de consciência* ou crise convulsiva* (*sinalizar essas informações no boletim de atendimento) (1)(11).

Na história clínica é importante definir a data e a hora do ictus*(*colocar essa informação no boletim de atendimento). Usualmente nesse momento é necessária a presença de familiares para maiores esclarecimentos e eventual assinatura de termo de consentimento para procedimentos e intervenções. Também devem ser coletados dados a respeito da história patológica pregressa (registrar no boletim de atendimento se tabagismo, etilismo, DM e HAS), da história familiar (anotar no boletim de atendimento se história de aneurisma cerebral em familiares de primeiro grau) e de alergias e medicações em uso (sinalizar se em uso de estatinas e anti-hipertensivos) (9)).

Para classificação clínica inicial, está indicado pelo Centro de Resultados de Neurocirurgia (CRN) do HCR a classificação com a escala Hunt Hess (13)(**ANEXO 1**). Recomenda-se também o registro do Glasgow (14)(**ANEXO 2**) inicial (também validado para essa classificação e importante ferramenta na comparação sequencial do exame neurológico) e o World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (**ANEXO 3**) (15). Esse último é sugerido pelas principais recomendações internacionais por apresentar menor variabilidade interobservador. O *status* neurológico inicial é importante definidor do manejo a seguir, além de ter correlação direta com desfecho do paciente.

O exame de imagem mais comum é a tomografia computadorizada de crânio (TCC) sem contraste, mas também pode ser feita angiotomografia e ressonância magnética (RNM). Em caso de suspeita de HSA pela história clínica e ausência de hemorragia no exame de imagem, está indicada a punção lombar (12).

A quantidade e a localização do sangramento na TCC inicial é classificada segundo a escala de Fisher (16)(**ANEXO 4**). Numa escala de 1 a 4, quanto maior seu valor, maior a chance de desenvolvimento de vasoespasma no curso da doença.

3. Manejo Inicial

O manejo nesse momento inicial deve ser o mesmo de outros pacientes neurocríticos com atenção para o ABCDE de todo paciente grave (via área, oxigenação, hemodinâmica, sensório, exames). Todo paciente deve ser monitorizado com oximetria, monitorização cardíaca contínua (MCC), hemoglicoteste (HGT) 6/6h, temperatura horária, controle horário da pressão arterial (PA), controle de diurese e balanço hídrico de 6/6h (9). Esses pacientes devem ter ao menos um acesso periférico adequado.

- **Monitorizações básicas iniciais:**
- **oximetria**
- **MCC**
- **Glasgow / escala sedação 1/1h**
- **Pressão arterial 1/1h**
- **Temperatura axilar 1/1h**
- **Controle de diurese e balanço hídrico 6/6h**
- **HGT 6/6h**

A) Está indicada a intubação orotraqueal para proteção de **via aérea** em todos pacientes com Glasgow $<$ ou $=$ a 8 sustentado. Nesse procedimento deve-se ter cuidado especial com manobras que possam aumentar uma possível hipertensão intracraniana. Se o paciente estiver agitado ou assincrônico com a ventilação mecânica a seguir, deve ser iniciada sedoanalgesia contínua com menor nível que garanta o conforto do paciente e permita reavaliação do sensório frequente. Para os pacientes intubados, o fentanil é uma opção que permite analgesia associada (ver itens sedação e analgesia específicos a seguir)(9).

B) a **oxigenação** deve ser monitorizada com oxímetro e ajustado aporte de oxigênio necessário para manutenção de Sat $>$ 94%. Se o paciente estiver em ventilação mecânica deve ser instalada capnografia (ETCO2) e coletada gasometria arterial para conferência dos ajustes da VM e equiparação do ETCO2 com PCO2, além da adequada oxigenação com PO2 $>$ 60 mmHg. Inicialmente o PCO2 deve ser de normocapnia (entre 35 a 40 mmHg). Caso o paciente necessite de hipocapnia por algum momento, lembrar que a hiperventilação é apenas uma “ponte” até que outras medidas sejam instituídas. O paciente não deve ser mantido hipocápnico de forma rotineira pelo elevado risco de lesão neurológica secundária(9).

- **Manter:**
- **Sat $>$ 94%**
- **PCO2 35-40mmHg (quando intubado)**

C) no **controle hemodinâmico** o paciente deve ser mantido euvolêmico (10)(17). A volemia deve ser corrigida antes de iniciar-se com vasopressor. A reposição volêmica deve ser feita com solução cristalóide isotônica. Para os pacientes em ventilação espontânea, a volemia pode ser avaliada por ecografia da veia cava inferior cuja variação inspiratória deve ser menor que 50%. Para aqueles em ventilação

- **Hemodinâmica:**
- **ajustar euvolemia com solução fisiológica / ringer lactato**
- **tolerar PAS até 160 mmHg (aneurisma não tratado ou desconhecido)**
- **antes de corrigir hipertensão tratar dor e agitação**
- **iniciar controle hipertensão sustentada $>$ 160 mmHg com nitroprussiato de sódio (acesso central)**

mecânica, a distensibilidade da cava deve ser $<$ 16%. Se os pacientes já estiverem com uma linha arterial, pode ser avaliada a variação da pressão de pulso (PP= pressão sistólica - diastólica)[100 x (pp máx-pp min)/(pp máx + pp min)/2]. Se essa variabilidade for menor que 13% significa que não há mais espaço para oferta de volume (18). Não é mais recomendada a hipervolemia do triplo H.

Quando ao controle pressórico, nos casos de aneurisma roto ainda não tratados, ou quando ainda não se sabe da presença de aneurisma, o recomendado é a manutenção de PA média (PAM) até 110 mmHg ou preferencialmente PA sistólica (PAS) até 160 mmHg(1). Se o paciente estiver com valores superiores a esses, reduzir apenas 25% do basal (situação frequente nos pacientes previamente hipertensos) e lembrar de manter PAM de ao menos 90 mmHg (importante nos casos de suspeita de

possível HIC: essa PAM garantiria uma pressão de perfusão cerebral -PPC- mínima) (9). Após correção volêmica, em casos eventuais de hipotensão, pode ser necessário início de vasopressor (preferência inicial por noradrenalina que é titulável e deve ser usada via acesso venoso central) (1). O nível pressórico de escolha nesse momento deve ser ponderado entre valor nem tão baixo, pelo risco de isquemia, e nem tão alto, pelo risco de sangramento hipertensivo, sempre lembrando de garantir a melhor PPC (1). É recomendado que esse controle preciso de PA seja feito também com agentes anti-hipertensivos tituláveis. Entre as opções disponíveis no nosso meio estão o nitroprussiato de sódio, a clonidina e o esmolol, que por serem agentes parenterais, com um tempo de 1/2 vida curto, garantem esse ajuste mais preciso da PA (1). Lembrar que eles devem ser usados via acesso venoso central e precisam de um controle estrito de PA e frequência cardíaca (FC). Idealmente, para esse controle estrito de PA, recomenda-se a colocação de uma linha arterial(9).

D) o nível de consciência dever ser vigiado de forma rotineira(9) e, sempre que possível, deve ser feita pausa na sedação para essa reavaliação. No caso de qualquer piora do sensório, deficit focal novo ou alteração pupilar mantida, deve ser comunicada a equipe da NCR. Nos pacientes HH 4 e 5, que persistam com *status* neurológico ruim, ou nos que tiverem uma piora neurológica de causa não definida, deve ser considerada investigação com eletroencefalograma (10).

E) entre os exames a serem realizados, além da **TCC** inicial, deve ser coletado o mais breve possível laboratório que inclua: Na (ver ajuste específico em eletrólitos), K, Mg, creatinina, hemograma, plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA ou KTTP) e gasometria arterial conforme o caso (fundamental nos pacientes em VM). Esses eletrólitos podem estar inicialmente alterados, necessitar ajustes, além de se correlacionarem ao desfecho. A coagulação não costuma estar alterada, mas pode necessitar algum ajuste em casos de uso de anticoagulante prévio. Nos pacientes que foram intubados e/ou que foi colocado acesso central, deve ser lembrado do controle radiológico.

- **Doppler Transcraniano:** é uma ferramenta prática, disponível em nosso meio, para ser feita à beira do leito, sem necessidade de uso de contraste, podendo ser repetida e monitorizada de forma dinâmica conforme a condição do paciente. No momento inicial, espera-se que seja feito ao menos um exame antes do quinto dia pós ictus, como exame basal (19). Além de poder detectar alterações da pressão de perfusão, como em situações de HIC, e ser um comparativo caso o paciente desenvolva vasoespasma subsequente, a avaliação da autorregulação cerebral precoce pode antecipar pacientes sob maior risco de desfecho ruim (20). Apesar de ainda não ter bem definido o intervalo ideal de acompanhamento, o DTC é recomendado para monitorização dos pacientes com HSA (1). Ele tem especial destaque nos pacientes em que não é possível uma avaliação clínica neurológica e quando o transporte para outras investigações passa a ser de demasiado risco diante de uma condição grave.

4. Manejo inicial complementar

Para o manejo inicial desses pacientes com HSA poderá ser seguida a prescrição padrão HSA num primeiro momento. Ela é apenas uma sugestão, podendo ser ajustada às particularidades pertinentes a cada caso.

No âmbito de facilitar o preparo de certas drogas, por vezes não habituais a diferentes setores do hospital, pode ser consultado o resumo das principais particularidades dos medicamentos previstos nesse protocolo (**ANEXO 5**).

* **analgesia**: a cefaléia costuma ser o habitual nesses pacientes, portanto a analgesia adequada deve ser instituída de forma rotineira o que ajudará inclusive no melhor controle dos níveis pressóricos. Para os pacientes intubados, que necessitem sedação associada, o fentanil é uma boa opção. Depedendo do caso também pode ser necessário o uso de cetamina (nesses lembrar de associar sedação). Para todos casos, independente do nível de sensório, sugere-se o uso de paracetamol e conforme necessidade tramadol e morfina (9), sendo evitados os salicilatos. Localmente a dipirona também é bastante utilizada, principalmente se hipertermia associada.

* **sedação**: a meta de sedação para os pacientes intubados é um nível de consciência que controle a agitação mas permita uma reavaliação frequente do sensório (Richmond Agitation Sedation Scale - RASS de 0 a -2, anexo 5)(21). Para essa finalidade sugere-se o propofol pelo seu curto tempo de 1/2 vida, mas lembrar de associar analgesia. Conforme estabilidade do paciente também pode ser necessário uso de midazolam contínuo. O fentanil, como já exposto, além da sedação garante analgesia associada. Para os pacientes não intubados a preferência é por antipsicóticos que não comprometam a proteção da via aérea como haloperidol e clorpromazina. Eventualmente pode ser necessária clonidina - que pode ser usada de forma parenteral - e metadona.

- **Sensório:**
- **reavaliação constante**
- **se sedação, mínimo necessário para RASS 0 a -2 (ANEXO 6)**

* **temperatura**: a hipertermia costuma ser comum, ocorre em até metade dos casos de HSA, principalmente nos pacientes com *status* neurológico inicial ruim e com sangramento intraventricular. É uma manifestação do componente inflamatório da HSA e não necessariamente representa infecção. É recomendado o tratamento da hipertermia (temperatura axilar > 37,5 °C) para evitar lesão neurológica secundária. Sugere-se que os antitérmicos sejam prescritos de forma fixa nas primeiras 48h. Além dos antitérmicos habituais como paracetamol e dipirona, podem ser necessários outros dispositivos como manta térmica de resfriamento para manutenção de normotermia (1).

* **laxativos e antieméticos**: podem ser usados de rotina para evitar situações de possível aumento da pressão intracraniana (PIC).

* **tromboprofilaxia**: inicialmente deve ser feita com compressor pneumático intermitente em membros inferiores. Tanto a enoxaparina, como a heparina não fracionada podem ser iniciadas logo após o tratamento endovascular ou 12h após o tratamento cirúrgico do aneurisma (9). Vigiar eventual aparecimento de trombocitopenia induzida por heparina (1).

* **nimodipina**: é um antagonista dos canais de cálcio, uma das únicas terapêuticas que comprovadamente melhora desfecho neurológico nos pacientes com HSA aneurismática (9). Deve ser administrada via oral ou por sonda enteral na dose de 60mg 4/4h

- **única terapia que comprovadamente muda desfecho:**
- **60mg 4/4 por 21 dias**
- **se hipotenso: 30mg 2/2h**

por 3 semanas. Se ocorrer hipotensão pela sua administração, deve ser tentada a redução da dose e do intervalo de administração (30mg 2/2h). Se não houver contra-indicação, é iniciada já no diagnóstico de HSA e mantida nos casos de etiologia aneurismática.

* **anticonvulsivantes:** as convulsões podem estar presentes em até 25% dos casos de HSA (12)(22). Os fatores de risco para sua ocorrência são: Hunt e Hess inicial 4 e 5, HAS, idosos, presença de hematoma intraparenquimatoso, presença de infarto cerebral, aneurisma em artéria cerebral média (ACM) e craniotomia**(**alto risco)(1). Como os anticonvulsivantes também apresentam riscos pelos seus efeitos adversos (até 23% dos casos que usam fenitoína evoluem com pior desfecho cognitivo) suas indicações devem ser bem ponderadas. Recomenda-se seu uso profilático até o manejo definitivo do aneurisma. Para os casos em que esse tratamento seja postergado, indica-se profilaxia por 7 dias apenas para os de alto risco **, nos demais seria por 3 dias (1) (10).

- **Fenitoína bolus inicial de 15-20 mg /Kg e após 100mg 8/8h até (12):**
- **tratamento do aneurisma ou 3 dias no geral**
- **só manter por 7 dias: HH 4 e 5, HAS, idosos, hematoma intraparenquimatoso, infarto cerebral, aneurisma de ACM e craniotomia**

* **nível de hemoglobina (Hb):** é sabido que a anemia é uma das causas de dano neurológico secundário e deve ser evitada, mas a transfusão de sangue em si pode se correlacionar à exacerbação do vasoespasmos e da isquemia, piorar o *status* funcional e até aumentar a mortalidade (23). Pondera-se que o ideal seja manter todos com Hb > 8 mg/dl. Aqueles com quadro clínico de ICT ou vasoespasmos pelo DTC deveriam manter Hb > 9 mg/dl (até 10 mg/dl) (23)(24)(25)(12).

* **glicemia:** estudos com microdiálise cerebral demonstraram que os extremos de glicemia (< 80 ou > 200 mg/dl) se associaram a crise metabólica e pior desfecho neurológico (10). O alvo glicêmico deveria ficar entre 120 a 180 mg/dl (9) (12), mas tolera-se valores entre 80 a 200 mg/dl. Se a glicemia estiver mantida de forma persistente > 200mg/dl é recomendado uso de insulina contínua endovenosa conforme protocolo específico.

* **Sódio (Na):** os distúrbios do sódio na HSA podem ter diferentes etiologias como síndrome inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), insuficiência adrenal e síndrome perdedora de sal (SPS) (26). A hiponatremia pode ser bastante prevalente, ocorrendo em até 50% dos casos. Ela associa-se a maior risco de vasoespasmos e maior tempo de internação hospitalar. Recomenda-se que o Na seja mantido acima de 135 mEq/l em todos pacientes e acima de 140 mEq/l nos pacientes mais graves (ponderar gravidade do quadro clínico, presença de HIC...). Valores de Na até 155 mEq/l podem ser tolerados sem correção. É recomendada a dosagem do cortisol basal nos casos de persistência de Na < 135 mEq/l. Para correção da hiponatremia sugere-se o uso de solução salina hipertônica (a 3%, por exemplo), que também é a escolha na terapia osmótica para os casos de HIC (27). Nos casos de hiponatremia persistente, após ajuste volêmico, está recomendado uso de fludrocortisona (início com 0,1 a 0,2 mg 2x/d)(12). Não é recomendado seu uso de forma profilática (não melhorou desfecho e piorou eventos adversos)(28).

* **Magnésio e Estatina:** tanto a suplementação de magnésio (Mg), como o uso de estatina não demonstraram benefício na prevenção da ICT (9). É recomendado que o Mg seja corrigido para níveis normais quando seu valor estiver baixo. O paciente só deve seguir com estatina se já fazia uso previamente.

* **Ácido Tranexâmico:** é um antifibrinolítico que quando administrado em até 72h do ictus mostrou redução da taxa de ressangramento e melhora do desfecho funcional(46) (47). Está indicado para todos pacientes com ictus a menos de 48h, desde que sem contra-indicação ao mesmo (1).

- **Ácido tranexâmico bolus inicial 1g diluído em 250ml de SF em 20 minutos, IV**
- **2h após bolus inicial inicia 1g e segue 6/6h até tratamento aneurisma / 72h do ictus (o que ocorrer antes)**
- **suspender se causa não aneurismática**
- **contra-indicações: menor de 18 anos, gestante, em uso de anticoncepcional, qualquer estado relacionado a hipercoagulabilidade, qualquer evento tromboembólico venoso ou arterial prévio**

5. Manejo complicações iniciais

5.1. Hipertensão intracraniana: deve ser mantida vigilância a respeito de eventual desenvolvimento de hipertensão intracraniana (HIC) em especial nos pacientes que não estiverem ainda com cateter para sua medida. Piora neurológica súbita com rebaixamento do sensorio persistente, deficit focal novo, anisocoria, aumento espontâneo PA (eventualmente acompanhado de bradicardia) devem alertar para chamada imediata para avaliação pela equipe da NCR. A presença de HIC sustentada está associada a maior mortalidade e os fatores de risco para seu aparecimento

- **Indicação cateter de PIC:**
- **HH 4 ou 5 + Fisher > ou = 3**
- **demais casos conforme NCR**

são: grande quantidade de sangue na TCC inicial (Fisher 2 a 4 têm 3 vezes maior risco), *status* neurológico ruim na apresentação inicial, ressangramento e lesão isquêmica precoce (29)(30) (1)(31).

Sugere-se a colocação de cateter de pressão intracraniana (PIC) nos pacientes com HH 4 ou 5 e Fisher > ou = 3 (32) (31). Para os pacientes HH 1, 2 ou 3 com Fisher > ou = a 3 sugere-se uma monitorização muito atenta para pronta colocação do cateter (32). Nesses casos a presença de alargamento da medida da bainha do nervo óptico por ecografia e/ou elevação do índice de pulsabilidade por doppler transcraniano, que sugerem aumento da PIC de forma indireta, podem ser um auxílio na indicação da colocação do cateter (33)(34)(35)(36) (37). Os demais casos podem também necessitar de cateter de PIC conforme sua evolução, mas sua indicação será discutida de forma individual com equipe na NCR.

Para os pacientes que já estiverem com cateter de PIC e apresentarem HIC (PIC > 20 mmHg de forma sustentada) sugere-se o seguinte escalonamento de medidas:

1. Revisar posição da cabeça para adequada drenagem venosa: primeiro alinhar a cabeça; se já estiver a 30 graus, tentar posicionar a 45 graus.
2. Conferir PCO₂ e manter normocapnia (PCO₂ 35-40 mmHg). Se usado ETCO₂ lembrar de verificar valor equivalente do PCO₂ na gasometria. Até que a PIC seja controlada, pode-se tentar breve hiperventilação com aumento do volume minuto (volume de ar corrente x frequência respiratória) para ETCO₂ entre 30-35, mas lembrar de desfazer essa manobra após controlada PIC, pois a hipocapnia persistente também acarreta dano neuronal(10).
3. Se o paciente estiver agitado ou interferindo na VM lembrar da sedoanalgesia adequada. Para os pacientes em VM com HIC a meta é atingir o RASS -5 (anexo 5).
4. Avaliar a necessidade de drenar hematomas ou a hidrocefalia que podem ser a causa de aumento persistente da PIC. A critério da equipe de NCR pode ser necessário repetir exame de imagem para esse diagnóstico.
5. Para controle medicamentoso da PIC a proposta é um agente hiperosmolar. Mais estudos indicam que a solução salina hipertônica controlou adequadamente PIC e melhorou desfecho nos pacientes com *status* neurológico inicial muito ruim (27).
6. Em relação à craniectomia descompressiva(CD), os melhores resultados ocorrem quando ela é considerada precocemente: em até 48h de sangramento e sem sinais radiológicos de infarto cerebral. Pode ser considerada de forma profilática, à critério neurocirúrgico, em grandes hematomas intraparenquimatosos ou da fissura Sylviana em topografia de artéria cerebral média. Ela reduz a PIC, melhora a oxigenação e o metabolismo cerebral, reduz a mortalidade, mas em geral a população submetida à CD são dos pacientes com HIC refratária, que já possuem previamente prognóstico reservado (38) (39).
7. Pontos discutíveis:
 - 7.1. Coma barbitúrico: ainda não existe evidência suficiente para seu uso rotineiro; em estudo associado à leve hipotermia, a população já era previamente muito grave, seguindo com muitas sequelas, sem reduzir mortalidade (40).
 - 7.2. Hipotermia: é capaz de controlar a PIC, mas não reduziu mortalidade nem melhorou o desfecho nos pacientes com *status* neurológico inicial muito ruim(40).

5.2. Hidrocefalia: ela pode ocorrer até 20% dos casos, sendo que em 1/3 deles é assintomática. Até metade dos casos de hidrocefalia por HSA melhora espontaneamente em 24h. Deve ocorrer vigilância para pronta necessidade de drenagem no curso de sua evolução. Idealmente a correção da hidrocefalia deve ser associada a colocação de cateter de PIC(1). A equipe neurocirúrgica deve ser prontamente avisada no caso de interrupção

da drenagem de liquor pelo cateter, em especial nos casos de liquor hemorrágico.

6. Investigação etiológica inicial

Logo após a estabilização do doente deve ser organizada a investigação da etiologia da HSA. Se o paciente tiver um aneurisma, dependendo da sua condição clínica inicial, será indicado tratamento do mesmo o mais precoce possível. O objetivo da agilidade na correção do aneurisma é evitar o ressangramento, maior responsável pela morbimortalidade nessa fase da doença.

Os pacientes graves, que não conseguirem realizar investigação etiológica precocemente, estarão sujeitos a maior risco de complicações (9). No seu manejo deve ser sempre lembrado que ele pode apresentar um aneurisma subjacente. O método de investigação subsequente será decidido pela equipe da NCR.

6.1. Arteriografia

O exame padrão-ouro e preconizado como inicial no HCR é a arteriografia. Todos esforços devem ser focados na agilidade para realização desse exame que atualmente é feito no setor de hemodinâmica do Hospital Nossa Senhora da Conceição. A marcação do exame fica a cargo da equipe de NCR do HCR, mas cuidados mínimos como acesso venoso, hidratação, autorização para exame contrastado com a família, bem como marcação do transporte (quando já se souber o horário do exame) já podem ser organizados pelo setor onde encontra-se o paciente (**ANEXO 7**). Os pacientes que estiverem muito graves e que o transporte seja de risco, a princípio, não farão essa investigação nesse momento. O tipo de investigação e melhor momento para tal será decisão da equipe de NCR do HCR.

7. HSA aneurismática

Assim que se souber da presença de aneurisma, a decisão a respeito do tipo de tratamento do mesmo, se cirúrgico ou endovascular, fica a cargo da equipe de NCR do HCR a qual agendará o procedimento e comunicará o setor onde encontra-se o paciente. O objetivo é que ele seja tratado o mais rápido possível, devido ao risco de ressangramento nessa fase (1). Nesse momento devem ser organizadas medidas prévias à cirurgia como avaliação clínica pré-operatória, realização de exames pré-operatórios complementares (RX de tórax, eletrocardiograma ou outro mais que o avaliador julgue necessário), estabelecimento do NPO pré-operatório e garantia de aporte glicêmico e hidratação, colocação de acesso venoso central e linha arterial para PA invasiva (ponderado com equipe de NCR do HCR o melhor momento para esse procedimento conforme gravidade do mesmo). Até que o aneurisma seja tratado o paciente deve ser manejado conforme já previamente descrito (**ITENS 3,4 e 5**).

Para os pacientes que não tiverem aneurisma detectado na arteriografia inicial (15% dos casos) poderá ser programada nova investigação, o que ficará a cargo da equipe de NCR (9).

Para os pacientes com aneurisma tratado é recomendado exame de imagem de controle após o tratamento (1) o que será organizado pela equipe da NCR. A vigilância

do quadro clínico deve ser constante, seguindo-se medidas iniciais que evitem ou reduzam a chance de lesão neurológica secundária e terciária(9). A monitorização neurológica deve ter especial atenção para suspeita de ICT que é mais comum do 3º ao 14º dia. Deve ser lembrado que com o aneurisma seguro podem ser tolerados níveis tensionais mais elevados, principalmente num contexto de suspeita de isquemia cerebral tardia(9).

7.1. Aneurisma não tratado

Alguns pacientes podem eventualmente ficar com aneurisma sem tratamento em um primeiro momento. Esses pacientes podem ter feito diagnóstico precoce de aneurisma, mas ter piorado rapidamente sua condição clínica, tornando a correção do mesmo fútil ou de muito risco nesse momento. Ou ainda eles podem já ter chegado com diagnóstico de aneurisma por investigação prévia, mas num contexto clínico muito ruim em que a correção do aneurisma não modificaria o prognóstico já previamente reservado. Para esses pacientes, com prognóstico inicial ruim, sem perspectivas terapêuticas, devem ser consideradas medidas de conforto e suporte conforme acordado entre equipe da NCR, do setor onde esteja o paciente e a família.

- **Aneurisma não tratado:**
- **pode induzir hipertensão até PAS 160 mmHg**

Para os demais pacientes, que possuam outros aneurismas além do que sangrou, devem ser seguidos cuidados neurointensivos com especial atenção ao risco de ressangramento e piora neurológica por ICT. Lembrar que, para os pacientes que necessitem de hipertensão induzida, ainda não existe um nível de PA seguro e ideal num contexto de um aneurisma não tratado, mas as recomendações, de uma forma geral, preconizam a manutenção da PAS em torno de 160 mmHg (9).

8. HSA perimesencefálica

Para os casos de HSA perimesencefálicas clássicas (sem sangramento aneurismático, na cisterna silviana ou inter-hemisférica, mas com sangramento perimesencefálico e na cisterna pré-pontina) o risco de vasoespasm, ICT e ressangramento é bem menor (9)(41). Nesses casos não está indicada uma segunda arteriografia para investigação (42)(9). Tanto a apresentação como a evolução costumam ser menos graves, mas igual deve-se ter atenção para risco de hidrocefalia e distúrbios eletrolíticos (9). Esses pacientes não precisam seguir com nimodipina e podem ter alta na UTI precocemente (42).

9. HSA não aneurismática e não perimesencefálica

Já para os pacientes com HSA não-aneurismática e não-perimesencefálica, diferente do anterior, está recomendada uma segunda arteriografia na tentativa de identificar a fonte de sangramento (9)(43), usualmente em 2 semanas ou a critério da equipe da NCR. Entre as etiologias desse padrão de sangramento estão vasculites, angiomas, fístulas arteriovenosa, dissecação arterial, trombose venosa, angiopatias, tumor cerebral ou medular, anemia falciforme, uso de trombolítico e anticoagulante,

uso de cocaína (9). Os casos que sejam Fisher 3 estão sujeitos aos mesmos riscos de complicação que os aneurismáticos, devendo seguir a mesma vigilância (44)(45). Para os casos que não sejam Fisher 3 o risco de complicações é bem menor e o plano pode ser combinado com equipe da NCR.

10. Complicações subsequentes

As complicações da HSA ainda podem ocorrer numa fase tardia, de vários dias após o ictus. Mesmo que a fase crítica já tenha passado e o paciente já tenha tido alta da UTI, eventualmente pode necessitar retornar, por isso a vigilância deve seguir.

11. Isquemia Cerebral Tardia (ICT)

A ICT é uma das principais responsáveis pela morbimortalidade na HSAa (1). O período de maior risco para seu aparecimento é do 3° ao 14° dia após o ictus. Nem sempre ela está associada ao vasoespasmó, porque a fisiopatologia da ICT na HSA pode ser bastante complexa, atribuída também a mediadores inflamatórios e trombóticos, disfunção da microcirculação e desencadeamento de isquemia cortical alastrante. Além disso, a tolerância ao evento isquêmico dependerá também de variações fisiológicas e genéticas individuais, bem como da rede de colaterais apresentada (1). Muito provavelmente por esses motivos é que mesmo pacientes com importante vasoespasmó arteriográfico ou sonográfico podem não desenvolver qualquer sintoma clínico, apresentando um desfecho favorável (25). Ao passo que outros pacientes que desenvolvem infarto cerebral e ficam com seqüela neurológica limitante não necessariamente apresentaram estreitamento do vaso nos exames de imagem no curso de sua doença (1). Enquanto avanços ocorrem numa detecção mais precisa e individualizada desse diagnóstico, com ferramentas que vão além da redução da luz do vaso, da oxigenação e da perfusão territorial (22), para avaliação de diferentes biomarcadores, até análise genotípica à nível molecular(48) (49), na prática, ainda esse diagnóstico pode ser um tanto limitado. A importância de sua pronta detecção e manejo é o possível resgate de tecido cerebral ainda não infartado, o que poderia mudar o desfecho desses pacientes.

11.1. Diagnóstico de ICT

Com intuito de uniformizar as diferentes nomenclaturas para denominar uma mesma situação (déficit neurológico isquêmico tardio, déficit isquêmico tardio, déficit neurológico tardio, isquemia cerebral secundária, vasoespasmó, vasoespasmó clínico, vasoespasmó sintomático, isquemia sintomática, infarto cerebral) Vergowen estabeleceu numa reunião de consenso em 2010 (25) a definição de ICT a ser adotada. Ela comporta manifestações clínicas (tabela 1) e de imagem (tabela 2) desde que descartados devidos fatores confusionais.

Tabela 1 - Deterioração Clínica da Isquemia Cerebral Tardia na HSA ¹

- acometimento neurológico focal (hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia, negligência) ou
- rebaixamento de 2 pontos na Escala de Coma de Glasgow ²
- duração de pelo menos uma hora (1h)
- exclusão de outras causas para piora clínica (isquemia relacionada ao próprio tratamento do aneurisma, hidrocefalia, ressangramento, convulsão, infecção, hiponatremia) com exames clínico, laboratorial e de imagem

1- Vergowen et al (25). 2 - Escala de Coma de Glasgow (14)

Tabela 2 - Definição de Infarto Cerebral na HSA ¹

- presença de infarto cerebral na TCC ou RM de crânio de 6 semanas após a HSA ou
- presença de infarto cerebral na TCC ou RM de crânio no último exame de imagem se morte antes de 6 semanas ou
- presente na autópsia e
- ausência de infarto na TCC / RM de crânio de até 48h após a oclusão do aneurisma (descartar complicação da clipagem cirúrgica ou embolização endovascular) e
- não considerar como infarto a hipodensidade na TCC no trajeto da DVE ou da região intraparenquimatosa de reabsorção do sangramento

1- Vergowen et al (25).

11.1.1. Pacientes com status neurológico ruim: quando não for possível a identificação da piora clínica, seja por necessidade de sedação, ou por uma condição inicial já ruim, o diagnóstico de ICT, à luz das recomendações atuais, é baseado em exames que detectam o estreitamento do vaso e/ ou uma perfusão ou oxigenação cerebral reduzida (1). Entre essas ferramentas estão a arteriografia, a angiotomografia, a TC e a RM de perfusão, o DTC, as monitorizações com eletroencefalograma, cateter de oxigenação tecidual cerebral, a espectroscopia cerebral com infravermelho (NIRS), até a microdiálise. No nosso meio contamos com a avaliação pelo DTC, a TCC sem contraste e, numa análise individualizada, a arteriografia, a angiotomografia e a RM com difusão.

11.2. Exames complementares no diagnóstico de DCI

11.2.1. TCC sem contraste: faz parte já da investigação da etiologia do rebaixamento do sensório ou do deficit focal novo. Além

de servir para descartar outros motivos dessa piora clínica como hidrocefalia ou sangramento, pode identificar hipodensidades que já correspondam a uma zona de infarto cerebral. Ela corrobora o diagnóstico de isquemia justamente quando não se identifica aérea infartada e descarta outros motivos da piora clínica.

11.2.2. DTC: é um exame que pode inferir estreitamento da luz do vaso pelo aumento de velocidade de fluxo detectado em segmentos de grandes vasos cerebrais. Está recomendado como acompanhamento nos pacientes com HSA de forma rotineira (1)(22) (2). Apesar de nem sempre o vasoespasmo sonográfico ter correlação direta com o quadro clínico, ele é a ferramenta disponível à beira do leito, quando o transporte do paciente grave pode ser de risco ou quando não dispomos de parâmetros de avaliação clínica (50).

11.2.3. RM de difusão: seria uma exame mais apurado para identificar área isquêmica ainda não infartada, mas envolve o deslocamento do paciente e restrições locais do método para pacientes em ventilação mecânica. Será ponderado a critério da equipe NCR.

11.2.4. Arteriografia: é considerado o padrão-ouro para identificar o estreitamento do vaso, mas também envolve o deslocamento do paciente para o HNSC. Será avaliada sua indicação caso a caso conforme equipe da NCR.

Aqui salienta-se a importância desse monitoramento neurológico constante e rotineiro nos pacientes com HSA, com a identificação precoce da ICT, no intuito de salvar do infarto a maior parte possível de tecido cerebral. Dessa forma, logo na suspeita de ICT, enquanto se faz sua investigação, já deve ser iniciado manejo clínico empírico para tal.

11.3. Manejo da ICT

11.3.1. Nimodipina: apenas para lembrar que os pacientes com HSA aneurismática já devem estar em uso da mesma. Até o momento é a única terapêutica que melhorou desfecho nesses pacientes (1)(9).

11.3.2. Volume: a meta é a manutenção da euvolemia e não mais induzir hipervolemia como anteriormente preconizado (1). Apesar do grau de recomendação ser fraco, pode ser usado bolus de solução salina hipertônica (SSH) para induzir melhora do fluxo sanguíneo cerebral (27). A forma de acessar a volemia fica a cargo da equipe assistente, não havendo uma recomendação específica a esse respeito.

11.3.3. Pressão arterial: é recomendado que esse paciente mantenha sua PA mais elevada nesse momento, muitas vezes necessitando de hipertensão

- **Tratamento ICT:**
- nimodipina
- euvolemia
- PAS → aneurisma tratado = 200 mmHg
→ aneurisma ã tratado = 160 mmHg

induzida, desde que não tenha uma contra-indicação para tal (1)(9) (51). Se o paciente estiver espontaneamente mais hipertenso, provavelmente esse seja seu mecanismo de ajuste à nova condição isquêmica, nesse caso a PA não deve ser corrigida para normotensão. O alvo pressórico é baseado na resposta clínica ao aumento gradual da PA (a melhor PA seria aquela em que o paciente melhorou o exame neurológico). Para os pacientes em que a avaliação clínica não é possível, recomenda-se manter a PA sistólica em torno de 200mmHg ou uma PA média de 110 mmHg para aqueles que já tenham seu aneurisma corrigido. Naqueles com aneurisma ainda não tratado, sem parâmetro clínico e com ICT a opção seria manter a PA sistólica em 160 mmHg. Esse manejo de indução de hipertensão não aumentou taxas de ressangramento nos pacientes que possuem outro aneurisma não roto ainda não tratado. Entre os vasopressores recomendados para induzir hipertensão estão a noradrenalina, numa escalada, a adrenalina e eventualmente a vasopressina (52)(53). Lembrar que o uso desses agentes é titulável e devem ser administrados via acesso venoso central. Quando forem necessárias doses muito elevadas de vasopressor, deve ser considerado o uso de corticóide na dose para estresse (por exemplo hidrocortisona 100 mg 8/8h)(54). Quando não há resposta aos vasopressores, pode ser considerado o uso de ionotrópico, contanto que não cause hipotensão, sendo a preferência pelo milrinone (efeito ionotrópico e vasodilatador) sobre a dobutamina(55).

11.3.4. Hemoglobina: nos casos de HSA com ICT é recomendada manutenção de níveis de Hb próximo a 10 mg/dl (2).

11.3.5. Angioplastia e ou vasodilatador local: para os pacientes que não respondem à hipertensão induzida e persistem ou pioram do déficit neurológico, pode ser considerada a angioplastia e / ou milrinone que será discutido com NCR do HCR (1)(22). Esse procedimento não é recomendado de forma profilática e apresenta riscos de complicações como a ruptura do vaso em até 4% dos casos (51). Lembrar que no nosso meio, para essa abordagem, os pacientes precisam ser transportados até o serviço de hemodinâmica do HNSC. A seleção dos casos para essa abordagem bem como os trâmites necessários para esse procedimento estarão a cargo da equipe da NCR.

Deve ser ressaltado que todas essas medidas anteriores não são mais preconizadas a partir do momento em que a área cerebral infartada está estabelecida. Os demais manejos do paciente neurocrítico devem ser seguidos como previamente exposto no itens 3,4 e 5.

12. Acometimento Cardíaco

Pondera-se que o envolvimento miocárdico ocorra pela liberação de catecolaminas do estímulo simpático (10)(22). As arritmias costumam ocorrer em 35% dos casos (mais comum a taquicardia sinusal), mas também pode apresentar onda T apiculada ou invertida, supra ou infradesnívelamento de segmento ST e prolongamento do QT (10)(22). Em torno de 30% dos casos pode haver elevação de troponina (10)(22). Pelo

ecocardiograma a disfunção costuma ser difusa. Num grau avançado desse comprometimento, com o "miocárdio atordoado", está a miocardiopatia de Takotsubo (característico abaulamento apical no ecocardiograma) que se manifesta com choque cardiogênico e hipoxemia (pela congestão pulmonar). Esse cenário de baixo débito cardíaco e hipoxia pode prejudicar a perfusão e oxigenação cerebral, o que pode ser catastrófico num cenário já de isquemia, visto que o acometimento cardíaco costuma ser mais comum nos pacientes que evoluem com ICT (10). Esse quadro costuma ser transitório, podendo ser necessário até o uso de balão intra-aórtico para tratamento de suporte nesses dias (10).

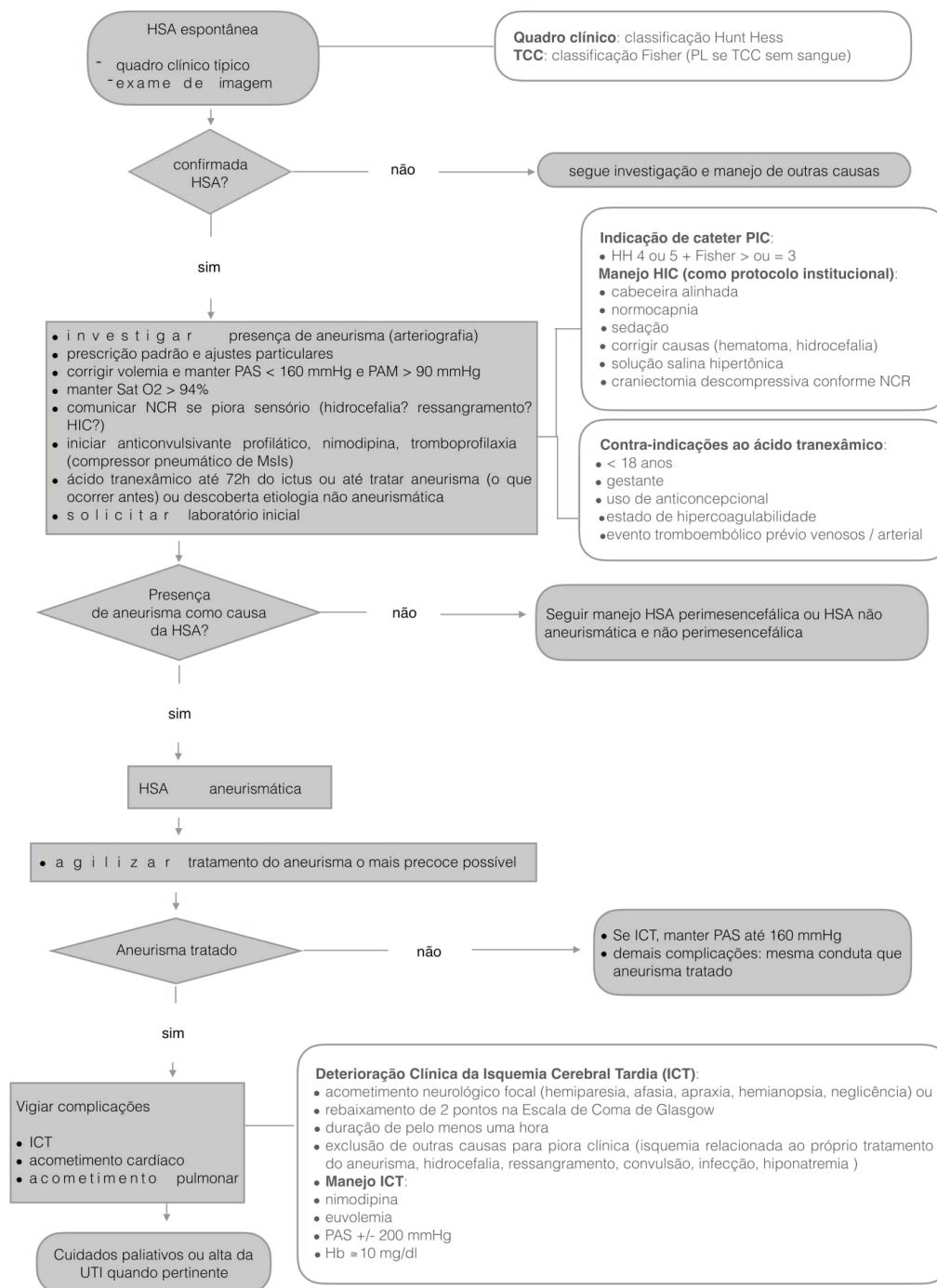
13. Acometimento Pulmonar

Pode ocorrer tanto pela insuficiência cardíaca, como pela própria descarga simpática em si, comprometendo de forma sintomática 20% dos casos de HSA. A manifestação pode ser de congestão pulmonar ou lesão pulmonar aguda (10). O manejo é o mesmo que para outras etiologias. A ressalva é que na ventilação mecânica "protetora" a hipercapnia deve ser ajustada com controle da PIC e ainda é importante que ele mantenha-se euvolêmico (22).

14. Considerações finais

Sendo o HCR um centro de referência para manejo da HSA, observou-se a necessidade de padronizar o que existe de evidência atual sobre o assunto e o que é possível fazer nessa instituição. Espera-se que esse protocolo possa ajudar no manejo desses pacientes com HSA, evitando lesões secundárias e melhorando desfecho dos acometidos por essa patologia de curso ainda nebuloso e por vezes devastador.

Fluxograma de Manejo da Hemorragia Subaracnóidea Espontânea no Hospital Cristo



15. Referências bibliográficas

1. Connolly ES, Rabinstein A a, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Sep 12];43(6):1711–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556195>
2. Leonardo De Oliveira Manoel A, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Loch Macdonald R. The critical care management of poor- grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(21):1–19.
3. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, H Linn FH, de Rooij NK, E Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:635–42.
4. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33:174–82.
5. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer T a. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2010 Aug [cited 2015 Sep 12];41(8):e519–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595669>
6. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–15.
7. Germans MR, Coert BA, Vandertop WP, Verbaan D. Time intervals from subarachnoid hemorrhage to rebleed. *J Neurol*. 2014;261(7):1425–31.
8. Frontera J a, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* [Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Aug 31];40(6):1963–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359629>
9. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93–112.
10. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocritical Care*. 2011. p. 211–40.
11. Tsermoulas G, Flett L, Gregson B, Mitchell P. Immediate coma and poor outcome in subarachnoid haemorrhage are independently associated with an aneurysmal origin. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1362–5.
12. Green DM, Burns JD, DeFusco C. ICU Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med*. 2013;28(6):341–54.
13. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14–20.
14. Childs E, Ikeda D, Sakuda D, Teasdale G, Jennett B. We thank Mr Harry Ito of Kuakini Hospital for engineering the stool-collection equipment; ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS A Practical Scale. *N Archs enviro Hlth J Cancer Five Cont*. 1971;3(31):842–266.
15. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
16. Fisher, escala Fisher HSA original, Neurosurgery, 1980.pdf.
17. Kurtz P, Raimund Helbok B, Sang-bae Ko B, Jan Claassen B, Michael Schmidt BJ, Luis Fernandez B, et al. Fluid Responsiveness and Brain Tissue Oxygen

- Augmentation After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;20:247–54.
18. Moretti R, Pizzi B. Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13:3–9.
 19. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Oct 6];22(3):215–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977531>
 20. Calviere L, Nasr N, Arnaud C, Czosnyka M, Viguier A, Tissot B, et al. Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Using Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebral Autoregulation Assessment. *Neurocrit Care* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Sep 12];23(2):253–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716738>
 21. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–44.
 22. Suarez JL. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2015;21(5 Neurocritical Care):1263–87. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00132979-201510000-00006>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426230>
 23. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* [Internet]. 2008;36(7):2070–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18552682>
 24. Kurtz P, Raimund Helbok B, Jan Claassen B, Michael Schmidt BJ, Luis Fernandez B, Morgan Stuart BR, et al. The Effect of Packed Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Oxygenation and Metabolism After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:118–21.
 25. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Sep 12];41(10):2391–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798370>
 26. Mapa B, Taylor B, Appelboom G, Bruce E, Claassen J, Connolly E, et al. Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg* [Internet]. 2015; Available from: [10.1016/j.wneu.2015.08.054](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.054)
 27. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke*. 2010;41(1):122–8.
 28. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005;(3):1–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034939>
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004583.pub2/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
 29. Zoerle T, Lombardo A, Colombo A, Longhi L, Zanier ER, Rampini P, et al. Intracranial Pressure After Subarachnoid Hemorrhage*. *Crit Care Med*. 2015;43:168–76.
 30. Mak CHK, Lu YY, Wong GKC. Review and recommendations on management of

- refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;353–9.
31. Heurer G, Smith M, Elliott J, Winn H, Le Roux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journa Neurosurg*. 2004;101:408–16.
 32. Mack WJ, King RG, Ducruet AF, Kreiter K, Mocco J, Maghoub A, et al. Intracranial pressure following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: monitoring practices and outcome data. *Neurosurg Focus [Internet]*. 2003;14(4):e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679302>
 33. Alexandrov A V, Rubiera M, Palazzo P, Neumeyer M. Intracranial Cerebrovascular Ultrasound Examination Techniques. In: Alexandrov A V., editor. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. second. Chichester, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2011. p. 13–25.
 34. Kumar G, Alexandrov A V. Vasospasm Surveillance With Transcranial Doppler Sonography in Subarachnoid Hemorrhage. *J Ultrasound Med [Internet]*. 2015 Aug [cited 2015 Oct 6];34(8):1345–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206820>
 35. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med [Internet]*. 2007 Oct [cited 2014 Mar 22];33(10):1704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17668184>
 36. Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos a. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J [Internet]*. 2009 Sep [cited 2014 Apr 24];26(9):630–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700575>
 37. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *Int J Vasc Med [Internet]*. 2013;2013(March):629378. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455270>
 38. Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome--A Single-Center Series. *World Neurosurg [Internet]*. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.046>
 39. Güresir E, Raabe A, Setzer M, Vatter H, Gerlach R, Seifert V, et al. Decompressive hemicraniectomy in subarachnoid haemorrhage: the influence of infarction , haemorrhage and brain swelling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;799–801.
 40. Mak CHK, Lu YY, Wong GKC. Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag [Internet]*. 2013 Jan;9:353–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3714000&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 41. Sahin S, Delen E, Korfali E. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Etiologies, risk factors, and necessity of the second angiogram. *Asian J Neurosurg [Internet]*. 2016;11(1):50–3. Available from: <http://www.asianjns.org/text.asp?2016/11/1/50/165793>
 42. Prat D, Goren O, Bruk B, Bakon M, Hadani M, Harnof S. Description of the vasospasm phenomena following perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int [Internet]*. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/371063>
 43. Lago A, López-Cueva R, Tembl J, Fortea G, Gorriz D, Aparici F, et al. Short- and

- long-term outcomes in non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurol Reserach* [Internet]. 2016; Available from: 10.1080/01616412.2016.1200306
44. Konczalla J, Schuss P, Platz J, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Clinical outcome and prognostic factors of patients with angiogram-negative and non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: benign prognosis like perimesencephalic SAH or same risk as aneurysmal SAH? *Neurosurg Rev.* 2015;38:121–7.
 45. Walcott BP, Stapleton CJ, Koch MJ, Ogilvy CS. Diffuse patterns of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage originating from the basal cisterns have predictable vasospasm rates similar to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;4:795–801.
 46. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771–8.
 47. Gaberel T, Magheru C, Emery E, Derlon JM. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochirurgica.* 2012. p. 1–9.
 48. Przybycien-Szymanska MM, Ashley WW. Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Sep 12];24(7):1453–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957908>
 49. Carpenter KLH, Czosnyka M, Jalloh I, Newcombe VFJ, Helmy A, Shannon RJ, et al. Systemic, local, and imaging biomarkers of brain injury: more needed, and better use of those already established? *Front Neurol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Sep 12];6(February):26. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4332345&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 50. Bouzat P, Payen J-F, Crippa IA, Taccone FS. Noninvasive Vascular Methods for Detection of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33:260–7.
 51. Burrell C, Avalon NE, Siegel J, Pizzi M, Dutta T, Charlesworth MC, et al. Precision medicine of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, vasospasm and delayed cerebral ischemia. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2016;7175(June):1–12. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1203257>
 52. Leung JG, Nelson S, Hocker S. Failure of Induced Hypertension for Symptomatic Vasospasm in the Setting of Clozapine Therapy. *Neurocrit Care* [Internet]. 2015;23(3):409–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-015-0129-6>
 53. Audibert G, Steinmann G, De Talancé N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg.* 2009;108(6):1922–8.
 54. Mistry AM, Mistry EA, Kumar NG, Froehler MT, Fusco MR, Chitale R V. Corticosteroids in the Management of Hyponatremia, Hypovolemia, and Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42:263–71.
 55. Liu Y, Qiu H-C, Su J, Jiang W-J. Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms. *Chinese Neurosurg J* [Internet]. 2016;2(1):4. Available from: <http://cnjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41016-016-0023-x>

Anexo 1

ESCALA DE HUNT HESS

Grau 0	Assintomático (sem hemorragia subaracnóide)
Grau I	Assintomático ou moderada cefaléia, moderada rigidez na nuca
Grau II	Cefaléia moderada a severa, rigidez de nuca, sem déficit neurológico - (exceto paralisia de nervos cranianos)
Grau III	Sonolência, confusão ou déficit focal moderado
Grau IV	Coma vigil, déficit focal; e início de rigidez descerebração; distúrbios vegetativos
Grau V	Coma profundo, descerebração, moribundo

Anexo 2

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

VARIÁVEIS		ESCORE
Abertura ocular	Espontânea	4
	À voz	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palavras inapropriadas	3
	Palavras incompreensivas	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Obedece comandos	6
	Localiza dor	5
	Movimento de retirada	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1

Anexo 3

ESCALA WORLD FEDERATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS		
Grau	Escala de coma de Glasgow	Aparência Clínica
1	15	Sem deficit motor
2	13 - 14	Sem deficit motor
3	13 - 14	Com deficit motor
4	7 - 12	Com ou sem deficit motor
5	3 - 6	Com ou sem deficit motor

Anexo 4

TABELA 1 - DROGAS VASOCONSTRITORAS						
MEDICAMENTO	PROPRIEDADE	APRESENTAÇÃO	PREPARO E ESTABILIDADE	DOSE	REAÇÕES ADVERSAS	INCOMPATIBILIDADES
ADRENALINA	A adrenalina é um potente agonista β_1 -adrenérgico e moderado β_2 -adrenérgico e α -adrenérgico, com aumento do débito cardíaco e pressão arterial. Em doses mais baixas produz vasodilatação via β_2 e em doses mais altas causa vasoconstrição via α . É usualmente utilizada como adjuvante no choque refratário a volume e vasopressores convencionais e nos casos de bradicardia sintomática, porém está associada a efeitos metabólicos (aumento de glicose e lactato) e redução do fluxo esplâncnico e renal.	Ampola 1 mg/ml (hemitartrato)	EV infusão: 10 ampolas (= 10 ml) de adrenalina em 90 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 0,1 mg/ml ou 100 mcg/ml) Administrar preferencialmente em via venosa central ou acesso periférico calibroso. ESTABILIDADE 24 h após diluição, em temperatura ambiente e com FOTOPROTEÇÃO NA BOLSA E EQUIPO DE INFUSÃO.	Inicial: 0,05 mcg/kg/minuto Manutenção: até 0,1 a 0,3 mcg/kg/minuto	Hipotensão, hipocalcemia, taquicardia, arritmias, tremor, ansiedade, náusea.	Devido à ausência de testes recomendá-se EVITAR infusão com outros fármacos (pH extremo: 2,2).
NORADRENALINA	A noradrenalina é um agonista α -adrenérgico com efeito vasoconstritor potente e com efeitos β -adrenérgicos menos pronunciados (frequência e contratilidade cardíacas). É considerado fármaco de referência na manutenção da pressão arterial e da perfusão tecidual no choque séptico, quando comparado a outros vasopressores.	Ampola 4 mg/4 ml (noradrenalina base), equivalente a 1 mg/ml	EV direto: NÃO . EV infusão: Solução 1 (ampolas): 2 ampolas (= 8 ml) de noradrenalina em 242 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 32 mcg/ml) Solução 2 (concentrada): 4 ampolas (= 16 ml) de noradrenalina em 204 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 64 mcg/ml) Administrar preferencialmente em via venosa central ou acesso venoso periférico calibroso. ESTABILIDADE 24h após diluição, temperatura ambiente. Descartar se solução maniom ou com precipitados.	Inicial: 0,01 mcg/kg/minuto Manutenção: 0,01-3 mcg/kg/minuto	Náuseas, vômitos, cefaleia, bradicardia, dor anginal e aumento do risco de arritmias em pacientes com hipercalcemia e hipoxia. Hipoperfusão distal e risco de necrose tecidual se extravasamento da solução. EVITAR administração via acesso venoso periférico.	Bicarbonato de sódio, fentololol, insulina regular

ESCALA DE FISHER

Grau I	Ausência de sangramento
Grau II	Lâmina fina de sangramento < 1 mm
Grau III	Lâmina de sangramento > 1 mm
Grau IV	Hemorragia intracerebral, hemorragia intraventricular com ou sem sangramento difuso

Anexo 5

TABELA 2 - DROGAS VASODILATADORAS						
MEDICAMENTO	PROPRIEDADES	APRESENTAÇÃO	PREPARO E ESTABILIDADE	DOSE	REAÇÕES ADVERSAS	INCOMPATIBILIDADES
CLONIDINA	Agonista α_1 -adrenérgico estimula receptores no tórax encefálico, resultando na diminuição da descarga simpática no SNC com consequente redução na pressão arterial por efeitos sobre o débito cardíaco e a resistência periférica. Também empregado no manejo de agitação severa, associada à síndrome de abstinência ou delírium.	Ampola 150 mcg/ml	EV direto: diluído em 9 ml de SF 0,9% (concentração final: 15 mcg/ml) EV infusão: 10 ampolas em 240 ml SF 0,9% (concentração final: 6 mcg/ml). ESTABILIDADE 24 h temperatura ambiente.	Hipertensão: 150 – 300 mcg bolus ou infusão (máximo 750 mcg/24h) Sedo-analgésia: Inicial: 0,5 mcg/kg Manutenção: 1-2 mcg/kg/h	Hipotensão, hipertensão rebote, xerostomia, síndrome de abstinência devido à interrupção abrupta, que consiste em ansiedade, agitação, tremores, dor abdominal, sudorese e taquicardia, que surgeem tipicamente 18 a 36 h após a interrupção.	Micazolam
ESMOLOL	É um agente β -bloqueador, β_1 -seletivo e cardioseletivo, com duração de ação muito curta. Tanto o início quanto o término do bloqueio dos receptores são rápidos. São observados efeitos hemodinâmicos máximos dentro de 6 a 10 minutos após administração de dose de ataque e ocorre atenuação significativa dentro de 20 minutos após a interrupção. Pode ser utilizado em emergências hipertensivas e taquiaritmias supraventriculares.	Ampola 2,5 g/10 mL equivalente a 250 mg/ml	EV direto: Bolus 30 segundos a 2 minutos (a ser determinado de acordo com a indicação); risco de febre (acesso central preferencial) EV infusão: 1 ampola em 240 ml de SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 10 mg/ml = 10.000 mcg/ml) Administrar preferencialmente em acesso venoso central ou acesso venoso periférico calibroso. ESTABILIDADE 24 h temperatura ambiente	Inicial: varia de 500 mcg/kg a 1000 mcg/kg, seguida de infusão contínua. Bolus de esmolol pode ser repetido antes de cada incremento na taxa de infusão contínua. Manutenção: 50 mcg/kg/minuto. A taxa de infusão pode ser aumentada a cada 4 a 5 minutos. São recomendadas doses de no máximo 200 a 300 mcg/kg/minuto.	Hipotensão, bradicardia, náuseas, tontombidade, necrose cutânea local se extravasamento. Devido ao risco de bradicardia orienta-se observar a frequência sobre a frequência cardíaca, que deve permanecer entre 60-80bpm.	Acetofenolona, furosemida
NITROPRUSSIATO DE SÓDIO (NPS)	Potente vasodilatador misto com efeito arterial e venoso, com início de ação rápido e tempo de meia-vida extremamente curta, sendo assim considerado hipotensor ideal nas situações que requerem controle preciso da pressão arterial.	Ampola de 50mg/2ml, equivalente a 25 mg/ml	EV infusão: diluir preferencialmente em 248 ml de SG5% (concentração final: 0,2 mcg/ml ou 200 mcg/ml) e a BOLSA DEVE SER PROTEGIDA DA LUZ. Após conexão moinho-bombear e após a diluição se torna levemente marrom. Administração preferencial em acesso venoso central ou acesso venoso periférico calibroso. ESTABILIDADE 24h temperatura ambiente. Descartar soluções de cor intensa (indicativo de degradação): marrom escuro, azul, verde.	Inicial: 0,25-0,5 mcg/kg/minuto Manutenção: 0,25-10 mcg/kg/minuto, sendo a dose efetiva usual de 0,5-3 mcg/kg/minuto (indica-se realizar pequenos incrementos, 0,1-0,2 mcg/kg/minuto, a cada 5-10 minutos se necessário e tolerado)	Quando administrado em altas doses etou por longo período pode ocorrer infusão por veia, com consequentes alterações no consumo de oxigênio e acidez láctica. Sintomas descritos: hipotensão grave, ansiedade, confusão, convulsões, torções, sudorese, cefaleia, taqui ou bradicardia, visão turva, náuseas, vômitos, diarreia, coma, rash cutâneo.	Amiodarona, ampicilina-sulbactam, enfloridona B, cefazidima, ciprofloxacina, diazepam, dobutamina, fenitina, levofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima.

TABELA 3 - OUTRAS DROGAS UTILIZADAS

MEDICAMENTO	PROPRIEDADE	APRESENTAÇÃO	PREPARO E ESTABILIDADE	DOSE	REAÇÕES ADVERSAS	INCOMPATIBILIDADES
FENITOÍNA	É um fármaco antiepiléptico que inibe a propagação da atividade convulsiva no córtex motor, possivelmente pela promoção do efluxo de sódio neuronal, o que estabiliza o limiar de convulsão contra a hiperexcitabilidade. Reduz a atividade máxima de centros do tronco cerebral responsável pela fase tônica das crises tônico-clônicas.	Ampola 250 mg/5 mL equivalente a 50 mg/ml	EV infusão (para os casos de administração por acesso periférico devido à ardência - vesicante e risco de febre): aspirar a dose prescrita (varia de 2 ml a 20 ml - 4 ampolas para hidratação) (concentração final: 5 a 10 mg/ml) e diluir em 100 ml de SF 0,9%; infundir em 1h. Velocidade máxima infusão: - Adultos: 50 mg/min - Crianças e idosos: 20 mg/min - Cardiopatas e idosos: 20 mg/min Observação: Antes e após a administração linear o dispositivo de infusão com SF 0,9%.	Dose de ataque (hidratação) usual: 1000 mg (4 ampolas) Manutenção usual: 100 mg 8/8h ou conforme ajustes baseados em medidas de nível sérico do fármaco.	Irritação venosa, tromboflebite, necrose cutânea local, broncoespasmo, hipotensão, náuseas, rash cutâneo.	Possui incompatibilidade com praticamente todos os medicamentos. Orientar-se para usar infusões (exceto se SF 0,9%), lavar o acesso, administrar e novamente lavar o acesso.
ÁCIDO TRANEXÂMICO	Agente antifibrinolítico que atua bloqueando a ligação do plasminogênio à fibrina, inibindo competitivamente a ativação de plasminogênio em plasmina. Este bloqueio retarda o processo de fibrinólise e preserva coágulos.	Ampola 250 mg/5mL, equivalente a 50 mg/ml	De acordo com a posologia recomendada (1g 6/6h), cada 1g (4 ampolas) deve ser diluído em 50 - 250 ml SF 0,9% ou SG 5% (definição de volume: a critério médico). Infusão de 15 a 60 minutos, até 50 mg/minuto. Exemplo: 1g (= 20 ml) em 200 ml SF 0,9% ou SG 5%, resulta na concentração de 4 mg/ml. Cada 12,5 ml contém 50 mg, logo o tempo de infusão será de 20 minutos. ESTABILIDADE 24 h após diluição, temperatura ambiente.	Dose de ataque 1000mg (4 ampolas). Repetir a dose após 2h da primeira dose. Após seguir 1000mg 6/6h até completar 72h do iclus ou tratar o aneurisma (o que ocorrer primeiro)	A administração intravenosa rápida pode ocasionar náuseas, vômitos, hipotensão arterial ou bradicardia. Distúrbios visuais relacionados a cones podem ocorrer quando há uso prolongado.	Ampicilina, ampicilina-sulbactam, penicilina G potássica, piperacilina- tazobactam. Observação: o fabricante orienta evitar uso em Y com outras soluções, pois não há testes realizados com muitos fármacos.

TABELA 4 - DROGAS UTILIZADAS PARA SEDAÇÃO E / OU ANALGESIA						
MEDICAMENTO	PROPRIEDADES	APRESENTAÇÃO	PREPARO E ESTABILIDADE	DOSE	REAÇÕES ADVERSAS	INCOMPATIBILIDADES
CETAMINA	Agente analgésico e sedativo. Possui propriedades especiais que a tornam útil a pacientes sob o risco de hipotensão e broncoespasmo. Gera rapidamente um estado hipnótico e profunda analgesia, resultando em estado anestésico (estado dissociativo), não necessariamente associado a desinibição, e podem ocorrer movimentos oculares, movimento involuntário de membros e respiração espontânea.	Ampola 100 mg/20 mL, equivalente a 50 mg/ml Frasco-ampola 500 mg/10 mL, equivalente a 50 mg/ml	EV direto: diluir 2 ml de ampola em 8 ml de AD, SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 10 mg/ml); preconiza-se administração lenta (3-5 minutos). EV infusão: 1 frasco-ampola de 10 ml em 240 ml de SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 2 mg/ml; não há na literatura a diluição que indique soluções mais concentradas). ESTABILIDADE 24 h após diluição, temperatura ambiente.	Inicial: 1-2 mg/kg Manutenção: 0,1-1 mg/kg/h	Ansedade, diáforese, inórcia e confusão (recomenda-se associar benzodiazepínicos), principalmente quando utilizada a apresentação convencional (mistura sublingual), sendo a incidência menor em jovens (< 15 anos) e idosos (> 65 anos); risco de depressão respiratória, hipotensão, taquicardia e aumento da pressão intracraniana.	Ampicilina, bicarbonato de sódio, diazepam, fenitína, fenobarbital, fosfato de potássio, furosemida, heparina, insulina regular, meprobem, sulfametoxazol, trimetoprima, toperal.
FENTANIL	Potente analgésico opióide agonista do receptor μ com efeitos farmacológicos similares à morfina e meperidina. É 50 a 100 vezes mais potente que a morfina, ou seja, 0,1 mg de fentanil equivale a 10 mg de morfina. Os efeitos incluem analgesia, redução da ansiedade, sensação de relaxamento, euforia, miose e supressão da tosse. Dentre as demais opções, o fentanil preserva a estabilidade hemodinâmica. O pico dos efeitos analgésicos é cerca de 5 minutos e a recuperação dos efeitos rapidamente, entretanto, em doses maiores ou infusões mais prolongadas, os efeitos tornam-se duradouros.	Ampola 0,25mg/5 mL, equivalente a 0,05 mg/ml Frasco-ampola 0,5 mg/10 mL, equivalente a 0,05 mg/ml	EV direto: utilizar a ampola, administrar lentamente, 3 a 5 minutos. EV infusão: Solução 1 (simples): 2 frascos-ampola de fentanil (20 ml) em 80 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 0,01 mg/ml = 10 mg/ml) Solução 2 (simples): 5 frascos-ampola de fentanil (50 ml) em 200 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 0,01 mg/ml = 10 mg/ml) Solução 3 (concentrada): 10 frascos-ampola de fentanil (100 ml) em 150 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 0,04 mg/ml = 20 mg/ml) ESTABILIDADE 24 h temperatura ambiente	Inicial: 0,35-1,5 mg/kg Manutenção: 0,7-10 mg/kg/h	Náuseas, vômitos, prurido, constipação, depressão respiratória, rigidez muscular (na administração rápida de doses).	Fenitína, sulfametoxazol-trimetoprima, toperal
MEDICAMENTO	PROPRIEDADES	APRESENTAÇÃO	PREPARO E ESTABILIDADE	DOSE	REAÇÕES ADVERSAS	INCOMPATIBILIDADES

<p>MIDAZOLAM</p>	<p>É um benzodiazepínico de curta ação, farmacologicamente similar ao diazepam e a outros benzodiazepínicos, exibindo ação sedativa, hipnótica, anticonvulsivante, ansiolítica, amnésia anterógrada e de relaxamento muscular.</p>	<p>Ampola 15 mg/3 ml, equivalente a 5 mg/ml</p> <p>Ampola 50mg/10 ml, equivalente a 5 mg/ml</p>	<p>EV direto, administrar lentamente (taxa aproximada: 2 mg/minuto)</p> <p>EV infusão: Solução 1 (simples): 2 ampolas de midazolam (20 ml) em 80 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 1 mg/ml = 100 mg/ml)</p> <p>Solução 2 (simples): 5 ampolas de midazolam (50 ml) em 200 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 1 mg/ml = 100 mg/ml)</p> <p>Solução 3 (concentrada): 10 ampolas de midazolam (100 ml) em 150 ml SF 0,9% ou SG 5% (concentração final: 2 mg/ml = 200 mg/ml)</p> <p>ESTABILIDADE 24 h temperatura ambiente</p>	<p>Inicial: 0,02-0,08 mg/kg</p> <p>Manutenção: 0,04-0,2 mg/kg/h</p> <p>Observação: Possibilidade de acumulo em pacientes com insuficiência renal.</p>	<p>Náuseas, vômitos, delírium, depressão respiratória, eritema e dor se administrado por acesso periférico.</p>	<p>Amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ampicilina-sulbactam, anfotericina B, bicarbonato de sódio, cefepima, cefazidima, cefuroxima, dexametasona, diazepam, dobutamina, fenitina, fluoremido, hidroclorona, imipenem-cilastatina, micalungina, omeprazol, piperacilina-tazobactam, propofol, sulfametoxazol-trimetoprima, topentál.</p>
<p>PROPOFOL</p>	<p>Agente hipnótico de curta duração altamente lipofílico contido em uma emulsão. Possui um rápido início ação e despertar mais rápido.</p>	<p>Frasco-ampola 200 mg/20 ml, equivalente a 10 mg/ml</p>	<p>Agitar o frasco-ampola antes de aspirar a dose. Desaguar qualquer porção restante.</p> <p>EV direto: não diluído em bolus</p> <p>EV infusão: não é necessário diluir, mas se solicitado, diluir apenas em SG 5% (exige concentração MÍNIMA a 2 mg/ml). Não utilizar equipo com filtro.</p> <p>Administrar preferencialmente em via venosa central ou acesso periférico calibroso.</p> <p>ESTABILIDADE 12h puro em temperatura ambiente. É recomendada a troca do sistema de infusão a cada 12h.</p>	<p>Inicial: 0,03-0,15 mg/kg/minuto</p> <p>Manutenção: 0,5-4,8 mg/kg/minuto</p>	<p>Hipotensão, elevação de triglicéridos, pancreatite, síndrome da infusão de propofol*, Risco de depressão respiratória. Há relatos de dor / ardência quando administrado em vias periféricas de pequeno calibre.</p> <p>* Aumento de triglicéridos, hipotensão, anemia, insuficiência renal, hipercalemia, rebotomólise e disfunção hepática (probabilidade aumenta com doses > 5 mg/kg/h mantidas por tempo > 48h).</p>	<p>Anfotericina, anfotericina B, atracúrio, cloreto de cálcio, ciprofloxacino, diazepam, fenitina, levofloxacino, metoprololamida, metronidazol.</p>

Anexo 6

ESCALA DE RICHMOND DE AGITAÇÃO E SEDAÇÃO (RASS)

Escore	Termos	Descrição
+ 4	Combativo	Francamente combativo, violento, levando a perigo imediato da equipe de saúde
+ 3	Muito agitado	Agressivo, pode puxar tubos e cateteres
+ 2	Agitado	Movimentos não-intencionais freqüentes, briga com o respirador (se estiver em ventilação mecânica)
+ 1	Inquieto	Ansioso, inquieto, mas não agressivo
0	Alerta e calmo	
- 1	Torporoso	Não completamente alerta, mas mantém olhos abertos e contato ocular ao estímulo verbal por ≥ 10 seg
- 2	Sedado leve	Acorda rapidamente, e mantém contato ocular ao estímulo verbal por < 10 seg
- 3	Sedado moderado	Movimento ou abertura dos olhos, mas sem contato ocular com o examinador
- 4	Sedado profundamente	Sem resposta ao estímulo verbal, mas tem movimentos ou abertura ocular ao estímulo tátil / físico
- 5	Coma	Sem resposta aos estímulos verbais ou exame físico

Anexo 7

CUIDADOS PARA ARTERIOGRAFIA CEREBRAL**Preparo para o exame**

- () NPO 6h antes do exame
- () Acesso venoso periférico no MSE (Abocath 20)
- () Hidratação IV(mínima: 1000 ml SF 0,9% antes do exame)
- () Laboratório prévio (HMG, TP, KTTP, plaquetas, Na, Mg, K, creatinina e ureia)
- () Tricotomia inguinal bilateral
- () Transporte medicalizado (a ser providenciado por equipe de enfermagem do setor onde está o paciente)
- () Termo de Consentimento assinado

Cuidados após o exame

- Repouso absoluto com membro inferior estendido e imóvel por 6h
- Atentar para edema/abaulamento inguinal (hematoma), rotina da enfermagem
- Hidratação IV (mínima: 1000 ml SF 0,9% antes do exame)

14.5. Apresentação Oral em Congresso

- 14.5.1. Congresso Panamericano de Terapia Intensiva, Novembro de 2016: "Utilização concomitante do Doppler transcraniano e da medida do diâmetro da bainha do nervo óptico na avaliação da hemodinâmica cerebral: o efeito da cranioplastia"
- 14.5.2. 7th Meeting of the Cerebral Autoregulation Network (CARNet) - Berlin, Abril 2017 "Early transient hyperemic response test to predict outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage "
- 14.5.3. Neurosul - Agosto de 2017: "Efeito da cranioplastia tardia na hemodinâmica cerebral após craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico: avaliação com Doppler transcraniano e ultrassonografia do nervo óptico "
- 14.5.4. Neurosul - Agosto de 2017: "Cranioplastia tardia e seus efeitos na hemodinâmica cerebral e função cognitiva"
- 14.5.5. Neurosul - Agosto de 2017: "Desfecho funcional a longo prazo pós craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico: experiência de um centro de referência"
- 14.5.6. Neurosul - Agosto de 2017; "Coorte de pacientes com HSA num centro de referência neurocirúrgica: o desfecho após a alta hospitalar"
- 14.5.7. Congresso Brasileiro AVC 2017 - "A contribuição do Doppler transcraniano na predição do desfecho na Hemorragia Subaracnóidea"

14.6. Apresentação de Poster em Congresso

- 14.6.1. Congresso Panamericano de Terapia Intensiva, Novembro de 2016: "Aplicação do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em um centro de referência no sul do Brasil para prever mortalidade intra-hospitalar na hemorragia subaracnóideia aneurismática"
- 14.6.2. BRAIN - Berlin, Abril 2017 "Cerebral blood flow, optic nerve sheath diameter and neurological status evaluation in patients submitted to post-traumatic decompressive craniectomy and late cranioplasty"
- 14.6.3. 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2017, Berlin - "Cranioplasty effect on cerebral hemodynamics in posttraumatic decompressive craniectomized patients: a transcranial Doppler and optic nerve sheath diameter analysis"
- 14.6.4. Congresso Gaúcho de Medicina de Emergência Setembro 2017 "A caracterização do paciente com hemorragia subaracnóideia num centro de referência: um estudo prospectivo"
- 14.6.5. Congresso Gaúcho de Medicina de Emergência - Setembro 2017 "Desfecho funcional a longo prazo após craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico: experiência de um centro de referência "
- 14.6.6. Congresso Brasileiro AVC 2017 - Outubro 2017 "Hemorragia Subaracnóideia espontânea: dados clínicos e epidemiológicos de um centro de referência da região Sul do Brasil"
- 14.6.7. XIII World Congress of Intensive and Critical Care Medicine - Novembro 2017 "The functional outcome after hospital discharge in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: data from a cohort in a public reference hospital southern Brazil"

- 14.6.8. Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - 2017 "Coorte de pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática em um centro de referência sulbrasileiro: a importância da avaliação prospectiva"
- 14.6.9. International Society of Intensive Care and Emergency Medicine 2018 "Subarachnoid hemorrhage outcomes in a large Brazilian cohort – a multicentric study"
- 14.6.10. VIII Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, Julho 2018 "Monitorização da pressão intracraniana após a craniectomia descompressiva: experiência de um centro de referência neurocirúrgico "
- 14.6.11. VIII Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva, Julho 2018 "Desfecho O FUNCIONAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS A CRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NEUROCIRÚRGICO
- 14.6.12. VIII Congresso Gaúcho de Terapia Intensiva , Julho 2018 "HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA: DO DIAGNÓSTICO AO DESFECHO PÓS ALTA HOSPITALAR – EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA"
- 14.6.13. 16th Annual Meeting – Neurocritical Care Society's, Setembro, 2018. " The Functional Outcome Impact of Early Cerebrovascular Autoregulation Impairment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage"
- 14.6.14. XVIII Simposium de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico PIC 2018 - Novembro 2018 - Barcelona: "El efecto de la craneoplastia tardía en la hemodinamica cerebral de pacientes sometidos a craniectomía descompresiva por traumatismo craneoencefálico"
- 14.6.15. XVIII Simposium de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico PIC 2018 - Novembro 2018 - Barcelona: "Pronóstico de los pacientes con monitoreo de presión intracraneal después de la craniectomia descompresiva

- 14.6.16. XVIII Simposium de Neuromonitorización y Tratamiento del Paciente Neurocrítico PIC 2018 - Noviembre 2018 - Barcelona: "El pronóstico en hemorragia subaracnoidea no traumática: serie de 160 pacientes en un único centro en Sudamérica"