



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ALEXANDRE SANCHES LARANGEIRA

**ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E
HIPERTENSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES
CRÍTICOS COM HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA**

Londrina
2016

ALEXANDRE SANCHES LARANGEIRA

**ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E
HIPERTENSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES
CRÍTICOS COM HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion

Londrina
2016

ALEXANDRE SANCHES LARANGEIRA

**ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E HIPERTENSÃO
INTRACRANIANA EM PACIENTES CRÍTICOS COM
HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para o título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dra. Cintia Magalhães
Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Olavo Franco Ferreira Filho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 13 de dezembro de 2016

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter iluminado todos os passos nesta caminhada para concretizar mais um sonho profissional.

Obrigado à minha mãe que com o seu amor e exemplo me ensinou princípios essenciais para a minha formação pessoal. Muito carinho e gratidão devo à minha esposa pela compreensão e ajuda nos momentos difíceis e trabalhosos dessa jornada e ao meu filho que é a grande motivação para as minhas conquistas.

Sou grato também a todos no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, principalmente à Dra Lucienne Tibery Queiroz Cardoso que apoiou e possibilitou as condições para minhas realizações.

Especialmente agradeço à minha orientadora Dra Cintia Magalhães Carvalho Grion que com muita paciência me apoiou e partilhou seus conhecimentos valorosos, possibilitando a superação das minhas dificuldades e consequentemente o sucesso deste trabalho.

Laranjeira, Alexandre Sanches. **Análise do fluxo sanguíneo cerebral e hipertensão intracraniana em pacientes críticos com hiperamonemia não hepática.** 2016. 72f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

RESUMO

Introdução: A hiperamonemia é reconhecidamente uma causa de encefalopatia metabólica caracterizada por confusão e coma e, se não tratada, progride com hipertensão intracraniana, convulsões e morte. O edema cerebral e a hipertensão intracraniana devem ser tratados em caráter de emergência e a eliminação de amônia deve ser facilitada. A avaliação a beira leito das graves complicações da hiperamonemia não hepática de maneira não invasiva nos pacientes críticos é de grande valor, visto que os modos invasivos de monitorização da pressão intracraniana estão sujeitos a complicações graves como infecção, sangramentos e intercorrências durante o transporte do paciente grave.

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis elevados de amonemia de origem não hepática e hipertensão intracraniana avaliada por dopplerfluxometria e medida da bainha de nervo óptico.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo em pacientes graves internados consecutivamente em Unidades de Terapia Intensiva geral (clínico-cirúrgica) e de queimados do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina entre março de 2015 e fevereiro de 2016. Foram calculados os escores APACHE II na admissão e diariamente o escore SOFA dos pacientes. Também foram registrados a escala de coma de Glasgow, uso de sedação, uso de drogas vasoativas e a necessidade de terapia renal substitutiva. Foram coletadas amostras para dosagem sérica de amônia e os primeiros 50 resultados consecutivos dos casos de hiperamonemia leve, moderada e grave foram submetidos a avaliação por doppler transcraniano. Se o paciente pontuava menos que 8 na escala de coma de Glasgow, também era realizada a medida da bainha de nervo óptico.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os pacientes que apresentaram ou não hiperamonemia no que se refere aos escores de gravidade iniciais como APACHE II e SOFA nem em relação à idade, gênero, uso de drogas vasoativas ou necessidade de terapia renal substitutiva. Não houve diferença de velocidade de fluxo nas artérias cerebrais examinadas entre os pacientes com e sem hiperamonemia, nem entre os grupos de maior ou menor gravidade do distúrbio. Os pacientes com hiperamonemia apresentaram maior tempo de internação em UTI. O grupo com hiperamonemia grave apresentou espessura de bainha do nervo óptico significativamente maior que os pacientes com hiperamonemia leve e moderada. O desfecho composto de escala de coma de Glasgow baixo e aumento de bainha do nervo óptico foi maior nos pacientes com hiperamonemia grave. Foi observada maior mortalidade no grupo com hiperamonemia grave.

Conclusões: A hiperamonemia não hepática foi frequente e os pacientes eram graves com múltiplas disfunções orgânicas. Houve associação de hiperamonemia grave e hipertensão intracraniana definida como um desfecho composto de escala de coma de Glasgow menor que 8 e aumento de bainha do nervo óptico. Não foi encontrada correlação entre níveis de amônia e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ao exame de doppler. A hiperamonemia grave se associou a maior mortalidade

Palavras chaves: Hiperamonemia. ultrassonografia doppler Transcraniana. Nervo óptico. Hipertensão intracraniana. Cuidados críticos.

Laranjeira, Alexandre Sanches. **Intracranial hypertension and cerebral blood flow in critical care patients with non hepatic hyperammonemia**. 2016. 72p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

ABSTRACT

Introduction: Hyperammonemia is a known cause of metabolic encephalopathy that manifest with confusion, coma and when not recognized and treated, progresses to intracranial hypertension, convulsions and death. Cerebral edema and intracranial hypertension must be treated as soon as possible and ammonia elimination from the body should be facilitated. Bedside evaluation in this critical situation by a non invasive method have a great value, since invasive methods of intracranial pressure monitoring may cause harmful complications like infection, bleeding and complications due to transportation.

Objective: Evaluate the association of non hepatic hyperammonemia and intracranial hypertension by transcranial doppler and measure of the optic nerve sheath.

Methods: A prospective cohort study of critical care patients consecutively admitted in an intensive care unit (clinical and surgical) and a critical care unit of burn patients of the Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina was carried out from march 2015 to february 2016. APACHE II score was calculated at admission and SOFA score was calculated daily. The Glasgow coma scale, use of sedatives, vasoactives drugs, and dialysis were recorded. Samples for serum ammonia were drawn and classified according to its severity. The patients had its main cerebral arteries insonated by transcranial doppler and whenever the Glasgow coma scale was less than 8, a measure of the optical nerve sheath was taken.

Results: There was no significant difference among patients with or without hyperammonemia related to the initial prognosis scores like APACHE II or SOFA not even related age, sex, vasoactive drugs or need of dialysis. There was no difference in the flow velocity of the cerebral arteries insonated among patients with and without hyperammonemia, including in severe ammonia classification. Patients with hyperammonemia had longer length of stay in ICU. The group of severe hyperammonemia had a larger optic nerve sheath than low or moderate hyperammonemia. The composite endpoint based on low Glasgow coma scale and increased optic nerve sheath was more frequent in the group of high hyperammonemia. Higher mortality was observed in this group.

Conclusions: Non hepatic hyperammonemia was frequent and the patients were sicker and with multiple organ disfunctions. There was an association between higher serum ammonia and intracranial hypertension defined by a composite endpoint of 8 or lower points in Glasgow coma scale and increase in optic nerve sheath. There was no correlation between ammonia levels and cerebral blood flow velocity by transcranial doppler. Severe hyperammonemia was associated to a higher mortality rate.

Key words: Hyperammonemia. Ultrasonography. Doppler. Transcranial. Optic nerve. Intracranial hypertension. Critical care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – O metabolismo da amônia.	21
Figura 2 – O ciclo da ureia	22
Figura 3 – Avaliação sonográfica da bainha do nervo óptico	28
Figura 4 – Esquematização de doppler transcraniano da artéria cerebral média	30
Figura 5 – Fórmula do índice de pulsatilidade.....	30
Figura 6 – Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo.....	52
Figura 7 – Comparação do desfecho mortalidade na unidade de terapia intensiva confor-me os estratos de amonemia.....	53
Figura 8 – Curva ROC do nível de amonemia para o desfecho de mortalidade na unidade de terapia intensiva.....	54
Figura 9 – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando os grupos de pacientes estratificados pelos níveis de amonemia	55
Figura 10 – Pontuações no escore SOFA conforme os estratos de amonemia	56
Figura 11 – Curva ROC do nível de amonemia para o desfecho composto de sinais de hipertensão intracraniana.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Causas de Hiperamonemia.....	23
Tabela 2 – Características clínicas e de desfecho dos pacientes.....	52
Tabela 3 – Características das avaliações sonográficas estratificadas por nível de amone-mia.....	53

LISTA DE SIGLAS

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AUC	Área sob a curva
BNO	Bainha de Nervo Óptico
CAEE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DTC –	Doppler Transcraniano
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
GLDH	Glutamato Desidrogenase
HNH	Hiperamonemia Não Hepática
HSA	Hemorragia Subaracnóide
HU-UEL	Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina
IP	Índice de Pulsatilidade
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced form</i>
NAGS	N-Acetilglutamato Sintetase
NPT	Nutrição Parenteral Total
PICe	Pressão Intracraniana estimada
PO	Pós operatório
RASS	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>
RNI	Razão Normalizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TAP	Tempo de Ativação da Protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCE	Trauma Cranioencefálico
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VFd	Velocidade de Fluxo Diastólico
VFm	Velocidade de Fluxo Médio
VF _s	Velocidade de Fluxo Sistólico
VR	Valor de Referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.2	Revisão da Literatura	20
1.2.1	Hiperamonemia	20
1.2.2	Hiperamonemia Não Hepática	22
1.2.3	Edema Cerebral e Hipertensão Intracraniana na Hiperamonemia.....	25
1.2.4	Métodos de Avaliação Neurológica	26
1.2.4.1	Oftalmoscopia.....	27
1.2.4.2	Bainha do Nervo Óptico	27
1.2.4.3	Doppler Transcraniano	29
2	OBJETIVOS	32
2.1	Objetivo Gera	32
2.2	Objetivos Específicos	32
3	MÉTODOS	33
3.1	Delineamento	33
3.2	Período e Local do estudo.....	33
3.3	População do estudo.....	33
3.4	Amostragem.	33
3.5	Crítérios de inclusão e exclusão.....	33
3.6	Coleta de dados	34
3.6.1	Dosagem de Amônia.....	34
3.6.2	Medida do Fluxo Sanguíneo Cerebral.....	35
3.6.3	Medida da Bainha do Nervo Óptico.....	36
3.6.4	Definições.....	36
3.7	Aspectos éticos	37
3.8	Análise estatística.....	37
4	ARTIGO CIENTÍFICO	38
4.1	Resumo	38
4.2	Introdução.....	39
4.3	Métodos.....	40
4.4	Resultados.....	44
4.5	Discussão	45
4.6	Referências Bibliográficas.....	48

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NOS ITENS 1 e 3	61
	APÊNDICES E ANEXOS	60
	APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
	ANEXO 1 - Parecer Comitê Ética em Pesquisa	68
	ANEXO 2 - Instrução aos autores para revista " <i>Intensive Care Medicine</i> "	71

1 INTRODUÇÃO

A hiperamonemia pode cursar com encefalopatia clinicamente representada por um amplo espectro clínico, desde alterações discretas do nível neurológico até edema cerebral. Possui grande morbimortalidade e frequentemente requer cuidados intensivos durante seu tratamento[1]. A prevalência desta alteração laboratorial não é bem estabelecida, inclusive porque sua elevação pode ser de difícil correlação com a apresentação clínica do doente em determinados casos. A insuficiência hepática fulminante é a causa mais comum de hiperamonemia aguda em unidades de terapia intensiva (UTIs) de adultos com cerca de 2.000 casos por ano[1], porém, diversos fatores como nutrição parenteral total, hemorragias gastrointestinais, uso de corticosteroides, trauma, infecções bacterianas e neoplasias[1], todos comuns em pacientes críticos, também são causas estabelecidas de hiperamonemia.

Quando a falência hepática não é responsável pela elevação dos níveis de amônia, causas incomuns de hiperamonemia devem ser investigadas[1]. Entre elas, existem os erros inatos do metabolismo (EIM) cuja população heterozigota pode apresentar sintomas somente durante situações de estresse fisiológico (infecções graves e pós-operatórios) e a hiperamonemia estará presente, na maioria dos casos, sem evidência de disfunção hepática[2]. Walker relata um crescente número de casos de crises hiperamonêmicas fatais[3], entretanto, exceto por Prado et al, que verificaram incidência de 73% de hiperamonemia em pacientes internados em UTI geral e de queimados[4], não existem ao nosso conhecimento estudos epidemiológicos relevantes sobre hiperamonemia não hepática (HNH) em pacientes críticos.

Geralmente a hiperamonemia de etiologia hepática em adultos é associada a edema cerebral, diminuição do metabolismo cerebral e aumento no fluxo sanguíneo cerebral[5], entretanto, em alguns casos, o fluxo cerebral pode estar reduzido e então o uso de drogas que diminuem o fluxo sanguíneo cerebral e a perfusão cerebral deve ser evitado. Nos casos de encefalopatia metabólica, estudos radiológicos são realizados visando exclusão de lesões estruturais do parênquima cerebral como causa da encefalopatia. A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para o diagnóstico de edema cerebral, mas não é o método diagnóstico de escolha para a encefalopatia hepática. De acordo com Blei et al[6], a monitorização da pressão intracraniana de maneira invasiva através de inserção de cateter intracraniano está associada a complicações, sendo que em diversas ocasiões o manejo da hipertensão intracraniana é feito de maneira empírica e o uso de ferramentas não invasivas de monitorização de fluxo cerebral e de pressão intracraniana têm valor inestimável para o manejo de tal paciente.

Existem diversos métodos para monitorização do edema cerebral e da hipertensão intracraniana, sendo que o padrão-ouro ainda é o cateter intracraniano[7]. A avaliação do edema cerebral de maneira não invasiva pela tomografia de crânio é amplamente

utilizada[8], porém de difícil realização nos pacientes críticos. Na literatura, são reconhecidas outras maneiras de monitorização do edema cerebral e da consequente hipertensão intracraniana como doppler transcraniano (DTC), oftalmoscopia e a medida sonográfica da bainha do nervo óptico (BNO)[7].

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 HIPERAMONEMIA

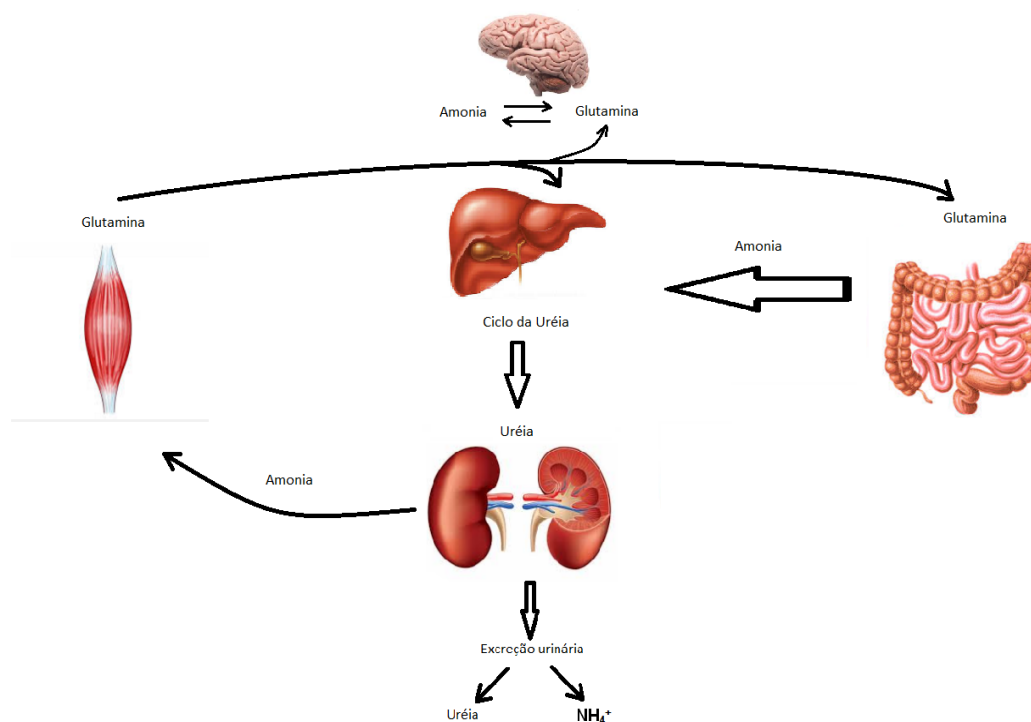
A amônia é um produto do metabolismo dos aminoácidos derivados das proteínas da dieta de todos os animais e que pode ser reciclada e utilizada em diversos processos bioquímicos[9]. Seu excesso é excretado diretamente no caso de animais amoniotéticos (caso de peixes vertebrados) ou convertido em ácido úrico (pássaros e répteis) ou ureia (vertebrados terrestres).

Muitos órgãos estão envolvidos no metabolismo da amônia, em maior ou menor grau, de acordo com o seu metabolismo proteico, e o excesso de amônia gerado nos tecidos extra-hepáticos humanos é altamente permeável pela barreira hematencefálica[3] e tóxico para o sistema nervoso central. Em teoria, todos os órgãos possuem mecanismos de controle e metabolização da amônia e as enzimas glutamina-sintetase e glutaminase, estão presentes em diversos órgãos e sistemas do organismo[10], e têm grande importância nesse contexto, pois são responsáveis pela transformação de ácido glutâmico e amônia em glutamina e vice-versa(Figura 1).

Nos intestinos existe absorção de amônia proveniente da dieta proteica e da degradação da ureia pelas bactérias colônicas, que pode representar cerca de 50% da amônia absorvida pelo cólon em jejum[3]. A quantidade de amônia absorvida pelo cólon pode aumentar nos casos de sangramento gastrointestinal. Os enterócitos também utilizam a glutamina sérica como importante fonte energética, liberando como subprodutos glutamato e amônia, contribuindo assim com a hiperamonemia, especialmente nos casos de insuficiência hepática[10].

Nos músculos, apesar de haver pouca atividade da glutamina-sintetase, o conjunto total de sua massa oferece grande impacto no metabolismo da amônia[10], já que o tecido muscular tem a capacidade de degradar aminoácidos para a produção de energia com consequente geração de amônia que é transformada em glutamina ou alanina para posterior metabolização hepática[9]. Nos casos de atividade muscular intensa ou de jejum prolongado o metabolismo é desviado para a utilização de aminoácidos como fonte energética aumentando assim a produção de amônia[9].

Nos rins, como em diversos outros órgãos, existem as enzimas glutaminase e glutamina-sintetase com o diferencial que a glutaminase é fortemente inibida pelo glutamato. Cerca de 30% da amônia renal é excretada na urina para acidificação urinária, entretanto, esses valores podem variar de 50 a 70% nos casos de acidose metabólica e serem reduzidos a até 18% nos estados de alcalose metabólica[10]. A amônia excretada reage com ácidos metabólicos formando sais que facilitam sua eliminação urinária[9], contribuindo, portanto, para a eliminação de ácidos fixos pelo organismo.



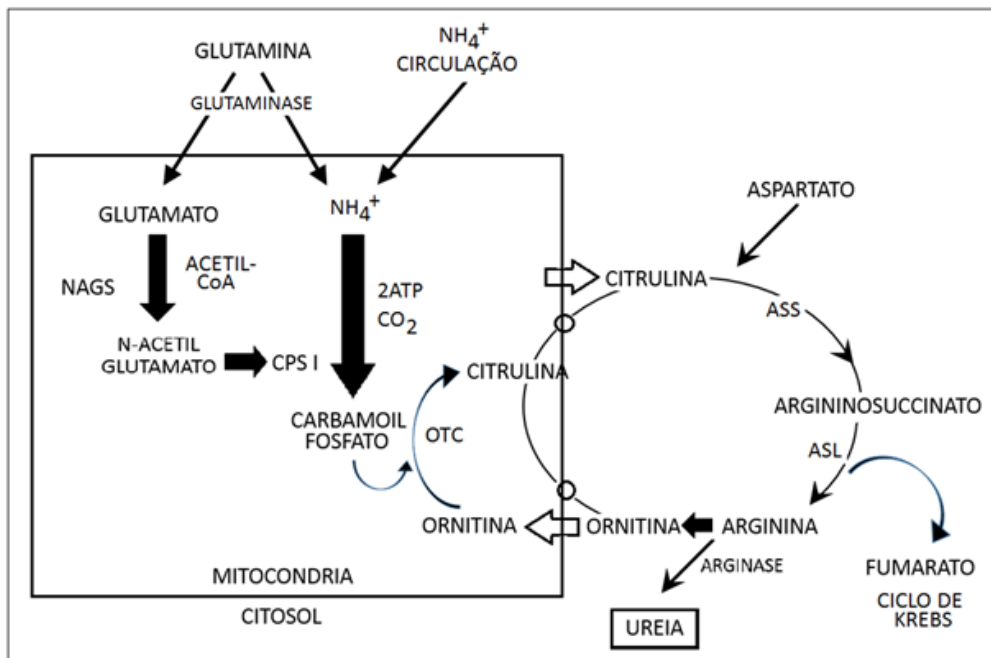
(Adaptado de Clay et al, 2007)

Figura 1: O metabolismo da amônia

No fígado ocorre a metabolização do excesso de compostos nitrogenados que serão excretados (ureia) ou transformados em uma forma não tóxica (glutamina) pelos hepatócitos peri portais e peri venosos, respectivamente. A metabolização dos compostos nitrogenados em ureia pelo ciclo da ureia (Figura 2) também envolve bicarbonato, motivo pelo qual a metabolização da amônia pode ser afetada por alterações no pH[10].

Os hepatócitos peri venosos possuem grande quantidade de glutamina sintetase que por ter alta afinidade à amônia, conseguem sequestrar e transformar o excesso de amônia que tenha escapado dos hepatócitos periportais em glutamina, impedindo uma eventual sobrecarga de amônia de atingir a circulação sistêmica[10].

A barreira hematencefálica é altamente permeável à amônia, deixando o tecido cerebral exposto às variações da amonemia[9]. Os astrócitos contêm 80% da glutamina-sintetase do tecido cerebral e são responsáveis por transformar a amônia em glutamina a qual será utilizada pelos neurônios para formar γ -aminobutirato e glutamato que são importantes neurotransmissores cerebrais[10]. Portanto, em situações normais, o cérebro também é um local de metabolização e utilização da amônia.



(Adaptado de Prado et al., 2015)

Legenda: ASL: argininosuccinatoliase; ASS: argininosuccinatosintetase; CPS I: carbamoil fosfato sintetase I; NAGS: n-acetil glutamato sintetase; OTC: ornitina transcarbamilase

Figura 2: O ciclo da ureia

A causa mais comum de hiperamonemia em pacientes críticos é a insuficiência hepática[1] e a elevação dos níveis séricos de amônia se dá pela perda da capacidade de metabolização do ciclo da ureia com a morte dos hepatócitos e posterior saturação e falha dos mecanismos já descritos de controle da amônia. Sabe-se que o *shunt* porto-cava que se desenvolve na insuficiência hepática é mais importante que a absorção e produção de amônia intestinal[11]. O sequestro de amônia para formação de glutamina pelos miócitos também não resulta em detoxificação da mesma porque posteriormente essa glutamina muscular será reutilizada como fonte energética muscular, liberando novamente amônia na circulação[10]. Os rins conseguem aumentar a capacidade excretora de amônia nos quadros iniciais de hiperamonemia, porém com a manutenção do quadro e consequente disfunção renal (uso de diuréticos, desidratação, síndrome hepatorenal, etc) essa capacidade se perde e a produção renal de amônia suplanta sua capacidade excretora[10].

Não existe um consenso sobre a definição de amonemia ameaçadora à vida. São considerados normais níveis abaixo de $35 \mu\text{mol/L}$, enquanto que níveis de 200 a $500 \mu\text{mol/L}$ são associados a prognóstico neurológico ruim e morte[1,12].

1.2.2 HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA

Quando a causa da hiperamonemia não é a insuficiência hepática, várias outras etiologias incomuns devem ser investigadas[3]. Essas etiologias basicamente se dividem

entre as que geram aumento de produção de amônia ou as que diminuem a eliminação da mesma, conforme pode ser percebido na Tabela 1.

Tabela 1 - Causas de Hiperamonemia

Aumento Produção de Amônia	Diminuição Eliminação de Amônia
Infecções	Falência Hepática
Bactérias Produtoras Urease (<i>Proteus sp, Klebsiella sp</i>)	Hepatite fulminante
Infecção por herpes	<i>Shunt</i> Trans-hepático/intrajugular
Aumento oferta proteica e catabolismo aumentado	<i>Shunt</i> portossistêmico (TIPS)
Atividade física intensa	Drogas
Convulsões	Glicina
Trauma ou queimaduras	Valproato
Administração de esteróides	Carbamazepina
Quimioterapia	Rifabutin
Inanição	Salicilatos
<i>Bypass</i> Gástrico	Erros Inatos Metabolismo
Hemorragia Gastrointestinal	Deficiência Ornitinatranscarbamilase
Produção aumentada de amônia renal	Deficiência Carbamil-sintetase
Produção aumentada de amônia esplâncica	Deficiência NAGS
Deficiência de aminoácidos essenciais	Deficiência de arginosuccinatoliase
NPT	Hiperomitinemia, hiperamonemia, homocitrilúria
Outras	Intolerância proteína lisinúrica
Câncer (Mieloma Múltiplo)	Acidurias orgânicas
	Defeitos oxidação ácidos graxos
	Outras
	Hiperamonemia idiopática

(Adaptado de Clay et al, 2007)

Legenda: NPT (Nutrição Parenteral Total). TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). NAGS (N-Acetilglutamato Sintetase)

Entre os EIM, os defeitos no ciclo da ureia geralmente só serão diagnosticados se inseridos no rol de doenças do diagnóstico diferencial[3], pois são comumente diagnosticadas no período neonatal e na infância e causam encefalopatias com níveis muito elevados de amônia. Importante ressaltar que os EIM podem se manifestar na idade adulta com encefalopatia hiperamonêmica, geralmente quando defeitos leves ou moderados permitem que os portadores tenham uma vida normal até que sejam expostos a eventos estressores[12,13]. Qualquer das cinco enzimas envolvidas no ciclo da ureia pode ser afetada ocasionando hiperamonemia e acúmulo das substâncias prévias à enzima afetada[3].

O ácido valpróico é uma droga que está bem relacionada com a hiperamonemia e cursa com leves aumentos nos níveis plasmáticos de amônia mesmo em pacientes com função hepática normal. É reconhecido que o valproato causa hiperamonemia por sequestro de coenzima A e deficiência de carnitina que resultam em depleção do ácido N-acetil-L-glutâmico[3], sendo esse último um precursor do carbamil-fosfato que inicia o ciclo da ureia. O risco é aumentado se o uso for associado a outros anticonvulsivantes e salicilatos. Como a hiperamonemia causada por valproato é rara, não existem recomendações para rastreio

de hiperamonemia, porém caso ocorram alterações do nível de consciência ou piora das convulsões, deve-se verificar a amonemia[3].

Algumas drogas podem causar hiperamonemia por mecanismos ainda não conhecidos como a glicina, utilizada em ressecções de próstata com abordagem transuretral[1]. Os salicilatos também podem causar hiperamonemia possivelmente por dano mitocondrial e depletar os estoques de coenzima A, diminuindo a atividade do ciclo da ureia[1,3].

As alterações genéticas que causam deficiências enzimáticas ligadas à oxidação de ácidos graxos também podem cursar com hiperamonemia na medida em que o metabolismo de ácidos graxos gera o fornecimento de Acetil-coenzima A necessário para a síntese de ácido N-acetil-L-glutâmico, que alimenta o ciclo da ureia[3]. A deficiência de carnitina, seja por doenças metabólicas de origem genética, seja por deficiência nutricional, ocasiona diminuição da atividade do ciclo da ureia pois irá depletar os estoques de acetil-coenzima A[14].

O *shunt* porto-cava que ocorre comumente na cirrose via múltiplos vasos colaterais, mas também descrito por alterações anatômicas congênitas, pode levar à hiperamonemia por desviar toda a amônia do trato gastrointestinal diretamente para a circulação sistêmica antes de passar pelos enterócitos. Este *shunt* também tem como causa a trombose portal na infância secundária à infecções ou lesões iatrogênicas propositais (derivações portosistêmica transjugular - *TIPS*) ou inadvertidas, todas com o mesmo mecanismo de *bypass* hepático como causa de hiperamonemia[2].

A infecção do trato urinário por alguns microrganismos produtores de urease (tais como *Staphylococcus species*, *Corynebacterium species* e principalmente *Proteus species*) pode precipitar quadros de hiperamonemia, pois quando o pH urinário muda para alcalino, favorece a difusão da amônia diretamente para a circulação[1,3]. Isto pode ocorrer em situações predisponentes a infecções do trato urinário como defeitos congênitos, distúrbios neurológicos ou neoplasias vesicais. De maneira semelhante, a ureterosigmoidostomia, ao implantar os ureteres no cólon sigmoide, aumenta a carga de compostos nitrogenados ofertados às bactérias colônicas e qualquer situação que aumente o aporte de amônia (como obstrução intestinal, constipação ou proliferação bacteriana excessiva) pode sobrepujar a capacidade de detoxificação hepática levando à hiperamonemia[3].

O aumento do catabolismo proteico que ocorre nos casos de atividade física intensa, convulsões, trauma, queimaduras, hemorragia gastrointestinal, suplementação proteica em indivíduos desnutridos, pode desencadear quadro de hiperamonemia[3], especialmente naqueles com predisposição por outros motivos devido ao aumento súbito da demanda do ciclo da ureia. A atividade do ciclo da ureia é regulada conforme a disponibilidade de glutamato e acetil-coenzima A que são os formadores de N-acetilglutamato que irá ativar a

primeira enzima do ciclo da uréia, carbamil fosfato sintetase[9]. Especialmente a nutrição parenteral pode levar à hiperamonemia quando contiver somente aminoácidos essenciais, por depleção de ornitina[15].

Neoplasias hematológicas, especialmente mieloma múltiplo, estão implicadas como causas de hiperamonemia por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas possivelmente devido ao alto metabolismo proteico[15]. O transplante de medula óssea e o transplante cardio-pulmonar ou pulmonar também têm sido relatados como causadores de hiperamonemia idiopática, porém, acredita-se que sua etiologia seja multifatorial associada a sepse, mucosite, sangramento gastrointestinal, catabolismo proteico e nutrição parenteral[15].

1.2.3 EDEMA CEREBRAL E HIPERTENSÃO INTRACRANIANA NA HIPERAMONEMIA

O cérebro possui grandes quantidades de glutamina-sintetase e glutamato-desidrogenase, sendo que a primeira é a enzima mais importante para a remoção de amônia. Essas enzimas encontram-se principalmente nos astrócitos (80%)[15] e são responsáveis pela metabolização da amônia que se acumula no cérebro, já que esta é altamente permeável à barreira hematencefálica e qualquer elevação nos níveis séricos se reflete nos níveis cerebrais, transformando-a em glutamina[9].

Entretanto, a glutamina age como um soluto osmoticamente ativo[3,9] causando assim maior absorção de água pelos astrócitos podendo levar a edema cerebral e morte celular com liberação de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6 e interferon[1]. A depleção do glutamato na reação acima reduz também a disponibilidade de seu derivado γ -aminobutirato (GABA) que são dois importantes neurotransmissores cerebrais. A glutamina também está implicada no aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial que resultaria em danos causados por radicais livres[1,3]. Estas seriam as causas relatadas da toxicidade cerebral da amônia e, especula-se, que também estejam relacionadas com depleção de ATP nas células cerebrais[9].

A hiperamonemia aguda também leva ao acúmulo de K^+ extracelular devido à competição do NH_4^+ nos transportadores de K^+ das membranas plasmáticas, acarretando aumento do potencial de repouso dos neurônios, expondo-os ainda mais aos efeitos excitatórios do glutamato[3].

Em face do conhecimento atual, a amônia não é tóxica para outros órgãos e sistemas que não o sistema nervoso central[9]. Geralmente os sintomas de hiperamonemia se desenvolvem no decorrer de alguns dias com quadro de vômitos e letargia que progridem com sonolência, desorientação e rebaixamento do nível de consciência com coma e morte se não houver tratamento[3]. Alguns casos podem se apresentar com ataxia intermitente, comprometimento intelectual, distúrbios de comportamento, epilepsia, cefaleias

e vômitos intermitentes[16] e, eventualmente, a apresentação pode ser mais acelerada com sintomas que simulam acidentes vasculares cerebrais. Conforme o quadro progride, ocorre a perda da auto regulação cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral aumenta, ocasionando mais edema cerebral e hipertensão intracraniana, definida como valores acima de 15 - 20 mmHg[17, 18], que são exclusivos da hiperamonemia aguda com níveis elevados. Não existe consenso de quais valores de amonemia estariam associados à hipertensão intracraniana e herniação cerebral, e diferentes autores relatam valores acima de 146 a 200 $\mu\text{mol/L}$ [1, 5, 10, 12, 15, 19, 20], como níveis acima dos quais existiriam maiores complicações.

1.2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Nos casos de encefalopatia metabólica, estudos radiológicos são realizados visando a exclusão de lesões estruturais do parênquima cerebral como causa da encefalopatia. A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para o diagnóstico de edema cerebral, mas não é o método diagnóstico de escolha para a encefalopatia hepática. Alterações hiperintensas nas imagens de ressonância magnética dos gânglios da base são relacionadas ao acúmulo de manganês. Entretanto, tais alterações não são sensíveis nem específicas para diagnóstico de encefalopatia hepática[2, 21].

A monitorização dos pacientes neurocríticos - e aqueles com encefalopatia metabólica se incluem nessa categoria - começa pela observação neurológica contínua com aplicação de escalas (escala de coma de Glasgow) e da avaliação do diâmetro pupilar[22]. O mesmo se aplica aos pacientes com quadro de falência hepática aguda ou pós transplante hepático onde é recomendado que se faça um rígido controle do estado neurológico e das alterações pupilares[5]. Conforme o quadro clínico se deteriore, com progressão para níveis de escala de coma de Glasgow menores que 9 ou escalas de encefalopatia hepática maiores que grau 3, é recomendado que se realize a proteção das vias aéreas e em alguns casos se utilize sedação para manejar o caso[5, 23].

Clemmensen et al[19] sugeriram que um nível de amônia sanguínea maior que 146 $\mu\text{mol/L}$ discriminaria os pacientes com falência hepática aguda que morreriam de herniação cerebral, sugerindo que este nível fosse utilizado como valor de corte para a inserção de cateteres intracranianos, porém os dados não permitiram relacionar os valores de amônia com a pressão intracraniana[5, 19]. Até o presente momento não encontramos dados semelhantes em relação à HNH.

Existem diversos métodos para monitorização do edema cerebral e a hipertensão intracraniana, sendo que o padrão ouro ainda é o cateter intracraniano[7, 8]. Blei et al evidenciaram uma taxa de complicações relacionadas à monitorização invasiva da pressão intracraniana da ordem de 22% em centros especializados em transplante hepático nos

Estados Unidos da América[6]. As taxas de complicações e a acurácia das medições são inversamente proporcionais aos locais escolhidos para colocação dos cateteres.

A avaliação do edema cerebral de maneira não invasiva pela tomografia de crânio é amplamente utilizada[8], porém de difícil realização nos pacientes críticos. Na literatura, são reconhecidas outras maneiras de monitorização do edema e da consequente hipertensão intracraniana como DTC, oftalmoscopia e a medida sonográfica da BNO[7].

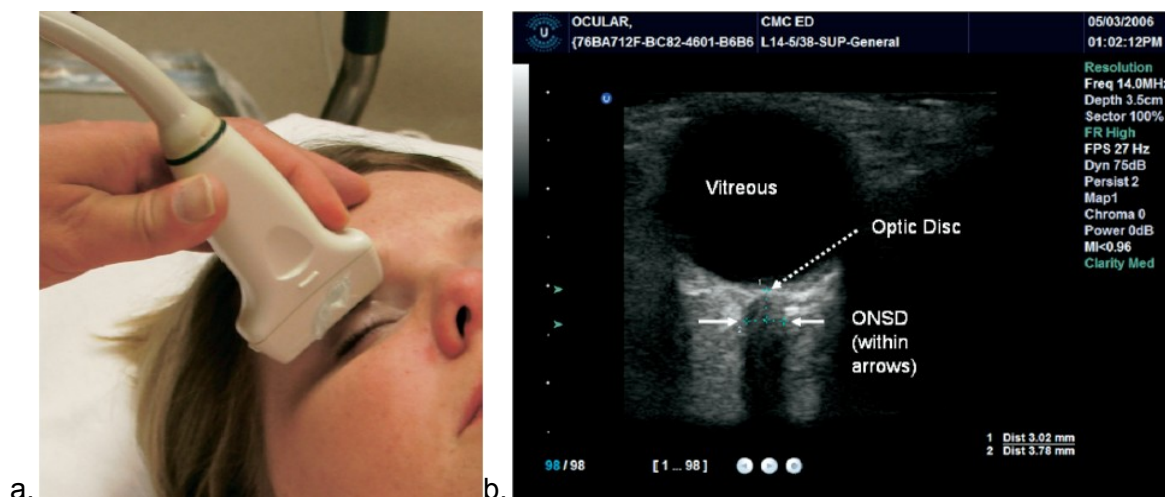
1.2.4.1 OFTALMOSCOPIA

A oftalmoscopia avalia sinais de hipertensão intracraniana pela presença do papiledema, que seria uma alteração tardia da hipertensão intracraniana[7, 24] em relação à medida da BNO, com a vantagem deste último poder ser realizado em pacientes com catarata e sem a necessidade de utilizar medicamentos que possam interferir no exame clínico do paciente (atropina)[8]. Considerando-se que nos casos de hipertensão intracraniana a dilatação da bainha do nervo óptico é um evento anterior ao papiledema, a ultrassonografia transorbital ainda tem o benefício de ser mais precoce que a oftalmoscopia para detectar os casos de hipertensão intracraniana[8].

1.2.4.2 BAINHA DO NERVO ÓPTICO

A medida da BNO é um método não invasivo e permite uma avaliação ágil do paciente com trauma cranioencefálico (TCE)[7]. O aumento da BNO ocorre por um equilíbrio entre as pressões da cavidade orbital e craniana transmitida pelo líquido cefalorraquidiano. O aumento da pressão intracraniana faz o líquido fluir em direção ao espaço perineural subaracnóide aumentando a pressão ao redor do nervo óptico e expandindo sua bainha neural[25]. Soldatos et al evidenciaram que as medidas da BNO se correlacionam com medidas invasivas e não invasivas e com os achados à tomografia computadorizada de crânio nos pacientes com TCE[7] e que o ponto de corte mais adequado para prever hipertensão intracraniana seria um valor superior a 5,7 mm. Esse valor de ponto de corte esteve associado a uma sensibilidade de 74,1% e uma especificidade de 100%, com um índice de correlação $r = 0,68$, usando como comparador a medida invasiva da pressão intracraniana nos pacientes com TCE grave (Escala de Marshall > 2 e escala de coma de Glasgow ≤ 8).

A avaliação sonográfica da bainha do nervo óptico foi descrita da seguinte maneira por Tayal et al[26]: paciente na posição supina, probe posicionado sobre a pálpebra superior ocluída, as estruturas oculares visualizadas de maneira a alinhar o nervo óptico na posição oposta ao probe com a espessura da bainha do nervo alinhada perpendicularmente ao eixo vertical do plano ultrassônico. A medida da espessura da bainha do nervo óptico é então aferida a uma distância de 3 mm do globo ocular, conforme a Figura 3.



(Adaptado de Tayal et al 2007)

Legenda: a: Ultrassonografia ocular sobre a pálpebra ocluída. b: Ultrassonografia ocular evidenciando a distância apartir do disco óptico (dist. 1) onde a espessura da bainha do nervo óptico deve ser aferida (dist. 2).

Figura 3: Avaliação sonográfica da bainha do nervo óptico

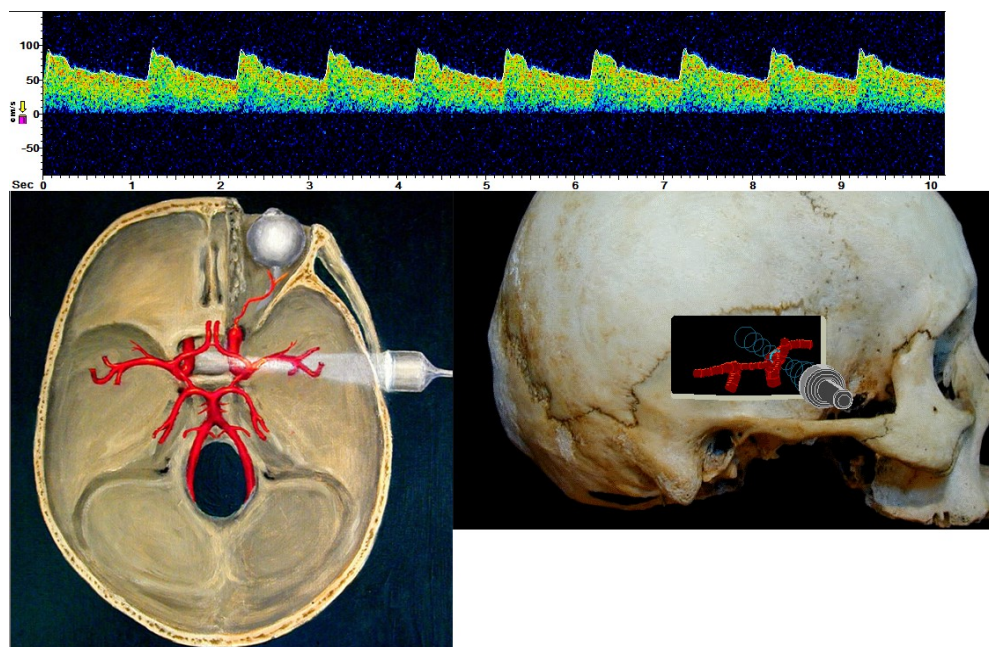
Tayal et al relataram que com um ponto de corte de 5 mm, a medida da bainha do nervo óptico possui uma sensibilidade de 100% e especificidade de 63% em pacientes com traumatismo crânioencefálico, em comparação com achados tomográficos sugestivos de hipertensão intracraniana[26]. Karakitsos et al encontraram valores de sensibilidade e especificidade de 74 e 65% respectivamente para hipertensão intracraniana com valores de bainha do nervo óptico maiores de 5,9 mm, também comparando com achados tomográficos em pacientes com TCE[8]. Já Kimberly et al encontraram valores de sensibilidade e especificidade de 88 e 93% respectivamente, para um ponto de corte de 5 mm na espessura da bainha do nervo óptico, quando compararam este último com valores de pressão intracraniana invasiva em pacientes com diversas patologias do sistema nervoso central[27]. Geeraerts et al compararam os valores da pressão intracraniana com a medida da bainha de nervo óptico em pacientes com indicação de monitorização da pressão intracraniana, e concluíram que um ponto de corte de 5,8 mm tem sensibilidade de 95% e especificidade de 79% para valores de pressão intracraniana maiores que 20 mmHg, com um índice de correlação $r = 0,71$ [28]. Geeraerts et al em 2007 compararam a espessura da bainha do nervo óptico com valores de pressão intracraniana em pacientes com TCE e encontraram valores semelhantes de ponto de corte (5,9 mm) que apresentavam boa sensibilidade (87%) e especificidade (94%) para a detecção de hipertensão intracraniana[29]. Da mesma forma, Moretti et al em 2009 analisaram a bainha do nervo óptico em pacientes com hemorragia intracraniana e monitorização da pressão intracraniana invasiva e encontraram uma correlação positiva com $r = 0,70$ e com um ponto de corte de 5,2 mm. A avaliação teve sensibilidade e especificidade de 93,1 e 73,8%,

respectivamente[30]. Em 2011, Rajajee et al avaliaram pacientes em uma unidade neurointensiva que necessitaram monitorização invasiva da pressão intracraniana e encontraram um índice de correlação $r = 0,73$ entre a monitorização invasiva e a medida da bainha do nervo óptico e com um ponto de corte de 4,8mm a sensibilidade foi de 96% e a especificidade de 94%[31]. Em 2013, Amini et al avaliaram a correlação da medida da bainha do nervo óptico com a pressão de abertura do líquido cefalorraquidiano durante uma punção lombar e verificaram que um ponto de corte de 5,5 mm apresenta uma sensibilidade e especificidade de 100% com índice de correlação $r = 0,88$ para valores acima de 20cmH₂O (~15 mmHg)[32]. Mais recentemente, Maissan et al verificaram uma correlação positiva entre a pressão intracraniana >20 mmHg verificada de maneira invasiva e a medida da bainha do nervo óptico com um índice $r = 0,80$ e com um ponto de corte de 5,0 mm, a sensibilidade e a especificidade encontrados foram de 94 e 98% respectivamente[24]. Todas as evidências acima apontam para uma boa correlação entre a existência de hipertensão intracraniana e o aumento na medida da bainha do nervo óptico realizada pela técnica ultrassonográfica.

1.2.4.3 DOPPLER TRANSCRANIANO

O DTC possui um papel bem estabelecido como um método sensível de detectar alterações de fluxo cerebral em pacientes com quadro de hemorragia subaracnóide, indicando vasoespasmos[33]. Por ser não invasivo e facilmente realizado a beira-leito, também se cogitou que pudesse contribuir para a avaliação da dinâmica intracraniana pós TCE, especialmente no que diz respeito à relação entre a hipertensão intracraniana e o Índice de Pulsatilidade (IP), calculado a partir das velocidades aferidas pelo doppler.

O DTC tem como complicadores à sua utilização o fato de necessitar de treinamento adequado para sua execução e uma taxa de cerca de 5 - 20% de janela sônica inadequada[7, 17, 23], geralmente devido ao espessamento ósseo ou à osteoporose, mesmo com frequências baixas de 1 - 2 MHz que são capazes de reduzir a atenuação acústica produzida pela estrutura óssea da calota craniana[34]. A figura 4 exemplifica a insonação da artéria cerebral média pela janela transtemporal direita com os pontos de referência anatômica e o gráfico resultante de uma insonação adequada.



Fonte: TCD Simulator, Copyright© 1999 - 2008 Hemodynamics AG

Figura 4: Esquemática de doppler transcraniano da artéria cerebral média

A validade das medidas requer que o diâmetro dos vasos avaliados permaneça o mesmo. Strauss et al já relataram em 2001 que as grandes artérias cerebrais mantêm seu diâmetro imutável durante alterações da pressão de dióxido de carbono sanguíneo[35]. Porém o fato de ser não invasivo e de fornecer informações sobre a hemodinâmica e fluxo cerebral sobrepõe tais complicadores à sua utilização, e é usado rotineiramente na prática neurointensiva[36]. A utilização do IP, calculado pela fórmula[18, 34, 37] da Figura 5, por ser uma razão entre as velocidades verificadas, não sofre influência do ângulo de insonação da artéria cerebral, o que poderia influenciar na velocidade de fluxo aferida[33], tendo como normal o valor médio de 0,71 (DP: 0,10)[18].

$$\frac{VF_s - VF_d}{VF_m}$$

VF_s = Velocidade fluxo sistólico VF_d = Vel fluxo diastólico VF_m = Vel fluxo médio

Figura 5: Fórmula do índice de pulsatilidade

Bellner et al verificaram bom desempenho do método em uma população com patologias variadas do sistema nervoso central e com monitorização da pressão intracraniana invasiva. Segundo seus achados, dentro do intervalo de 5 a 40 mmHg de pressão intracraniana, o IP possui um coeficiente de determinação $R^2 = 0,73$. Encontraram

sensibilidade de 83% e especificidade de 99% com o método do doppler para detectar valores maiores que 20 mmHg em uma população com hipertensão intracraniana[33]. Em 2006 Splavski et al verificaram que existe uma correlação significativa, com $r = 0,753$, entre os valores do IP e a duração e os valores de hipertensão intracraniana verificados de maneira invasiva, em pacientes com TCE[38].

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as repercussões da HNH no sistema nervoso central de pacientes graves por dopplerfluxometria e medida da bainha de nervo optico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as características clínicas e demográficas dos pacientes graves que apresentam HNH.

Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e sinais clínicos de hipertensão intracraniana pela escala de coma de Glasgow.

Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e medida da espessura da bainha do nervo óptico por exame de ultrassom.

Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e medida de fluxo sanguíneo cerebral por exame de DTC.

Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e mortalidade.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo que tem como fator de exposição a presença de hiperamonemia e como fator de desfecho a sobrevida na alta da UTI.

3.2 PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO

Realizado na UTI Geral (clínico-cirúrgica) e no Centro Tratamento de Queimados do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL), no período de março de 2015 a fevereiro de 2016. O HU-UEL é um hospital universitário público de grande porte, com cerca de 301 leitos, que possui duas UTIs gerais com um total de 20 leitos e uma UTI de queimados, com 6 leitos, com uma média de 65 admissões/mês, considerando os 26 leitos, conforme dados internos do ano de 2015.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Composta por pacientes adultos graves admitidos em UTI clínico-cirúrgica e UTI de queimados.

3.4 AMOSTRAGEM

Amostra de conveniência, envolvendo pacientes admitidos consecutivamente em ambas as UTIs gerais e na UTI de queimados no período de estudo. Foram mensurados níveis sanguíneos de amônia ao longo da internação de todos os pacientes inseridos no estudo. Para analisar a associação desses níveis com sinais de hipertensão intracraniana foram realizados os exames de DTC e as medidas da BNO nos pacientes na mesma data dos resultados dos níveis sanguíneos de amônia. Foram realizados exames de DTC nos primeiros 50 resultados consecutivos para cada um dos seguintes estratos: normal ($<35 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $<50 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia moderada ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e $<100 \mu\text{mol/L}$) e hiperamonemia grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$). Cada paciente pode ter sido avaliado mais de uma vez pelo DTC. As medidas de BNO foram realizadas no mesmo momento do DTC sempre que o paciente apresentava escala de coma de Glasgow menor que 8.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Inclusão: Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos admitidos consecutivamente nos locais de estudo cuja permanência na UTI foi maior que 48 horas.

- Exclusão: ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), diagnóstico prévio de cirrose hepática, insuficiência hepática aguda, pós-operatório de endarterectomia de carótida interna, pacientes com lesão ocular bilateral, pacientes com doenças que cursam com alterações estruturais do sistema nervoso central, pacientes sem janela acústica adequada e os pacientes que não fizeram exame de DTC pois seus níveis de amônia sanguínea não se enquadravam entre os primeiros 50 de cada estrato.

3.6 COLETA DE DADOS

Nas admissões nas UTIs foram obtidos dados demográficos dos pacientes, calculados o escore de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)[39] e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)[40] e os diagnósticos de admissão na UTI foram classificados conforme os listados nas categorias diagnósticas do APACHE II.

Diariamente foram registradas, para cada paciente, a escala de coma de Glasgow e, no caso de sedação, também foi utilizada a escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)[41], além disso, foi calculado o escore SOFA[40] e registrado o uso de sedação, antibioticoterapia (tipo e número de antimicrobianos usados), necessidade de uso de drogas vasoativas e necessidade de terapia renal substitutiva.

Outros exames laboratoriais anotados incluíram níveis sanguíneos de aspartato e alanina aminotransferases, tempo de ativação da protrombina (TAP), bilirrubinas, ureia e creatinina, quando disponíveis. O TAP foi avaliado pelo valor da razão normalizada internacional (RNI).

A avaliação neurológica do paciente foi feita por exame clínico diário e métodos de imagem complementares, a critério do médico assistente.

Os pacientes foram acompanhados até o desfecho da UTI, sendo anotada a condição vital nesse momento (sobrevivente ou não sobrevivente). Nos casos de sobreviventes no desfecho da UTI foi realizada busca ativa para averiguar a mortalidade hospitalar.

3.6.1 DOSAGEM DE AMÔNIA

As dosagens sanguíneas de amônia foram obtidas somente durante a permanência do paciente na UTI e as amostras de sangue foram coletadas diariamente após as primeiras 24 horas da admissão. Os pacientes foram classificados de acordo com os níveis de amônia sanguínea para cada um dos seguintes estratos: normal ($<35 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $<50 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia moderada ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e

<100 µmol/L) e hiperamonemia grave (≥100 µmol/L), conforme estratificação utilizada por Prado et al[4].

Os frascos de coleta, contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante, foram colocados em gelo, centrifugados e mensurados dentro de 20 a 30 minutos após a obtenção do plasma. Para a dosagem da amônia, foi utilizado aparelho automatizado Dimension® modelo RxL Max Siemens-Camberley, UK (*clinical chemistry system*) por método enzimático automatizado em glutamato desidrogenase (GLDH) e um análogo estabilizador de NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced form*), tendo como valor de referência (VR), o valor de 11 - 35 µmol/L. Os exames considerados para este estudo foram os coletados pelo laboratório de rotina da instituição, sempre no período da manhã, de maneira que a coleta e a realização fossem padronizadas, sendo que eventuais coletas em outros períodos ocorridas por indicações clínicas não foram consideradas.

3.6.2 MEDIDA DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL PELO DOPPLER

O DTC foi realizado pelo pesquisador, que havia sido previamente capacitado por um pesquisador sênior com habilidade na realização desse exame. O exame de DTC foi feito nos pacientes incluídos no estudo de acordo com os primeiros 50 resultados de amônia consecutivos para cada um dos estratos definidos para esse estudo. Exames adicionais ao protocolo poderiam ser realizados conforme houvesse mudança de estrato nas dosagens de amônia de um mesmo paciente. Se o paciente apresentasse pontuação na escala de coma de Glasgow menor que 8, era realizada a medida da bainha do nervo óptico por ultrassonografia no mesmo momento da realização do DTC.

As medidas de fluxo pelo DTC foram realizadas utilizando um transdutor de 2MHz com aparelho *EZ-Dop® da Compumedics Germany GmbH*. Foram realizadas medidas do fluxo da artéria cerebral média bilateral e da artéria basilar, no mesmo dia da coleta das amostras sanguíneas para determinação da amonemia. Foram utilizados a profundidade e o ângulo de insonação que resultassem na maior velocidade de fluxo médio (VFm). A estimativa da pressão intracraniana (PICe) foi realizada com base no Índice de Pulsatilidade (IP), aplicando o seguinte cálculo: $PICe = (10.927 \times IP) - 1.284$ [33]. O IP é derivado das velocidades de fluxo sistólico (VFs), fluxo diastólico (VFd) e fluxo médio (VFm) de cada artéria insonada, conforme a fórmula da Figura 5.

Foi utilizada a média das 3 maiores medidas da VFm, cujo valor normal na artéria cerebral média foi definido como 62 ± 12 cm/s[33, 36, 38, 42], e na artéria basilar de 43 ± 18 cm/s[42]. Valores acima de 120 cm/s são considerados como indicativos de hiperemia ou vasoespasmos[23, 43]. Nos casos em que o paciente havia iniciado uma sessão de

hemodiálise no intervalo entre a coleta e a avaliação do fluxo sanguíneo pelo DTC, este último exame era desconsiderado. Nas bases teóricas do efeito doppler, o hematócrito não é utilizado no cálculo da V_{Fm} nas artérias cerebrais[35].

3.6.3 MEDIDA DA BAINHA DO NERVO ÓPTICO

As medidas da BNO foram realizadas com o aparelho Toshiba® modelo SSA-325A Just Vision 400 com probe de 7,5 MHz e a medida foi realizada 3 mm posteriormente à papila[7, 26]. As medidas da BNO foram realizadas no mesmo dia da coleta de amostras sanguíneas quando o paciente apresentava uma pontuação na escala de coma de Glasgow ≤ 8 [23, 44]. O valor final foi considerado como resultado de uma média das medidas realizadas em ambos os globos oculares e um valor acima de 5,5 mm foi considerado indicativo de hipertensão intracraniana[27, 28, 45]. No caso de lesões ou ausência do globo ocular, foram realizadas medidas somente no lado contralateral e quando havia lesão bilateral, o paciente foi excluído do estudo. Nos casos em que o paciente havia iniciado uma sessão de hemodiálise no intervalo entre a coleta e a avaliação por medida do nervo óptico, este último exame era desconsiderado. Um desfecho composto de escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8 e uma medida da bainha de nervo óptico maior ou igual a 5,5 mm foi considerado como indicativo de hipertensão intracraniana.

3.6.4 DEFINIÇÕES

Sepse foi definida como a presença de infecção (provável ou comprovada) associada a manifestações sistêmicas como febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia, leucocitose ou leucopenia, segundo os critérios da reunião de consenso do *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*[46]. Pacientes queimados foram classificados de acordo com a gravidade em pequeno, médio e grande queimado conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica[47].

Hiperamonemia foi definida como a presença de concentrações sanguíneas de amônia maiores que 35 $\mu\text{mol/L}$ em pelo menos uma ocasião. Posteriormente, os quadros de hiperamonemia foram classificados em leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $< 50 \mu\text{mol/L}$), moderado ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e $< 100 \mu\text{mol/L}$) e grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$), conforme Prado et al[4].

Doenças que cursam com alterações do sistema nervoso central foram definidas como quaisquer agravos à saúde que alteram a anatomia cerebrovascular como acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ou hemorrágicos, agudos ou sequelares, traumatismos crânioencefálicos com alterações estruturais visíveis à tomografia computadorizada de crânio ou com alterações do nível de consciência avaliados pela escala de coma de Glasgow, lesões expansivas intracranianas de qualquer etiologia e pós-operatório de neurocirurgia.

Insuficiência hepática aguda foi definida como alterações neurológicas sugestivas de encefalopatia associada à coagulopatia com um tempo de protrombina alargado, determinado por um RNI $\geq 1,5$ em um paciente sem diagnóstico prévio de cirrose[48].

A taxa de filtração glomerular foi estimada com base na fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) descrita por Levey et al[49].

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da UEL (parecer número:1000088/2015 e CAAE 41427614.0.0000.5231; anexo 1).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição dos dados foi testada aplicando o teste de Shapiro-Wilk. Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartílicos (ITQ), dependendo da distribuição dos dados. O teste t de Student foi utilizado para comparação das médias das variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis) foi aplicado para dados com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. Os dados categóricos foram apresentados como frequência bruta e relativa e apresentados em tabelas e gráficos. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. Para avaliar as correlações entre as variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, para as variáveis com distribuição normal e o coeficiente de correlação de Spearman para as que não apresentaram aderência à distribuição normal. Para analisar a magnitude das correlações, os valores de referência adotados foram: fraca $< 0,30$; moderada de $0,30$ a $0,60$; forte $> 0,60$ a $0,99$ e perfeita = $1,00$. A mortalidade foi descrita como frequência e pela análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Foram criadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar a acurácia da hiperamonemia em relação à mortalidade e às alterações da BNO. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO A REVISTA "INTENSIVE CARE MEDICINE" (Guia para Autores: ANEXO 3)

TÍTULO: ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E HIPERTENSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES CRÍTICOS COM HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA

4.1 RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis elevados de amonemia de origem não hepática e hipertensão intracraniana avaliada por dopplerfluxometria e medida da bainha de nervo óptico.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo em pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva geral e de queimados do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina entre março de 2015 e fevereiro de 2016. Foram coletados dados clínicos e escores de gravidade. Também foi registrada a escala de coma de Glasgow. Foram realizadas dosagens séricas seriadas de amônia em todos os pacientes do estudo. Foi realizada avaliação por doppler transcraniano para os primeiros 50 resultados consecutivos de cada estrato de amonemia: normal ($<35 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $<50 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia moderada ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e $<100 \mu\text{mol/L}$) e hiperamonemia grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$). Foi realizada a medida da bainha de nervo óptico no mesmo momento do exame de doppler se o paciente pontuasse menos que 8 na escala de coma de Glasgow.

Resultados: Não houve diferença de velocidade de fluxo nas artérias cerebrais examinadas entre os pacientes com e sem hiperamonemia. Os pacientes com hiperamonemia apresentaram maior tempo de internação em UTI. A espessura de bainha do nervo óptico foi maior no grupo com hiperamonemia grave comparado aos outros três estratos. O grupo com hiperamonemia grave apresentou associação com hipertensão intracraniana definida como um desfecho composto de escala de coma de Glasgow menor que 8 e aumento de bainha do nervo óptico. Foi observada maior mortalidade no grupo hiperamonemia grave.

Conclusões: Houve associação de hiperamonemia grave e sinais de hipertensão intracraniana considerando a medida da bainha de nervo óptico e a escala de coma de Glasgow. Não foi encontrada correlação entre níveis de amônia e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ao exame de doppler. A hiperamonemia grave se associou a maior mortalidade.

Descritores: Hiperamonemia, Ultrassonografia Doppler Transcraniano, Nervo Óptico, Hipertensão Intracraniana, Cuidados Críticos

4.2 INTRODUÇÃO

A hiperamonemia está associada a pior prognóstico e frequentemente requer cuidados intensivos durante seu tratamento[1]. A prevalência desta alteração laboratorial não é bem estabelecida, inclusive porque sua elevação pode ser de difícil correlação com as manifestações clínicas. A insuficiência hepática fulminante é a causa mais comum de hiperamonemia aguda em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de adulto com cerca de 2.000 casos por ano[1], porém diversos outros fatores como nutrição parenteral total, hemorragias gastrointestinais, uso de corticosteroides, trauma, infecções bacterianas e neoplasias[1] são causas estabelecidas de hiperamonemia.

Quando a causa da hiperamonemia não é a falência hepática, causas incomuns de hiperamonemia devem ser investigadas[1]. Entre elas, existem os erros inatos do metabolismo (EIM) cuja população heterozigota pode apresentar sintomas somente durante situações de estresse fisiológico (infecções graves e pós-operatórios) e a hiperamonemia estará presente, na maioria dos casos, sem evidência de disfunção hepática[2]. Walker relata um crescente número de casos relatados com crises de hiperamonemia fatais[3], entretanto, exceto por relato recente de Prado et al que verificaram incidência de 73% de hiperamonemia em pacientes internados em UTI[4], os estudos epidemiológicos sobre hiperamonemia não hepática em pacientes críticos são escassos.

Geralmente a hiperamonemia em adultos é associada a edema cerebral, diminuição do metabolismo cerebral e aumento no fluxo sanguíneo cerebral[1, 5, 20, 50], entretanto, em alguns casos, o fluxo cerebral pode estar reduzido e então o uso de drogas que diminuem o fluxo sanguíneo cerebral e a perfusão cerebral deve ser evitado. Existem diversos modos de monitorar o edema cerebral e a hipertensão intracraniana, sendo que o padrão ouro ainda são os cateteres intracranianos[7]. De acordo com Blei et al[6], a monitorização da pressão intracraniana de maneira invasiva através de inserção de cateter intracraniano está associada a complicações, sendo que em diversas ocasiões o manejo da hipertensão intracraniana é feito de maneira empírica e o uso de ferramentas não invasivas de monitorização de fluxo cerebral e de pressão intracraniana têm grande valor para o manejo do paciente.

Nos casos de encefalopatia metabólica, estudos radiológicos são realizados visando exclusão de lesões estruturais do parênquima cerebral como causa da encefalopatia. A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para o diagnóstico de edema cerebral, mas não é o método diagnóstico de escolha para a encefalopatia hepática.

A avaliação do edema cerebral de maneira não invasiva pela tomografia de crânio é amplamente utilizada[8], porém de difícil realização nos pacientes críticos. Na literatura, são reconhecidas outras maneiras de monitorização do edema cerebral e da consequente

hipertensão intracraniana como doppler transcraniano (DTC), oftalmoscopia e a medida sonográfica da bainha do nervo óptico (BNO)[7].

O conhecimento do comportamento do fluxo cerebral ao DTC e das características clínicas dos quadros de hiperamonemia não hepática (HNN) pode trazer benefício para o acompanhamento e tratamento dos pacientes críticos.

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre níveis elevados de amonemia de origem não hepática e hipertensão intracraniana avaliada por dopplerfluxometria e medida da BNO.

4.3 MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo, realizado na UTI Geral (clínico-cirúrgica) e no Centro Tratamento de Queimados do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL), no período de março de 2015 a fevereiro de 2016. O HU-UEL é um hospital universitário público de grande porte, com cerca de 301 leitos, que possui duas UTIs gerais com um total de 20 leitos e uma UTI de queimados, com 6 leitos, com uma média de 65 admissões/mês, considerando os 26 leitos, conforme dados internos do ano de 2015.

A amostra foi de conveniência, envolvendo pacientes adultos graves admitidos consecutivamente nas UTIs no período do estudo.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos admitidos consecutivamente nos locais de estudo cuja permanência na UTI foi maior que 48 horas. Foram mensurados níveis sanguíneos de amônia ao longo da internação de todos os pacientes inseridos no estudo. Para analisar a associação desses níveis com sinais de hipertensão intracraniana foram realizados os exames de DTC e as medidas da BNO nos pacientes na mesma data dos resultados dos níveis de amônia sanguínea. Foram realizados exames de DTC nos primeiros 50 resultados consecutivos para cada um dos seguintes estratos: normal ($<35 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $<50 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia moderada ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e $<100 \mu\text{mol/L}$) e hiperamonemia grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$). Cada paciente pode ter sido avaliado mais de uma vez pelo DTC. Foram excluídos os pacientes que não possuíam TCLE, aqueles com diagnóstico prévio de cirrose hepática, insuficiência hepática aguda, pós-operatório de endarterectomia de carótida interna, pacientes com lesão ocular bilateral, pacientes com doenças que cursam com alterações estruturais do sistema nervoso central (SNC) e os pacientes cujos níveis de amônia sanguínea não se enquadrassem entre os primeiros 50 exames de cada estrato.

Nas admissões nas UTIs foram obtidos dados clínicos e demográficos dos pacientes, calculados o escore de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)[39] e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)[40] e os

diagnósticos de admissão na UTI foram classificados conforme os listados nas categorias diagnósticas do APACHE II.

Diariamente foram registradas, para cada paciente, a escala de coma de Glasgow e, no caso de sedação, também foi utilizada a escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)[41], além disso, foi calculado o escore SOFA[40] e registrado o uso de sedação, uso de antimicrobianos, necessidade de uso de drogas vasoativas e necessidade de terapia renal substitutiva.

Outros exames laboratoriais anotados incluíram níveis sanguíneos de aspartato e alanina aminotransferases, tempo de ativação da protrombina (TAP), bilirrubinas, ureia e creatinina. O TAP foi avaliado pelo valor da razão normalizada internacional (RNI).

A avaliação neurológica do paciente foi feita por exame clínico diário e métodos de imagem complementares que foram solicitados a critério do médico assistente.

Os pacientes foram acompanhados até o desfecho da UTI, sendo anotada a condição vital nesse momento (sobrevivente ou não sobrevivente). Nos casos de sobreviventes no desfecho da UTI foi realizada busca ativa para averiguar o desfecho hospitalar.

As dosagens sanguíneas de amônia foram obtidas somente durante a permanência do paciente na UTI e as amostras de sangue foram coletadas diariamente após as primeiras 24 horas da admissão. Os pacientes foram classificados de acordo com os níveis de amônia sanguínea para cada um dos seguintes estratos: normal ($<35 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia leve ($\geq 35 \mu\text{mol/L}$ e $<50 \mu\text{mol/L}$), hiperamonemia moderada ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$ e $<100 \mu\text{mol/L}$) e hiperamonemia grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$), conforme estratificação utilizada por Prado et al[4].

Os frascos de coleta, contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante, foram colocados em gelo, centrifugados e mensurados dentro de 20 a 30 minutos após a obtenção do plasma. Para a dosagem da amônia, foi utilizado aparelho automatizado Dimension® modelo RxL Max Siemens-Camberley, UK (*clinical chemistry system*) por método enzimático automatizado em glutamato desidrogenase (GLDH) e um análogo estabilizador de NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced form*), tendo como valores de referência (VR), 11 - 35 $\mu\text{mol/L}$. Os exames considerados para este estudo foram os coletados pelo laboratório de rotina da instituição, sempre no período da manhã, de maneira que a coleta e a realização fossem padronizadas, sendo que eventuais coletas em outros períodos ocorridas por indicações clínicas não foram consideradas.

O DTC foi realizado pelo pesquisador, que havia sido previamente capacitado por um pesquisador sênior com habilidade na realização do exame. O exame de DTC foi feito nos pacientes incluídos no estudo de acordo com os primeiros 50 resultados de amônia

consecutivos para cada um dos estratos definidos para esse estudo. Exames adicionais ao protocolo poderiam ser realizados conforme houvesse mudança de estrato nas dosagens de amônia de um mesmo paciente. Juntamente com o DTC foi realizada a medida da bainha do nervo óptico por ultrassonografia se o paciente apresentasse pontuação na escala de coma de Glasgow menor que 8.

As medidas de fluxo pelo DTC foram realizadas utilizando um transdutor de 2 MHz com aparelho *EZ-Dop® da Compumedics Germany GmbH*. Foram realizadas medidas do fluxo da artéria cerebral média bilateral e da artéria basilar, no mesmo dia da coleta das amostras sanguíneas para determinação da amonemia. Foram utilizados a profundidade e o ângulo de insonação que resultassem na maior velocidade de fluxo médio (VFm). A estimativa da pressão intracraniana (PICe) foi realizada com base no Índice de Pulsatilidade (IP), aplicando o seguinte cálculo: $PICe = (10.927 \times IP) - 1.284$ [33]. O IP é derivado das velocidade de fluxo sistólico (VFs), velocidade de fluxo diastólico (VFd) e velocidade de fluxo médio (VFm) de cada artéria insonada, conforme a seguinte fórmula: $IP = (VFs - VFd) / VFm$ [37].

Foi utilizada a média das 3 maiores medidas da VFm, cujo valor normal na artéria cerebral média foi definido como 62 ± 12 cm/s[33, 36, 38, 42], e na artéria basilar de 43 ± 18 cm/s[42]. Valores acima de 120 cm/s são considerados como indicativos de hiperemia ou vasoespasmos[23, 43]. Nos casos em que o paciente havia iniciado uma sessão de hemodiálise no intervalo entre a coleta e a avaliação do fluxo sanguíneo pelo DTC, este último exame era desconsiderado. Nas bases teóricas do efeito doppler, o hematócrito não é utilizado no cálculo da velocidade de fluxo médio nas artérias cerebrais[35].

As medidas da bainha do nervo óptico (BNO) foram realizadas com o aparelho Toshiba® modelo SSA-325A Just Vision 400 com probe de 7,5 MHz e a medida foi realizada 3 mm posteriormente à papila[7, 26]. As medidas da BNO foram realizadas no mesmo dia da coleta de amostras sanguíneas quando o paciente apresentava uma pontuação na escala de coma de Glasgow < 8 [23, 44]. O valor final foi considerado como resultado de uma média das medidas realizadas em ambos os globos oculares e um valor acima de 5,5 mm foi considerado indicativo de hipertensão intracraniana[27, 28, 45]. No caso de lesões ou ausência do globo ocular, foram realizadas medidas somente no lado contralateral e quando havia lesão bilateral, o paciente foi excluído do estudo. Nos casos em que o paciente havia iniciado uma sessão de hemodiálise no intervalo entre a coleta e a avaliação por medida do nervo óptico, este último exame era desconsiderado.

Sepse foi definida como a presença de infecção (provável ou comprovada) associada a manifestações sistêmicas como febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, leucocitose ou leucopenia, segundo os critérios da reunião de consenso do *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*[46]. Pacientes queimados

foram classificados de acordo com a gravidade em pequeno, médio e grande queimado conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica[47].

Hiperamonemia foi definida como a presença de concentrações séricas de amônia maiores que 35 $\mu\text{mol/L}$ em pelo menos uma ocasião. Patologias que cursam com alterações do sistema nervoso central foram definidas como quaisquer doenças que alteram a anatomia cerebrovascular como acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ou hemorrágicos, agudos ou sequelares, traumatismos crânioencefálicos com alterações estruturais visíveis à tomografia computadorizada de crânio ou com alterações do nível de consciência avaliados pela escala de coma de Glasgow, lesões expansivas intracranianas de qualquer etiologia e pós-operatório de neurocirurgia.

Suspeita de hipertensão intracraniana foi considerada como um desfecho composto que incluiu o paciente apresentar escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8 e uma medida da BNO maior que 5,5 mm.

Insuficiência hepática aguda foi definida como alterações neurológicas sugestivas de encefalopatia associada à coagulopatia com um tempo de protrombina alargado, determinado por um RNI $\geq 1,5$ em um paciente sem diagnóstico prévio de cirrose[48].

A taxa de filtração glomerular foi estimada com base na fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)[49].

A distribuição dos dados foi testada aplicando o teste de Shapiro-Wilk. Os resultados das variáveis contínuas foram descritos pela média, desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartílicos (ITQ), dependendo da distribuição dos dados. O teste t de Student foi utilizado para comparação das médias das variáveis contínuas com distribuição normal e homogeneidade de variâncias, e o teste não paramétrico (teste U de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis) foi aplicado para dados com distribuição não normal e/ou heterogeneidade de variâncias. Os dados categóricos foram apresentados como frequência e as variáveis categóricas foram comparadas com o teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado.

Para avaliar as correlações entre as variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, para as variáveis com distribuição normal e o coeficiente de correlação de Spearman para as que não apresentaram aderência à distribuição normal. Para analisar a magnitude das correlações, os valores de referência adotados foram: fraca $< 0,30$; moderada de 0,30 a 0,60; forte $> 0,60$ a 0,99 e perfeita = 1,00. A mortalidade foi descrita como frequência e pela análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Foram criadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar a acurácia da hiperamonemia em relação à mortalidade e às alterações da BNO. O nível de significância utilizado foi de 5%.

O software Medcalc versão 16.8 (Medcalc Software bvba, Ostend, Belgium) foi utilizado para as análises.

4.4 RESULTADOS

Foram admitidos 655 pacientes no período do estudo, 182 tiveram permanência na UTI por menos de 48 horas e 11 eram menores de 18 anos. Outros 459 pacientes foram excluídos por se enquadrarem nos critérios de exclusão (Figura 6). A amostra do estudo resultou em 103 pacientes, porém houveram 16 (15,5%) perdas resultando na análise de 87 pacientes pelo DTC simultâneo ao nível sérico de amônia. Destes, 8 indivíduos não apresentaram hiperamonemia (grupo sem hiperamonemia) durante a permanência na UTI e 79 apresentaram níveis maiores que 35 $\mu\text{mol/L}$ em pelo menos umas das aferições (grupo com hiperamonemia).

Os grupos com e sem hiperamonemia apresentaram características clínicas, de necessidade de intervenções terapêuticas e de escores prognósticos semelhantes (Tabela 2). A escala de coma de Glasgow foi menor no grupo com hiperamonemia (9; ITQ: 3 - 14) comparada ao grupo sem hiperamonemia (13,5; ITQ: 11 - 15; $P = 0,013$). Níveis de amônia e escala de coma de Glasgow apresentaram uma correlação negativa moderada ($r = -0,41$; $P < 0,001$). As velocidades de fluxo nas artérias cerebrais avaliadas não apresentaram diferenças entre os grupos com e sem hiperamonemia, considerando as velocidades de pico sistólico e as velocidades médias, assim como a PIC estimada pelo IP. O tempo de permanência na UTI foi maior no grupo com hiperamonemia (12 dias; ITQ: 5,25 - 23,75 dias) em comparação com o grupo sem hiperamonemia (3,5 dias; ITQ: 2 - 6,5 dias; $P = 0,004$). A mortalidade na UTI observada no grupo com hiperamonemia foi de 50,6% e a mortalidade hospitalar de 55,6% (Tabela 1).

Quando analisada a mortalidade na UTI estratificada pelos grupos de hiperamonemia, verificou-se que houve maior mortalidade no grupo hiperamonemia grave (Figura 7). A análise dos dados evidenciou também uma correlação moderada entre os grupos de hiperamonemia e a mortalidade na UTI ($r = 0,457$; $P < 0,001$) e hospitalar ($r = 0,384$; $P < 0,001$).

Foi gerada uma curva ROC (Figura 8) com base no maior valor de amônia encontrado para cada paciente que resultou em um valor de corte de 50 $\mu\text{mol/L}$ para predição de óbito em UTI com especificidade de 63% e sensibilidade de 82,9% (área sob a curva - AUC: 0,733; $P < 0,001$).

Para analisar a diferença de mortalidade entre as classificações de hiperamonemia, foi criada uma curva de Kaplan-Meier (Figura 9) que evidenciou maior mortalidade no grupo de hiperamonemia moderada e grave ($P = 0,006$).

Os 87 pacientes examinados com DTC resultaram em 183 exames categorizados conforme o valor da amônia dosada (Tabela 3). O uso de DVA (75%), sedação (75%) e o escore SOFA (11,5; ITQ: 8 - 13,5) coletado no dia da realização do DTC foram maiores no grupo de hiperamonemia grave comparados aos outros grupos. A escala de coma de Glasgow foi menor no grupo de hiperamonemia grave em relação aos demais. As velocidades de fluxo sanguíneo nas artérias avaliadas (topografia de cerebrais média bilateral e basilar) pelo DTC foram semelhantes entre os 4 grupos avaliados.

A PICe com base nos valores obtidos das velocidades de fluxo sanguíneo não apresentou correlação com os valores de amônia ($r = 0,133$; $P = 0,219$), porém, ao estratificar os pacientes conforme o valor de ponto de corte encontrado pela curva ROC para mortalidade na UTI ($50 \mu\text{mol/L}$) a PICe apresentou maiores valores no grupo com amônia maior que $50 \mu\text{mol/L}$ (10,4; ITQ: 8,8 - 13,2) comparado ao grupo menor que $50 \mu\text{mol/L}$ (9,5; ITQ: 8,2 - 11,2; $P = 0,017$). A medida da bainha do nervo óptico foi maior no grupo com hiperamonemia grave com valor de 6,3mm (DP = 0,9 mm; $P = 0,001$) e apresentou correlação moderada com os níveis de amônia ($r = 0,404$; $P = 0,01$). O escore SOFA apresentou correlação moderada com amonemia ($r = 0,423$; $P < 0,001$). A figura 10 ilustra a diferença do escore SOFA entre os estratos de hiperamonemia.

Foi gerada uma curva ROC (Figura 11) com base nos valores de amônia para predizer suspeita de hipertensão intracraniana que considerou escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8 e uma medida da bainha do nervo óptico maior que 5,5 mm. Foi encontrado valor de corte de $92 \mu\text{mol/L}$, com especificidade de 88,7% e sensibilidade de 58,6% (AUC = 0,762; $P < 0,001$). A correlação entre amonemia e este desfecho composto foi moderada ($r = 0,361$; $P = 0,001$).

4.5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou não haver aumento da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral avaliado pelo DTC nos casos de hiperamonemia não hepática. Existem informações na literatura sobre avaliação do fluxo sanguíneo cerebral na hiperamonemia de etiologia hepática. Nos casos de hiperamonemia hepática, os autores[1, 5, 20, 50, 51] relatam aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Até o momento não encontramos registro de estudos sobre a hemodinâmica cerebral que envolvam somente casos de hiperamonemia não relacionada à falência hepática. Adicionalmente, os resultados do presente estudo sugerem que os pacientes com hiperamonemia grave apresentam sinais de hipertensão intracraniana, o que pode suscitar novas hipóteses sobre a fisiopatologia do edema cerebral na HNH.

Como já foi exposto[27, 28, 45], a medida da BNO tem poder para discriminar os pacientes que apresentam hipertensão intracraniana e o presente estudo demonstrou

associação entre os níveis elevados de amônia e alterações na BNO. Como este é um exame mais sensível e de mais fácil execução em relação ao DTC e como as alterações relacionadas à hipertensão intracraniana são mais precoces em relação à oftalmoscopia, seria recomendável implementá-lo como mais uma ferramenta de acompanhamento dos pacientes com quadros de hiperamonemia, especialmente em pacientes cuja monitorização clínica do nível neurológico esteja prejudicada.

A mortalidade verificada neste estudo foi semelhante àquela descrita por Prado et al[4] que relataram alta incidência cumulativa de hiperamonemia (60% no terceiro dia de UTI) e mortalidade de 76,9% no grupo de hiperamonemia grave. Esses resultados confirmam a associação da HNH com gravidade. Entretanto, apesar de vários autores relatarem diferentes níveis de amonemia a partir do qual poderiam ocorrer complicações neurológicas[1, 2, 5, 10, 12, 15, 20], não existe um consenso nem recomendação estabelecida a partir de qual nível a hiperamonemia, especialmente a não hepática, deva ser tratada de forma agressiva.

Apesar da PICe pelo IP não ter sido diferente entre os grupos com e sem hiperamonemia nem entre os grupos estratificados pelos valores de amônia sanguínea, quando realizada análise da PICe com um ponto de corte de 50 $\mu\text{mol/L}$ esta foi maior no grupo com amonemia mais elevada, sugerindo que talvez exista um aumento da pressão intracraniana na HNH por mecanismos diferentes dos da hiperamonemia hepática, visto que a variável do desfecho composto que incluiu escala de coma de Glasgow e bainha de nervo óptico foi maior nos quadros de hiperamonemia grave.

Outro dado relevante é a correlação moderada entre hiperamonemia e mortalidade na UTI que foi encontrada mesmo considerando que os pacientes apresentavam escores de gravidade (APACHE II e SOFA) semelhantes no início da internação na UTI. Nosso trabalho foi ao encontro dos dados da literatura que sugerem que a mortalidade entre os quadros de HNH grave é elevada[4].

Interessante ressaltar o fato de que apesar dos escores de gravidade APACHE II e SOFA no início da internação serem semelhantes entre os pacientes com e sem hiperamonemia, o escore SOFA quando avaliado entre os grupos estratificados de amonemia no momento de cada avaliação, foi mais elevado no grupo com hiperamonemia grave. Estes dados podem sugerir que a HNH possa ser uma consequência das disfunções de diversos órgãos e sistemas, pela dificuldade de metabolização da amônia, ou ainda que a hiperamonemia seja marcador de disfunção orgânica.

Considerando a grande frequência com que se percebe a ocorrência de hiperamonemia e os achados encontrados ao analisar as curvas ROC que relacionam hiperamonemia com mortalidade em UTI e com o desenvolvimento de um desfecho composto para o diagnóstico de hipertensão intracraniana, percebe-se que talvez seja

importante considerar a monitorização não invasiva da pressão intracraniana nos casos em que dosagens elevadas de amônia sanguínea sejam evidenciadas, especialmente quando pacientes estão sedados e a monitorização clínica destes é prejudicada.

Este estudo possui algumas limitações como o fato dos exames de DTC e da BNO terem sido realizados por um único investigador. Outra questão foi o número elevado de pacientes excluídos por dificuldades técnicas como faltas sazonais de reagentes químicos e número elevado de pacientes que não apresentavam janela acústica adequada para realização do DTC, além de não ter sido investigado nos casos de hiperamonemia grave a prevalência dos casos de EIM. O mérito deste trabalho é gerar novos conhecimentos e indagações sobre um tema ainda pouco estudado e ser o primeiro estudo a avaliar a HNH e as alterações do fluxo sanguíneo cerebral medido pelo DTC nesta população, além de aprofundar o conhecimento sobre a prevalência e a mortalidade da HNH.

A HNH parece se comportar de maneira diferente da hiperamonemia de origem hepática se considerarmos que não foi verificado aumento do fluxo sanguíneo cerebral ao DTC, ainda é uma entidade pouco conhecida e parece ter alta mortalidade entre a população de pacientes críticos, especialmente devido aos efeitos tóxicos ao sistema nervoso central. Devido a tais fatores, são necessários mais estudos para que se determine a real dimensão desta alteração metabólica e determinar a partir de que níveis seja recomendado a monitorização neurológica intensiva e até mesmo invasiva dos pacientes graves, bem como a necessidade de tratamento da HNH, que possui terapias estabelecidas e pode mudar o desfecho de tais pacientes.

Apesar do presente estudo ter sido realizado em três unidades de terapia intensiva, o fato de ser um estudo de centro único pode ser considerado uma limitação e seus resultados devem ser interpretados com cautela. A frequência de hiperamonemia pode ter sido superestimada por terem sido excluídos vários pacientes que se enquadravam na mesma estratificação de nível de amônia sanguínea, pelo delineamento proposto de avaliação de DTC. A força se deve por ser um estudo pioneiro a investigar as possibilidades de monitorização não invasiva da pressão intracraniana em pacientes sob risco de edema cerebral por hiperamonemia não hepática.

Concluindo, houve associação de hiperamonemia grave com sinais de hipertensão intracraniana. Não foi encontrada correlação entre níveis de amônia e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ao exame de doppler. A hiperamonemia grave se associou a maior mortalidade.

4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clay AS, Hainline BE (2007) Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 132:1368–1378. doi: 10.1378/chest.06-2940
2. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, et al (2001) Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 77:717–22. doi: 10.1136/pmj.77.913.717
3. Walker V (2012) Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Ann Clin Biochem* 49:214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206
4. Prado FA, Delfino VDA, Grion CMC, De Oliveira JA (2015) Hyperammonemia in ICU patients: A frequent finding associated with high mortality. *J Hepatol* 62:1216–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.009
5. Jalan R (2003) Intracranial hypertension in acute liver failure: Pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 23:271 – 282.
6. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R (1993) Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 341:157–158. doi: 10.1016/0140-6736(93)90458-S
7. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, et al (2008) Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care* 12:R67. doi: 10.1186/cc6897
8. Karakitsos D, Soldatos T, Gouliamos A, et al (2006) Transorbital Sonographic Monitoring of Optic Nerve Diameter in Patients With Severe Brain Injury. *Transplant Proc* 38:3700–3706. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.185
9. Lehninger A (2013) *Lehninger: Principles of Biochemistry*, 6^a Ed. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004
10. Wright G, Noiret L, Olde D, et al (2011) Interorgan ammonia metabolism in liver failure: The basis of current and future therapies. *Liver Int* 31:163–175. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02302.x
11. Ytrebø LM, Sen S, Rose C, et al (2006) Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G373–G381. doi: 10.1152/ajpgi.00440.2005
12. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R (2016) The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1–7. doi: 10.2215/CJN.01320216
13. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al (2005) Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 21:1–8. doi: 10.1016/j.ccc.2005.05.002
14. Longo N, San Filippo CA di, Pasquali M (2008) Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 77–85. doi:

- 10.1002/ajmg.c.30087.DISORDERS
15. Laish I, Ben Ari Z (2011) Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int* 31:1259–1270. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x
 16. Labib PLZ, Wing S, Bhowmik A (2011) Transient hyperammonaemia in a patient with confusion: challenges with the differential diagnosis. *BMJ Case Rep* 3–5. doi: 10.1136/bcr.03.2011.3961
 17. Kristiansson H, Nissborg E, Bartek J, et al (2013) Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg Anesthesiol* 25:372–85. doi: 10.1097/ANA.0b013e31829795ce
 18. Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E (1993) Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand* 87:488–493. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04142.x
 19. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al (1999) Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 29:648–653. doi: 10.1002/hep.510290309
 20. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT (2003) Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis* 23:259–269.
 21. Krieger S, Jauss M, Jansen O, et al (1996) Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111:147–155. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698193
 22. Mendes CL, Terzi R, Falcão A, Videtta W (2012) *Cuidados Neurointensivos*, 1^a Ed. Atheneu, São Paulo
 23. Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA (2007) Multimodality Monitoring in Neurocritical Care. *Crit Care Clin* 23:507–538. doi: 10.1016/j.ccc.2007.06.002
 24. Maissan IM, Dirven PJAC, Haitsma IK, et al (2015) Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg* 123:1–5. doi: 10.3171/2014.10.JNS141197
 25. Hansen HC, Helmke K (1997) Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg* 87:34–40. doi: 10.3171/jns.1997.87.1.0034
 26. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, et al (2007) Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. *Ann Emerg Med* 49:508–514. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.040
 27. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V (2008) Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med* 15:201–204. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x

28. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, et al (2008) Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med* 34:2062–2067. doi: 10.1007/s00134-008-1149-x
29. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al (2007) Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* 33:1704–1711. doi: 10.1007/s00134-007-0797-6
30. Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N (2009) Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 11:406–410. doi: 10.1007/s12028-009-9250-8
31. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL (2011) Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care* 15:506–515. doi: 10.1007/s12028-011-9606-8
32. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, et al (2013) Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med* 31:236–239. doi: 10.1016/j.ajem.2012.06.025
33. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al (2004) Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 62:45–51. doi: 10.1016/j.surneu.2003.12.007
34. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A (2008) Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 42:167–73. doi: 10.1017/S0265021507003341
35. Strauss GI, Møller K, Holm S, et al (2001) Transcranial doppler sonography and internal jugular bulb saturation during hyperventilation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transplant* 7:352–358. doi: 10.1053/jlts.2001.23075
36. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57:769–774. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769
37. Gosling RG, King DH (1974) Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67:447–449.
38. Splavski B, Radanović B, Muzević D, et al (2006) Assessment of intra-cranial pressure after severe traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasonography. *Brain Inj* 20:1265–1270. doi: 10.1080/02699050601082099
39. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818 – 829.
40. Vincent JL, Mendonça A De, Cantraine F, et al (1998) Use of the SOFA score to asses the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26:1793–1800.
41. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al (2002) The Richmond Agitation-Sedation

- Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338–1344. doi: 10.1164/rccm.2107138
42. Barbosa MF, Abdala N, Carrete H, et al (2006) Doppler transcraniano convencional em voluntários assintomáticos: Variabilidade e valores de referência para parâmetros de fluxo sanguíneo. *Arq Neuropsiquiatr* 64:829–838. doi: 10.1590/S0004-282X2006000500023
 43. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, et al (1998) Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg* 88:802–808. doi: 10.3171/jns.1998.88.5.0802
 44. American College of Surgeons (2012) *Advanced Trauma Life Support - ATLS, 9ª Ed.* Chicago
 45. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR (2003) Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med* 10:376–381.
 46. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
 47. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (2008) *Queimaduras : Diagnóstico e Tratamento Inicial.* Soc Bras Cir Plástica 1–14.
 48. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM (2012) Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 55:965–967. doi: 10.1002/hep.25551
 49. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens L (2006) Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 145:247–254. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
 50. Butterworth RF (2015) Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 5:S96–S103. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.004
 51. Aggarwal S, Obrist W, Yonas H, et al (2005) Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transplant* 11:1353–1360. doi: 10.1002/lt.20479

Tabela 2: Características clínicas e de desfecho dos pacientes

	Sem Hiperamonemia (n=8)	Com Hiperamonemia (n=79)	Valor de <i>P</i>
Sexo, Masculino	5 (62,5%)	53 (67,0%)	1,000 *
Idade, anos	58,5 (ITQ 43 - 70)	55 (ITQ 37 - 70)	0,831 ‡
APACHE II	18,6 (DP 8,19)	20,8 (DP 7,71)	0,447 †
SOFAadm	5,0 (ITQ 4 - 7,5)	8,0 (ITQ 4 - 10)	0,166 ‡
TFG	60,9 (ITQ 32 - 87,8)	47,7 (ITQ 21,5 - 86,8)	0,803 ‡
Terapia Dialítica	2 (25%)	16 (20,2%)	0,668 *
Drogas Vasoativas ^a	2 (25%)	43 (54,4%)	0,148 *
Glasgow	13,5 (ITQ 11 - 15)	9 (ITQ 3 - 14)	0,014 ‡
ACMDFVs,cm/s	125 (DP 19,78)	107,4 (DP 40,6)	0,233 †
ACMDFVm,cm/s	77,5 (ITQ 69,5 - 81,1)	60 (ITQ 44,5 - 78,1)	0,062 ‡
ACMEFVs,cm/s	123,5 (ITQ 89 - 142)	100 (ITQ 65,5 - 135)	0,304 ‡
ACMEFVm,cm/s	72,5 (DP 20,6)	62,8 (DP 29,4)	0,370 †
BASFVs,cm/s	68 (ITQ 57 - 80)	60,5 (ITQ 45,5 - 83)	0,460 ‡
BASFVm,cm/s	38,6 (ITQ 36,8 - 51,8)	36 (ITQ 25,7 - 51,5)	0,280 ‡
PIC estimada	8,3 (ITQ 7,8 - 10,1)	10,4 (ITQ 8,3 - 12,0)	0,163 ‡
Tempo UTI, dias	3,5 (ITQ 2 - 6,5)	12 (ITQ 5,25 - 23,75)	0,004 ‡
Mortalidade UTI	1(12,5%)	40(50,6%)	0,061 *
Mortalidade Hospitalar	2(25%)	44(55,6%)	0,141 *

Legenda: ITQ: Intervalo Interquartilico. TFG: taxa de filtração glomerular estimada pela equação de MDRD, expressa em mL/min/1.73m². ACMDFVs (Artéria Cerebral Média Direita Velocidade de Fluxo Sistólico). ACMDFVm (Artéria Cerebral Média Direita Velocidade de Fluxo Médio). ACMEFVs (Artéria Cerebral Média Esquerda Velocidade de Fluxo Sistólico). ACMEFVm (Artéria Cerebral Média Esquerda Velocidade de Fluxo Médio). BASFVs (Artéria Basilar Velocidade de Fluxo Sistólico). BASFVm (Artéria Basilar Velocidade de Fluxo Médio). SOFAadm (escore de SOFA calculado no primeiro dia de internação).

* Teste Exato de Fisher; † Teste T Student; ‡ Mann Whitney

^a uso de noradrenalina, adrenalina, dopamina ou dobutamina em doses contínuas

Tabela 3: Características das avaliações sonográficas estratificadas por nível de amonemia

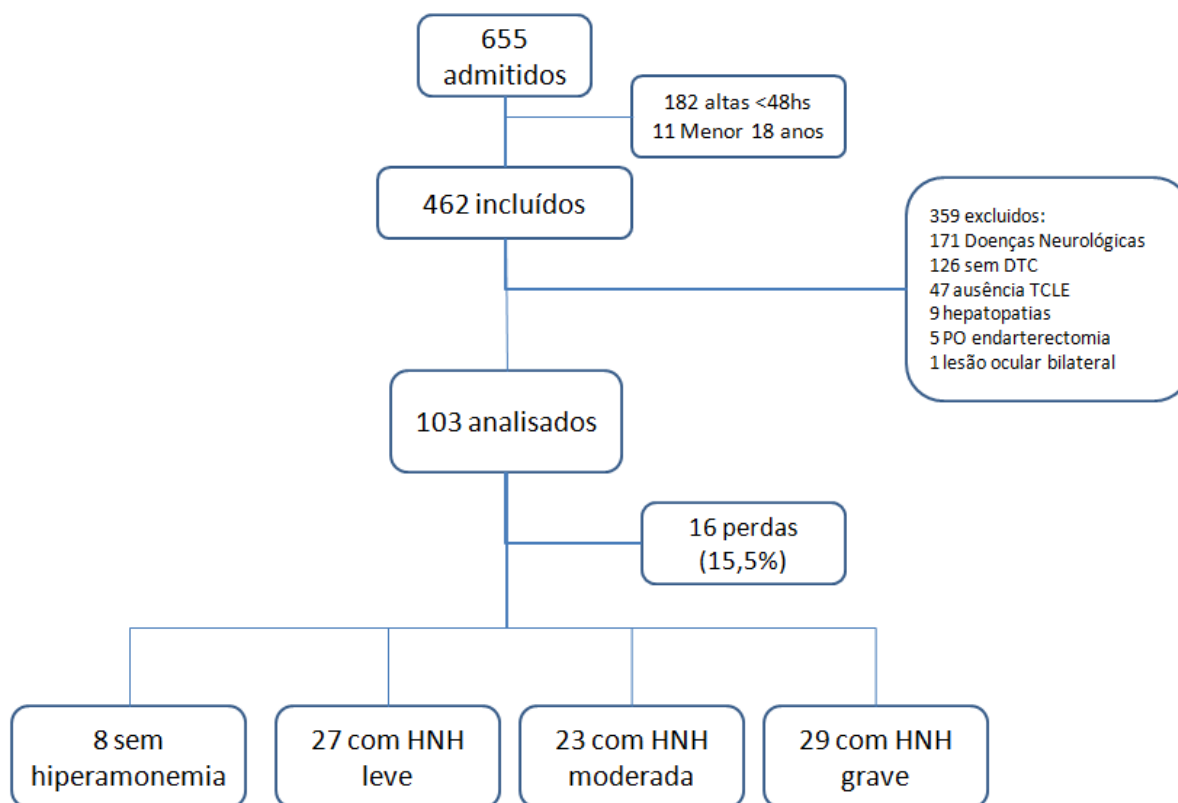
	Sem Hiperamonemia (n=51)	Hiperamonemia Leve (n=50)	Hiperamonemia Moderada (n=50)	Hiperamonemia Grave (n=32)	Valor de <i>P</i>
ACMDFVs,cm/s	110,9 (DP 34,2)	103 (DP 42,1)	111,3 (DP 43,1)	114,5 (DP 43,1)	0,591 †
ACMDFVm,cm/s	67,3 (ITQ 49,5 - 84,1)	62,3 (ITQ 44 - 79,6)	62,5 (ITQ 49,3 - 76,6)	61,8 (ITQ 45,8 - 82,6)	0,296 §
ACMEFVs,cm/s	96 (ITQ 71 - 135,7)	95 (ITQ 73 - 114)	97 (ITQ 67 - 138)	106 (ITQ 80 - 142,5)	0,514 §
ACMEFVm,cm/s	66 (DP 26,4)	56,8 (DP 26,8)	63,2 (DP 30,2)	68,4 (DP 32,6)	0,585 †
BASFVs,cm/s	63 (ITQ 43,2 - 78,7)	60 (ITQ 46 - 83,7)	58,5 (ITQ 40 - 86)	68 (ITQ 52,2 - 92,5)	0,312 §
BASFVm,cm/s	37 (ITQ 27,3 - 46,2)	37,3 (ITQ 26,8 - 52,1)	36,1 (ITQ 24,3 - 51,6)	39,6 (ITQ 32,3 - 58,1)	0,397 §
PIC estimada	9,5 (ITQ 8,2 - 11,3)	9,4 (ITQ 7,7 - 11,0)	10,3 (ITQ 9,1 - 11,9)	11,3 (ITQ 7,7 - 15)	0,103 §
SOFAdtc	7 (ITQ 5 - 10)	6 (ITQ 4 - 10)	8 (ITQ 3 - 11)	11,5 (ITQ 8 - 13,5)	0,001 §
Vasopressores ^a	16 (31,3%)	14 (28%)	24 (48%)	24 (75%)	0,001 *
Sedação ^b	18 (35,2%)	22 (44%)	28 (56%)	24 (75%)	0,001 *
Glasgow	11 (ITQ 9 - 13)	10 (ITQ 8 - 14)	10 (ITQ 3 - 15)	3 (ITQ 3 - 10)	0,004 §
BNO, mm	5,2 (DP 0,7)	5,3 (DP 1,2)	5,0 (DP 0,6)	6,3 (DP 0,9)	0,001 †
HIC	2 (4%)	7 (15,5%)	4 (9%)	16 (51,6%)	0,001 *

Legenda: ITQ: Intervalo Interquartilico. TFG: taxa de filtração glomerular estimada pela equação de MDRD. ACMDFVs (Artéria Cerebral Média Direita Velocidade de Fluxo Sistólico). ACMDFVm (Artéria Cerebral Média Direita Velocidade de Fluxo Médio). ACMEFVs (Artéria Cerebral Média Esquerda Velocidade de Fluxo Sistólico). ACMEFVm (Artéria Cerebral Média Esquerda Velocidade de Fluxo Médio). BASFVs (Artéria Basilar Velocidade de Fluxo Sistólico). BASFVs (Artéria Basilar Velocidade de Fluxo Médio). SOFAdtc (Score SOFA no dia do exame de doppler transcraniano). BNO (Bainha de Nervo Óptico). HIC (Hipertensão intracraniana estimada como desfecho composto de escala de Glasgow ≤ 8 e BNO $\geq 5,5$ mm)

^a Uso de noradrenalina, adrenalina, dopamina ou dobutamina em doses contínuas no dia da realização do doppler transcraniano

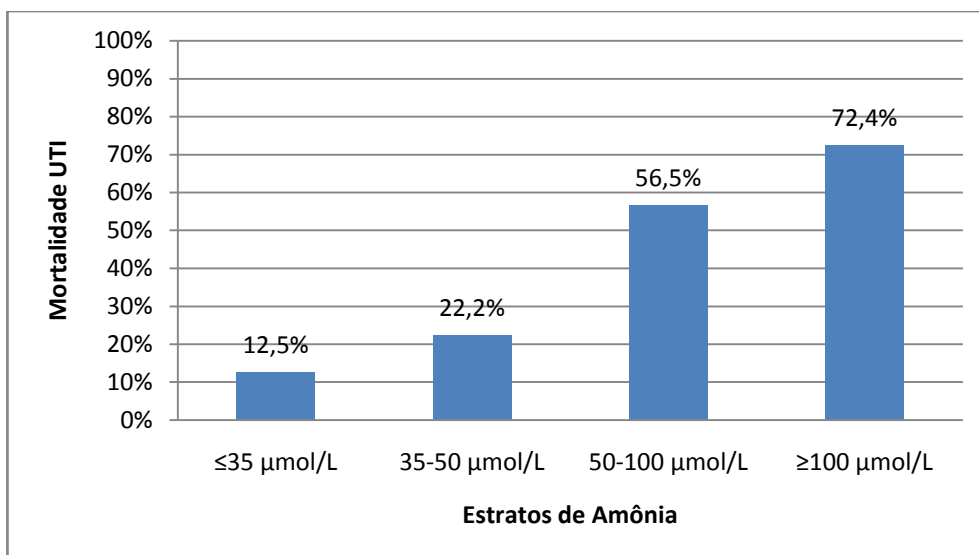
^b Uso de sedativos como fentanil, midazolam, dexmedetomidina ou propofol em doses contínuas no dia da realização do doppler transcraniano

* Teste Qui-quadrado de Tendência; † Teste T Student; § Teste de Kruskal-Wallis



Legenda: TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). DTC (Doppler Transcraniano). HNH (Hiperamonemia Não Hepática). PO (Pós operatório).

Figura 6: Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo.



Teste Qui-quadrado de tendência com $P < 0,001$

Figura 7: Comparação do desfecho mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) conforme os estratos de amonemia.

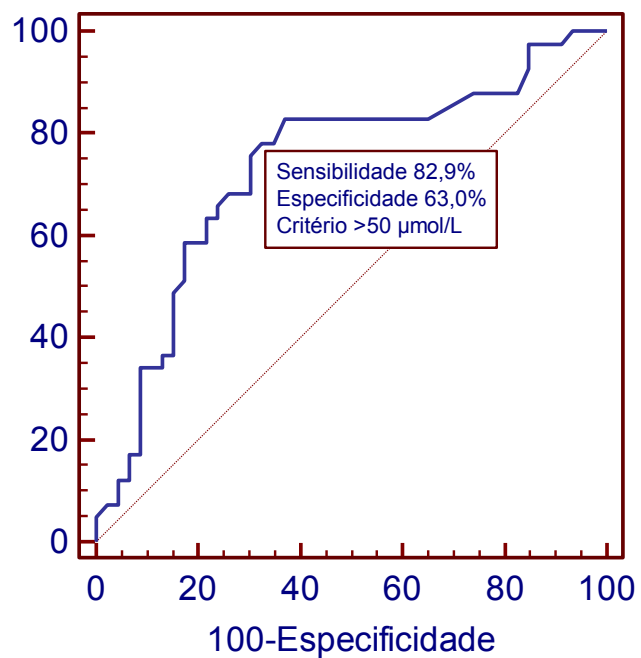
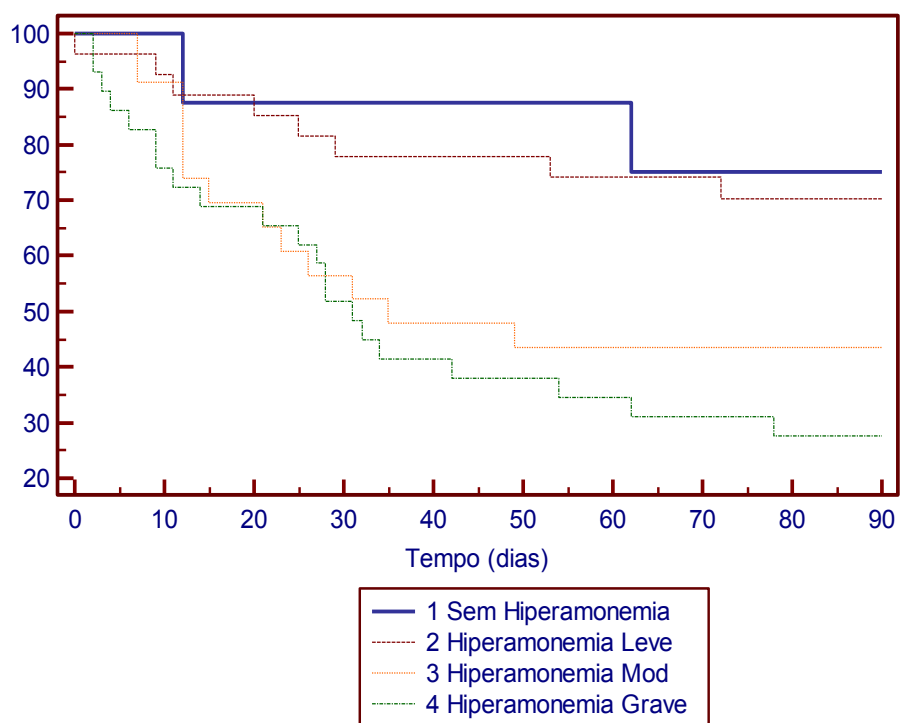
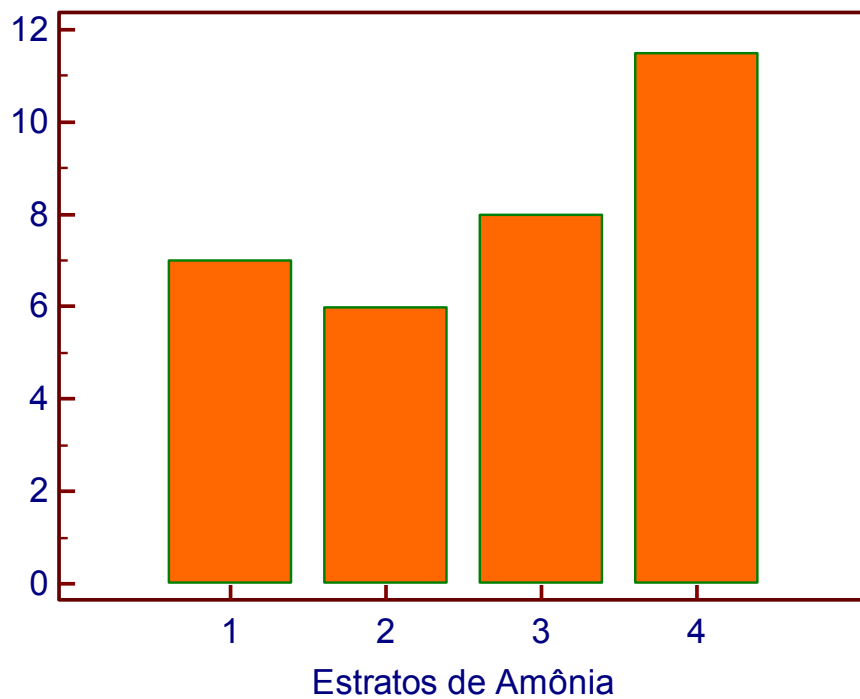


Figura 8: Curva ROC do nível de amonemia para o desfecho de mortalidade na unidade de terapia intensiva.



Legenda: Curva de sobrevivência de Kaplan Meier com Teste de Logrank com $P = 0,006$

Figura 9: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando os grupos de pacientes estratificados pelos níveis de amonemia.



Teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,001$ para grupo 4 em comparação aos grupos 1, 2 e 3

Legenda: 1-Sem Hiperamonemia; 2-Hiperamonemia Leve; 3-Hiperamonemia Moderada; 4-Hiperamonemia Grave.

Figura 10: Pontuações no escore SOFA conforme os estratos de amonemia.

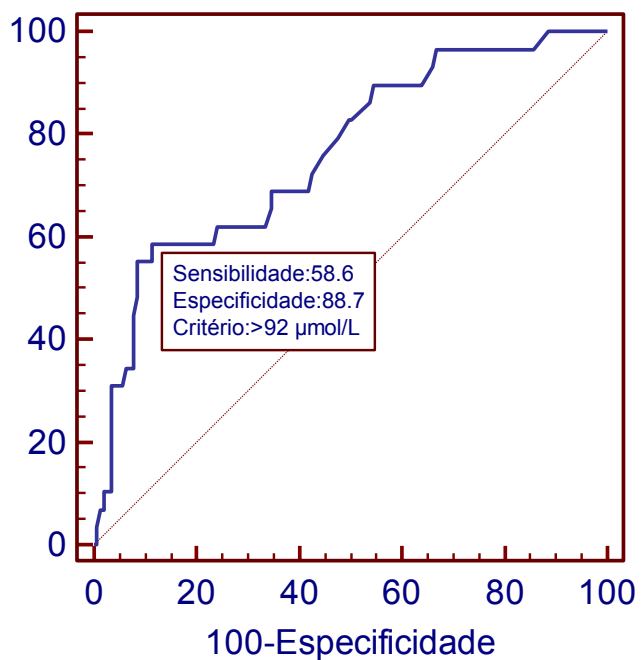


Figura 11: Curva ROC dos valores de amonemia para o desfecho composto de sinais de hipertensão intracraniana.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos foram os desafios para a realização deste estudo desde o aprendizado da técnica de realização do DTC até a organização para a coleta de exames que deveriam ser adequadamente armazenados e realizados.

Este estudo contribui para o fato de que devemos fazer uso de métodos não invasivos de monitorização neurológica de maneira precoce nos casos de HNH e também evidenciou que o fluxo sanguíneo cerebral não se alterou nos casos mais graves, levando a crer que o DTC não é a ferramenta mais adequada para tal monitorização. No entanto, a medida da bainha do nervo óptico parece discriminar os casos que apresentam hipertensão intracraniana e é um método de fácil realização em pacientes críticos.

Mesmo este trabalho concluindo que o DTC não seja a ferramenta mais adequada para a monitorização da HNH, ele o é em muitas outras doenças que frequentam o ambiente da terapia intensiva, logo é gratificante poder fazer uso e disseminar o conhecimento sobre este exame complementar e otimizar ainda mais o acompanhamento de pacientes neurocríticos em nosso serviço, como por exemplo a monitorização de hemorragias subaracnoideas, acidentes vasculares cerebrais e avaliar a autorregulação cerebral nos casos de hipertensão intracraniana.

Novos estudos devem ser realizados para entender a fisiopatologia da HNH que ao contrário dos modelos já conhecidos de hiperamonemia por falência hepática, parece não cursar com aumento do fluxo cerebral. Também é importante esclarecer se a hiperamonemia não hepática é uma patologia por si só ou apenas reflete as diversas disfunções presentes no paciente crítico, sinalizando o pior prognóstico, e se existe papel para o tratamento da HNH ou somente de suas causas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS NOS ITENS 1 E 3

1. Clay AS, Hainline BE (2007) Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 132:1368–1378. doi: 10.1378/chest.06-2940
2. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, et al (2001) Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 77:717–22. doi: 10.1136/pmj.77.913.717
3. Walker V (2012) Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Ann Clin Biochem* 49:214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206
4. Prado FA, Delfino VDA, Grion CMC, De Oliveira JA (2015) Hyperammonemia in ICU patients: A frequent finding associated with high mortality. *J Hepatol* 62:1216–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.009
5. Jalan R (2003) Intracranial hypertension in acute liver failure: Pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 23:271 – 282.
6. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R (1993) Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 341:157–158. doi: 10.1016/0140-6736(93)90458-S
7. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, et al (2008) Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care* 12:R67. doi: 10.1186/cc6897
8. Karakitsos D, Soldatos T, Gouliamos A, et al (2006) Transorbital Sonographic Monitoring of Optic Nerve Diameter in Patients With Severe Brain Injury. *Transplant Proc* 38:3700–3706. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.185
9. Lehninger A (2013) *Lehninger: Principles of Biochemistry*, 6^a Ed. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004
10. Wright G, Noiret L, Olde D, et al (2011) Interorgan ammonia metabolism in liver failure: The basis of current and future therapies. *Liver Int* 31:163–175. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02302.x
11. Ytrebø LM, Sen S, Rose C, et al (2006) Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G373–G381. doi: 10.1152/ajpgi.00440.2005
12. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R (2016) The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 1–7. doi: 10.2215/CJN.01320216
13. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al (2005) Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 21:1–8. doi: 10.1016/j.ccc.2005.05.002
14. Longo N, San Filippo CA di, Pasquali M (2008) Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 77–85. doi:

- 10.1002/ajmg.c.30087.DISORDERS
15. Laish I, Ben Ari Z (2011) Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int* 31:1259–1270. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x
 16. Labib PLZ, Wing S, Bhowmik A (2011) Transient hyperammonaemia in a patient with confusion: challenges with the differential diagnosis. *BMJ Case Rep* 3–5. doi: 10.1136/bcr.03.2011.3961
 17. Kristiansson H, Nissborg E, Bartek J, et al (2013) Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg Anesthesiol* 25:372–85. doi: 10.1097/ANA.0b013e31829795ce
 18. Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E (1993) Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand* 87:488–493. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04142.x
 19. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al (1999) Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 29:648–653. doi: 10.1002/hep.510290309
 20. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT (2003) Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis* 23:259–269.
 21. Krieger S, Jauss M, Jansen O, et al (1996) Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111:147–155. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698193
 22. Mendes CL, Terzi R, Falcão A, Videtta W (2012) *Cuidados Neurointensivos*, 1^a Ed. Atheneu, São Paulo
 23. Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA (2007) Multimodality Monitoring in Neurocritical Care. *Crit Care Clin* 23:507–538. doi: 10.1016/j.ccc.2007.06.002
 24. Maissan IM, Dirven PJAC, Haitsma IK, et al (2015) Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg* 123:1–5. doi: 10.3171/2014.10.JNS141197
 25. Hansen HC, Helmke K (1997) Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg* 87:34–40. doi: 10.3171/jns.1997.87.1.0034
 26. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, et al (2007) Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. *Ann Emerg Med* 49:508–514. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.040
 27. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V (2008) Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med* 15:201–204. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x

28. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, et al (2008) Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med* 34:2062–2067. doi: 10.1007/s00134-008-1149-x
29. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al (2007) Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* 33:1704–1711. doi: 10.1007/s00134-007-0797-6
30. Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N (2009) Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 11:406–410. doi: 10.1007/s12028-009-9250-8
31. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL (2011) Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care* 15:506–515. doi: 10.1007/s12028-011-9606-8
32. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, et al (2013) Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med* 31:236–239. doi: 10.1016/j.ajem.2012.06.025
33. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al (2004) Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 62:45–51. doi: 10.1016/j.surneu.2003.12.007
34. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A (2008) Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 42:167–73. doi: 10.1017/S0265021507003341
35. Strauss GI, Møller K, Holm S, et al (2001) Transcranial doppler sonography and internal jugular bulb saturation during hyperventilation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transplant* 7:352–358. doi: 10.1053/jlts.2001.23075
36. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57:769–774. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769
37. Gosling RG, King DH (1974) Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67:447–449.
38. Splavski B, Radanović B, Muzević D, et al (2006) Assessment of intra-cranial pressure after severe traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasonography. *Brain Inj* 20:1265–1270. doi: 10.1080/02699050601082099
39. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818 – 829.
40. Vincent JL, Mendonça A De, Cantraine F, et al (1998) Use of the SOFA score to asses the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26:1793–1800.
41. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al (2002) The Richmond Agitation-Sedation

- Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338–1344. doi: 10.1164/rccm.2107138
42. Barbosa MF, Abdala N, Carrete H, et al (2006) Doppler transcraniano convencional em voluntários assintomáticos: Variabilidade e valores de referência para parâmetros de fluxo sanguíneo. *Arq Neuropsiquiatr* 64:829–838. doi: 10.1590/S0004-282X2006000500023
 43. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, et al (1998) Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg* 88:802–808. doi: 10.3171/jns.1998.88.5.0802
 44. American College of Surgeons (2012) *Advanced Trauma Life Support - ATLS, 9ª Ed.* Chicago
 45. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR (2003) Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med* 10:376–381.
 46. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
 47. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (2008) *Queimaduras : Diagnóstico e Tratamento Inicial.* Soc Bras Cir Plástica 1–14.
 48. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM (2012) Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 55:965–967. doi: 10.1002/hep.25551
 49. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens L (2006) Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 145:247–254. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
 50. Butterworth RF (2015) Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 5:S96–S103. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.004
 51. Aggarwal S, Obrist W, Yonas H, et al (2005) Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transplant* 11:1353–1360. doi: 10.1002/lt.20479

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE

1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA E ALTERAÇÕES DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL AO DOPPLER TRANSCRANIANO EM PACIENTES CRÍTICOS”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa “HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA E ALTERAÇÕES DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL AO DOPPLER TRANSCRANIANO EM PACIENTES CRÍTICOS”, a ser realizada nas UTIs do Hospital Universitário de Londrina. O objetivo da pesquisa é dosar a concentração no sangue de uma substância chamada amônia e tentar encontrar uma correlação entre os valores dessa substância, o fluxo de sangue no cérebro e a melhora ou a piora do estado de consciência dos pacientes. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: coleta de cerca de 5 mL do seu sangue arterial para cada determinação de amônia que serão realizadas nas primeiras 24 horas da admissão na UTI e após 3 e 7 dias de internação na UTI; se eventualmente houver uma permanência longa na UTI, amostras de sangue serão coletadas semanalmente até, no máximo, mais 3 semanas consecutivas, sendo que coletas adicionais podem ser necessárias a critério médico. Juntamente com a coleta de sangue, será realizado um exame de ultrassom (exame de imagem não invasivo) das artérias do cérebro. Também será realizado levantamento das características clínicas (história, exame físico, tratamentos realizados) e dos exames já realizados durante o acompanhamento clínico (arquivados no prontuário médico).

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. A amostra de sangue coleta será destinada ao laboratório hospitalar como é a rotina de cada UTI e seu resultado ficará arquivado no prontuário médico.

Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Os benefícios esperados são ajudar os pesquisadores a entender a importância da relação entre presença de amônia elevada no sangue e alterações no estado de consciência em pacientes internados em UTIs semelhantes às deste trabalho. Este estudo poderá ajudá-lo se você vier a apresentar alteração na sua consciência juntamente com a documentação de níveis elevados de amônia no seu sangue. Quanto aos riscos, Se você estiver consciente, poderá sentir algum desconforto durante a punção arterial para a coleta da amônia. Ocasionalmente, poderá ocorrer algum extravasamento de sangue ao redor da punção arterial. Devido ao fato de sua artéria ser puncionada com uma agulha bastante fina, lesão mais séria decorrente da punção arterial não é esperada, mas pode ocorrer. Importante salientar que não será realizado qualquer outro procedimento invasivo em você em virtude deste estudo, que todos os pacientes, incluídos ou não neste estudo, seguirão com seus respectivos tratamentos e que a coleta de exames de sangue já é realizada rotineiramente nas UTIs.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá obtê-los através dos seguintes contatos:

Pesquisador Responsável: Alexandre S. Lorangeira - (43) 3371-2284 ou (43)9122-0777

Cíntia Magalhães Carvalho Grion – (43) 3371- 2216

ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Londrina, ___ de _____ de 201_.

Alexandre Sanches Lorangeira

RG: _____

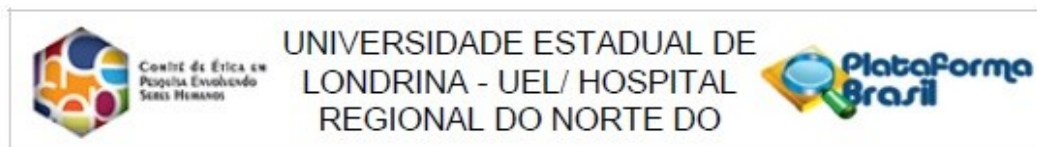
_____ (NOME POR EXTENSO DO SUJEITO DE PESQUISA), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica) do **Paciente ou Representante Legal:**

Data: _____

ANEXOS

1 Parecer Comitê Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HIPERAMONEMIA NÃO HEPÁTICA E ALTERAÇÕES DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL AO DOPPLER TRANSCRANIANO EM PACIENTES CRÍTICOS

Pesquisador: Alexandre Sanches Larangeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41427614.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.000.088

Data da Relatoria: 27/03/2015

Apresentação do Projeto:

A hiperamonemia é reconhecidamente uma causa de encefalopatia metabólica caracterizada por confusão e coma e, se não tratada, progride com hipertensão intracraniana, convulsões e morte. O edema cerebral e a hipertensão intracraniana devem ser tratados em caráter de emergência e a eliminação de amônia deve ser facilitada. A avaliação a beira leito das graves complicações da hiperamonemia não hepática de maneira não invasiva nos pacientes críticos é de valor inestimável, visto que os modos invasivos estão sujeitos a complicações graves como infecção, sangramentos e intercorrências durante o transporte de paciente grave.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a associação dos níveis de amonemia de origem não hepática e sinais de hipertensão intracraniana. **Objetivo Secundário:** Avaliar as características clínicas e demográficas dos pacientes graves que apresentam hiperamonemia não hepática. Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e sinais clínicos de hipertensão intracraniana pela escala de coma de Glasgow. Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e medida da espessura da bainha do nervo óptico por exame de ultrassom. Analisar a associação dos níveis sanguíneos de amônia e medida de fluxo sanguíneo cerebral por exame de doppler transcraniano. Analisar a associação

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.000.088

dos níveis sanguíneos de amônia e mortalidade. Objetivo da Pesquisa: Patrocinador Principal: Financiamento Próprio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não existem riscos para a integridade do paciente além dos já intrínsecos à sua estadia na UTI. Se o paciente estiver consciente, poderá sentir algum desconforto durante a punção arterial para a coleta da amônia. Ocasionalmente, poderá ocorrer algum extravasamento de sangue ao redor da punção arterial. Devido ao fato da artéria ser puncionada com uma agulha bastante fina, lesão mais séria decorrente da

punção arterial não é esperada, mas pode ocorrer. Importante salientar que não será realizado qualquer outro procedimento invasivo no paciente em virtude deste estudo, que todos os pacientes, incluídos ou não neste estudo, seguirão com seus

respectivos tratamentos e que a coleta de exames de sangue já é realizada rotineiramente nas UTIs.

Benefícios: Conhecimento científico a respeito dos fluxos cerebrais associados à hiperamonemia de origem não hepática e o desenvolvimento de edema cerebral e hipertensão intracraniana. Conhecimento da epidemiologia da hiperamonemia de origem não hepática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância científica e clínica, com objetivos, metodologia, critérios de inclusão e exclusão e cronograma em conformidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto, Autorização de Instituição co-participante, TCLE e TCS estão em conformidade.

Demais documentos em concordância com as exigências do CEP/UEL.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.000.088

LONDRINA, 26 de Março de 2015

Assinado por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

2 "Intensive Care Medicine" Instrução aos autores

Instructions to Authors

ICM is a critical care journal that publishes studies covering all aspects of critical care from every country. The journal publishes studies that include critically ill patients or patients at very high risk of becoming critically ill and, in addition to those investigating critically ill patients in the ICU, welcomes studies of high-risk patients in the Emergency Department and during the perioperative period.

All papers providing pre-clinical data (experimental, animal, in-vitro, bench studies or studies without patients) should be submitted to [ICM Experimental](#).

All manuscripts undergo review. An initial check is conducted soon after submission to ensure that all manuscripts comply with the guidelines outlined in the Instructions for Authors. A pre-evaluation is then performed by the Editor-in-Chief and one or more Editors to determine which papers are sent for external peer review.

Research articles must meet the following criteria:

- The manuscript presents the results of primary scientific research.
- The results have not been published in full elsewhere.
- Analyses are performed to a high technical standard and are described in full in the manuscript.
- Conclusions are presented in a clear and concise manner and are supported by the data.
- Manuscripts must be written in English using standard scientific terms.
- The research meets all applicable ethical standards.
- The article adheres to appropriate reporting guidelines and community standards for full data disclosure.
- All conflicts of interest should be clearly stated in the manuscript.
- According to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, designation as an author must satisfy three conditions. The author must have:
 - Contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data
 - Drafted or provided critical revision of the article
 - Provided final approval of the version submitted for publication
- Authors of original papers and reviews are requested to provide the following information:
 - A "Take-home message" (two-sentences) which summarizes how the manuscript adds to current knowledge. This will appear in the final published version of the paper.
 - A 140-character Tweet that may appear online via the Intensive Care Medicine website or social media platforms. This Tweet will not form part of the print version of the manuscript.
- The role of authors and contributors has recently been clarified by the [ICMJE](#)

ICM does not have any publication fees, and color figures are produced free of charge. Open access is available if required; please consult Springer's website for further information.

For further details, or to submit an outline of your manuscript, please contact the Intensive Care Medicine Managing Editor at journal.icm@sls.aphp.fr

Format instructions

All submissions must include references formatted according to the ICM standard:
53. Brown KL, MacLaren G, Marino BS (2013) Looking beyond survival rates: neurological outcomes after extracorporeal life support. *Intensive Care Med* 39:1870-1872.

If you use Zotero, the ICM styling template can be found [here](#).

Figures should be in color if possible. Please use shades of blue for PowerPoint-style data presentations. Technical information about figures' format can be found below.

Types of papers

Original papers

- Original papers must not exceed 3,000 words and should include no more than 5 illustrations or tables.
- Up to 40 references are permitted.
- When reporting the results of a randomized controlled trial, author(s) should use the CONSORT statement as a guide to preparing the manuscript (<http://www.consort-statement.org/>).
- If authors consider that their manuscript needs to be longer than 3,000 words or contain more figures or tables, the reasons for this should be justified in the cover letter to the Editor-in-Chief.
- Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.

7-day profile publications

- High-quality manuscripts providing new findings from large prospective observational or interventional studies can be submitted as a 7-day profile publication, allowing important data to be rapidly available in the public domain.
- 7-day profile publications are initially assessed by the Editor-in-Chief and Deputy Editors, and those deemed suitable for this format sent to external reviewers. A decision will be notified to the authors within 7 working days.

- Manuscripts will either be provisionally accepted, rejected or transferred to the standard peer review process. In the case of provisional acceptance, authors will have one day to address the reviewers' comments and resubmit a revised manuscript.

Reviews articles, systematic reviews, meta-analyses

- Review articles should be submitted as pre-submission enquiries, and are subject to the peer review process. Proposals for review articles should be submitted under the pre-submission enquiry category, as a two-page outline so that content can be discussed agreed at an early stage.
- Non-systematic review articles must be state-of-the-art reviews objectively depicting the current best knowledge on a given topic. The journal is primarily interested in receiving systematic reviews and meta-analyses that use high-quality methodology and address relevant clinical questions not already or completely addressed in the literature.
- Review articles must not exceed 4,000 words and 75 references. Supplementary information can be published in electronic supplements without limitation.
- Review articles must include original tables, figures, graphs, and other didactic material. They must provide unique information not available elsewhere.

My paper 20 years later

Upon invitation by the editorial board, international experts who published a landmark study 20 or more years ago have the opportunity to provide readers with a global unbiased and objective perspective on how their paper contributed to changes in clinical practice and whether their findings have subsequently been confirmed or refuted by others. Such manuscripts should not exceed 4000 words, 75 references and 5 figure or tables.

The outline can be flexible but must include discussion of the following:

- My original findings and how I present these data today
- How my findings have been directly or indirectly confirmed
- How my findings have been directly or directly refuted
- Is there now consensus in this particular field?
- Are there any ongoing studies that will add knowledge in this area?

Editorials

- Editorials are always commissioned by the Editors and comment on one or more articles in the same issue of the Journal. Editorials must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure.
- Editorials have a maximum of 3 authors
- No abstract

What's new in Intensive Care?

- What's New articles can only be submitted after invitation by an Editor
- What's New articles are in the format of editorials and typically entitled "What's new in ...". They must not exceed 1,000 words and up to 15 references, and include a mandatory table or figure. A maximum of three authors is permitted.
- Expert clinicians and scientists are invited to outline the most striking advances in their field of expertise. The manuscript should focus on the most recent knowledge and address ICM's global readership.
- No abstract

Understanding the disease

- Understanding the disease articles can only be submitted only after invitation by an Editor
- They are in the format of editorials and must not exceed 1,000 words and up to 15 references. A unique image is mandatory. A maximum of three authors is permitted
- Authors should outline a clinical challenge in intensive care medicine and can include a specific disease state, a syndrome, and a clinical abnormality or an intervention. The manuscript should communicate best practice in this field in a focused and structured way that is accessible to a broad group of clinical colleagues, while outlining the most recent advances.
- No abstract

Images

- Submission under the Images section must be of high scientific quality and value as well as providing didactic and self-explanatory lessons. They must be unique and adhere to ethical standards with patient/relative approval when appropriate, protection of patient identity and privacy, and local ethics approval as appropriate.
- The accompanying text should not exceed 200 words. A maximum of four authors is permitted
- Images should not be short texts mimicking case reports and should be didactic graphic documents
- No abstract or references

Correspondences

- Correspondences provide an opportunity to debate published articles. They must not exceed 500 words, 5 references and 1 figure or table.
- Correspondences are sent to the authors for rebuttal, and a final decision on publication is made at the end of this process.

Letters to the editor

- Letters to the editor provide an opportunity to present results of high scientific value where a short format is most appropriate. Typically, letters are dedicated to small pilot/feasibility studies and/or preliminary data. They must not exceed 500 words, 5 references and 1 figure or table. However, ESM are accepted, should you need to develop certain aspects of your letter.
- The journal does not consider case reports or brief reports for publication.

From the inside

- From the inside includes poetry, trivia, personal stories, thoughts and memories, sounding boards, obituaries or other qualitative materials that authors wish to share with colleagues.

Technical informations

Title Page

The title page should include:

- A concise and informative title
- A short running title
- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author
- The authors' COI

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
Note: If you use Word 2007, do not create the equations with the default equation editor but use the Microsoft equation editor or MathType instead.
- Save your file in doc format. Do not submit docx files.

[Word template](#)

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

[LaTeX macro package](#)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8
 - Article by DOI
Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long author lists will also be accepted:
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325-329
 - Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. Doi:10.1007/s001090000086
 - Book
South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London
 - Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
 - Online document
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
 - Dissertation - Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California
- Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see www.issn.org/en/node/344

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table heading. The table title should explain clearly and concisely the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table heading.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Line drawings should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc."

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.
- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.
- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables (e.g., ". . . as shown in Animation 3").
- Name your files accordingly, e.g., Animation3.mpg.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables (e.g., ". . . as shown in Animation 3").
- Name your files accordingly, e.g., Animation3.mpg.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements.

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

After acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and paper offprints. Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws. Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, they agree to the Springer Open Choice Licence.

Offprints

Additional offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Languages

Articles and abstracts must be in English.

Springer Open Choice™

Springer operates a program called Springer Open Choice. It offers authors to have their journal articles made available with full open access in exchange for payment of a basic fee ('article processing charge').

With Springer Open Choice the authors decide how their articles are published in the leading and well respected journals that Springer publishes. Springer continues to offer the traditional publishing model, but for the growing number of researchers who want open access, Springer journals offer the option to have articles made available with open access, free to anyone, any time, and anywhere in the world. If authors choose open access in the Springer Open Choice program, they will not be required to transfer their copyright to Springer, either.

Whatever the decision, an author's work will always benefit from all Springer has to offer. There is no difference in the way that they are treated between Springer Open Choice articles and other articles among the well over 100,000 that Springer publishes annually. All articles will be peer-reviewed, professionally produced, and available both in print and in electronic versions on SpringerLink. In addition, every article will be registered in CrossRef and included in the appropriate Abstracting and Indexing services. Springer Open Choice articles will have the possibility of incorporating additional non-text files such as sound or video in the electronic edition.

Authorship and Contributorship

An "author" is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study, and biomedical authorship continues to have important academic, social, and financial implications (1). In the past, readers were rarely provided with information about contributions to studies from persons listed as authors and in Acknowledgments (2). Some journals now request and publish information about the contributions of each person named as having participated in a submitted study, at least for original research. Editors are strongly encouraged to develop and implement a contributorship policy, as well as a policy on identifying who is responsible for the integrity of the work as a whole.

While contributorship and guarantorship policies obviously remove much of the ambiguity surrounding contributions, they leave unresolved the question of the quantity and quality of contribution that qualify for authorship. The ICJME has recommended the following criteria for authorship; these criteria are still appropriate for journals that distinguish authors from other contributors.

- Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.
- When a large, multicenter group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript (3). These individuals should fully meet the criteria for authorship/contributorship defined above and editors will ask

these individuals to complete journal-specific author and conflict-of-interest disclosure forms. When submitting a manuscript authored by a group, the corresponding author should clearly indicate the preferred citation and identify all individual authors as well as the group name. Journals generally list other members of the group in the Acknowledgments. The NLM indexes the group name and the names of individuals the group has identified as being directly responsible for the manuscript; it also lists the names of collaborators if they are listed in Acknowledgments.

- Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship.
- All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Some journals now also request that one or more authors, referred to as "guarantors," be identified as the persons who take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article, and publish that information. Increasingly, authorship of multicenter trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship/contributorship. The group should jointly make decisions about contributors/authors before submitting the manuscript for publication. The corresponding author/guarantor should be prepared to explain the presence and order of these individuals. It is not the role of editors to make authorship/contributorship decisions or to arbitrate conflicts related to authorship.

Contributors Listed in Acknowledgments

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgments section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Editors should ask corresponding authors to declare whether they had assistance with study design, data collection, data analysis, or manuscript preparation. If such assistance was available, the authors should disclose the identity of the individuals who provided this assistance and the entity that supported it in the published article. Financial and material support should also be acknowledged.

Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under such headings as "clinical investigators" or "participating investigators," and their function or contribution should be described—for example, "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," or "provided and cared for study patients." Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, these persons must give written permission to be acknowledged.

1. Davidoff F, for the CSE Task Force on Authorship (2000) Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. *Science Editor* 23:111-119

2. Yank V, Rennie D (1999) Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet*. *Ann Intern Med* 130:661-670

3. Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD (2002) Authorship for research groups. *JAMA* 288:3166-3168

The above paragraph is part of: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Available at: <http://www.icmje.org/>. Accessed March 30, 2009

Copyright information

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before (except in form of an abstract or as part of a published lecture, review or thesis); that it is not under consideration for publication elsewhere; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as - tacitly or explicitly - by the responsible authorities at the institution where the work was carried out. The author warrants that his/her contribution is original and that he/she has full power to make this grant. The author signs for and accepts responsibility for releasing this material on behalf of any and all co-authors. Transfer of copyright to Springer becomes effective if and when the article is accepted for publication. After submission of the Copyright Transfer Statement signed by the corresponding author, changes of authorship or in the order of the authors listed will not be accepted by Springer.

The copyright covers the exclusive right (for U.S. government employees: to the extent transferable) to reproduce and distribute the article, including reprints, translations, photographic reproductions, microform, electronic form (offline, online) or other reproductions of similar nature.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

An author may self-archive an author-created version of his/her article on his/her own website. He/she may also deposit this version on his/her institution's and funder's (funder designated) repository, including his/her final version, provided it is not made publicly available until after 12 months of official publication. He/she may not use the publisher's PDF version which is posted on www.springerlink.com for the purpose of self-archiving or deposit. Furthermore, the author may only post his/her version provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The original publication is available at www.springerlink.com".

The author is requested to use the appropriate DOI for the article (go to the Linking Options in the article, then to OpenURL and use the link with the DOI). Articles disseminated via www.springerlink.com are indexed, abstracted and referenced by many abstracting and information services, bibliographic networks, subscription agencies, library networks, and consortia.

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

Special regulations for photocopies in the USA. Photocopies may be made for personal or in-house use beyond the limitations stipulated under Section 107 or 108 of U.S. Copyright Law, provided a fee is paid. All fees should be paid to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, Tel.: +1-978-7508400, Fax: +1-978-6468600, <http://www.copyright.com>, stating the ISSN of the journal, the volume, and the first and last page numbers of each article copied. The copyright owner's consent does not include copying for general distribution, promotion, new works, or resale. In these cases, specific written permission must first be obtained from the publisher.

The Canada Institute for Scientific and Technical Information (CISTI) provides a comprehensive, world-wide document delivery service for all Springer journals. For more information, or to place an order for a copyright-cleared Springer document, please

contact Client Assistant, Document Delivery, CISTI, Ottawa K1A 0S2, Canada (Tel. +1-613-9939251, Fax +1-613-9528243, e-mail: cisti.docdel@nrc.ca).

Springer-Verlag Berlin Heidelberg is a part of Springer Science+Business Media
springer.com

Ownership and copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg