NEUROINTENSIVISMO NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA): A PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA FINAL (PEEP) COMPROMETE A PRESSÃO DE PERFUSÃO CEREBRAL (PPC)?

Neurointensivism in acute respiratory distress syndrome (ARDS): the positive end-expiratory pressure (PEEP) compromises the cerebral perfusion pressure (CPP)?

Luan Nascimento da Silva[1], Rafaella Lima Oliveira[2], Jefferson Carlos Araújo Silva[3], Emmanuel Thallyson Sousa Magalhães[4], Paloma Sousa Nogueira[5], Mara Dayanne Alves Ribeiro[6]

RESUMO

Introdução: A pressão de perfusão cerebral (PPC) deve ser monitorada continuamente em pacientes neurocríticos, pois repercussões nesta variável clínica pode piorar consideravelmente o prognóstico do paciente. Na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) há a necessidade de pressão expiratória positiva final (PEEP) ideal para manter a oxigenação adequada. Entretanto, o aumento da pressão intratorácica, em algumas condições, está associado à elevação da Pressão Intracraniana (PIC) e redução do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC). Objetivo: Verificar influência da PEEP na PPC em pacientes neurocríticos com SDRA. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática, que utilizou os descritores: "cerebral perfusion pressure", "positive end-expiratory pressure", "acute respiratory distress syndrome", e seus respectivos em português delimitado ao período de 2007-2017. Resultados: Pacientes com lesão cerebral e SDRA tem maior risco de desenvolverem lesão cerebral secundária por hipoxemia. Verificou-se que a manobra de recrutamento alveolar é uma estratégia comumente utilizada. O uso da PEEP até 15 cm H2O não causa repercussões importantes na PIC e PPC. Conclusão: O uso da PEEP deve ser incentivado em paciente neurocríticos com SDRA objetivando a correção da hipoxemia e uma melhor oxigenação cerebral, todavia a hemodinâmica e o metabolismo cerebral devem ser monitorados.

Palavras-chave: Lesões encefálicas, Respiração com Pressão Positiva, Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto.

ABSTRACT

The cerebral perfusion pressure (CPP) should be monitored continuously in neurocritical patients. Because repercussions in this clinical variable can worsen quite the patient's prognosis. In acute respiratory distress syndrome (ARDS) there are necessity of positive end-expiratory pressure (PEEP) ideal for maintaining adequate oxygenation. However, the increase intrathoracic pressure in some cases is associated with increased intracranial pressure (ICP) and reduced cerebral blood flow. The purpose of article was ascertain the influence of PEEP in CPP in neurocritical patients with ARDS. The research is a narrative review, that used descriptors: "cerebral perfusion pressure", "positive end-expiratory pressure", "intracranial pressure", "acute respiratory distress syndrome", and their respective in Portuguese, in isolation and intersection way, delimited to period 2007-2017. Patients with brain injury and ARDS are at increased risk of developing secondary brain injury due to hypoxemia. It has been found that the alveolar recruitment maneuver is a commonly used strategy. The use of PEEP up to 15 cm H2O does not cause significant repercussions on ICP and CPP. We concluded that the use of PEEP should be encouraged in neurocritical patients with ARDS in order to correct hypoxemia and better cerebral oxygenation, but hemodynamics and cerebral metabolism should be monitored.

Key-words: Brain Injuries, Positive-Pressure Respiration, Respiratory Distress Syndrome, Adult.

1 Fisioterapeuta. Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel). Pelotas – RS.
2 Fisioterapeuta. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA). São Luís – MA.
3 Fisioterapeuta residente. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA). São Luís – MA.
4 Fisioterapeuta pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Teresina – PI.
5 Fisioterapeuta pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Parnaíba – PI.
6 Fisioterapeuta. Hospital Regional do Norte. Sobral – CE.

Autor Para Correspondência:
Luan Nascimento da Silva
Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel)
Rua Professor Araújo, 538 - Centro, Pelotas – RS, CEP 96020-360
E-mail: luan.nascimento2222@gmail.com

INTRODUÇÃO

Pacientes neurocríticos necessitam de monitorização minuciosa de variáveis neurodinâmicas, tais como: a Pressão Intracraniana (PIC) e o Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC), avaliado através da Pressão de Perfusão Cerebral (PPC). A PPC representa o gradiente de pressão do leito vascular cerebral, a sua mensuração é inferida através da diferença entre a pressão arterial média sistêmica (PAM) e a PIC. Os valores considerados normais para PIC variam de 5 a 15 mmHg, já a PPC deve manter-se com valores maiores ou iguais a 70mmHg para condições seguras de perfusão cerebral, abaixo de 60 mmHg há um elevado risco de isquemia. Em condições normais, há um mecanismo de autorregulação encefálico que mantém um fluxo sanguíneo ideal para a homeostase cerebral. Esse sistema é determinado pela capacidade das artérias de contrair ou dilatar em resposta às alterações da PPC. Para isso se faz necessário a manutenção sistêmica dos valores de PAM variando entre 50 e 160 mmHg. A falha deste mecanismo reduz a perfusão tecidual e agrava o dano tecidual por isquemia 1,2.

A Hipertensão Intracraniana (HIC) é uma condição clínica é frequente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com diferentes fatores etiológicos (traumático, infeccioso ou metabólico). Ela é caracterizada pela manutenção de valores da PIC acima de 20mmHg. Os valores entre 20 e 40 mmHg da PIC são considerados moderadamente elevados, enquanto valores acima de 40 mmHg são tidos como gravemente elevados 1,2,3.

Existem muitos casos em que há presença da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) concomitante à lesão cerebral aguda. Sepse/choque séptico, transfusões e a gravidade desta síndrome são fatores de risco independentes que justificam a ocorrência desta associação 4. A SDRA é constituída por um conjunto de sintomas de insuficiência respiratória aguda, originária de vários estímulos, associada à um de quadro inflamatório de origem pulmonar que possui repercussões sistêmicas 5.

Os indivíduos com SDRA têm maiores riscos para desenvolverem lesão cerebral secundária por hipoxemia. Estratégias terapêuticas, tais como ajustes de parâmetros de ventilação mecânica, devem ser implementadas para impedir que a ineficiência de manutenção de níveis adequados de troca gasosa gere efeitos deletérios no cérebro 4. Neste contexto a PEEP é um dos recursos utilizados para melhorar a oxigenação arterial; pois recruta e estabiliza alvéolos e pequenas vias aéreas, aumentando a capacidade residual funcional e reduzindo o shunt intrapulmonar. Por outro lado, seu uso pode resultar em alterações hemodinâmicas como elevação da PIC e redução da PPC 6,7.

Essa revisão teve o intuito de verificar influência da PEEP na PPC em pacientes neurocríticos com SDRA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática cuja pesquisa bibliográfica foi realizada nos bancos de dados online Medline (Medical Literature, Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e Pubmed (Publisher Medline). Os termos utilizados foram: "cerebral perfusion pressure", "pressure, positive end-expiratory pressure" e "acute respiratory distress syndrome", delimitado ao período de 2007-2017.

Foram inclusos artigos que tratassem da influência da PEEP na PCC em pacientes com SDRA. Os critérios de exclusão foram artigos que não possuíam parâmetros claros no desenvolvimento do estudo, artigos que não estavam disponíveis na íntegra e aqueles que não abordavam estudos/ensaios em humanos. O período de realização da pesquisa bibliográfica foi de novembro de 2014 a agosto de 2017. Os artigos foram analisados individualmente, tanto no seu conteúdo, quanto no seu referencial teórico, com a finalidade de abranger o universo da temática abordada e facilitar o acesso a artigos potencialmente utilizáveis.

RESULTADOS

Após a utilização dos descritores no banco de dados, foram encontrados 52 artigos; porém somente 5 artigos abordavam itens da temática desta revisão. Os estudos foram realizados na China (60%) e Brasil (40%), sendo dois ensaios clínicos, um estudo de caso, um estudo transversal randomizado e um estudo piloto (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização do Estudo incluído na revisão.

Autores	País	Amostra	Tipo de Estudo
Lou et al. [8]	China	Um homem de 17 anos de idade que sofreu um Traumatismo Crânio Encefálico (TCE), após acidente automobilístico.	Relado de caso
Yang et al. [9]	China	Seis pacientes com lesão cerebral e SDRA que precisavam de Ventilação mecânica e tiveram critérios para monitorização da PIC.	Ensaio clínico
Nemer et al. [6]	Brasil	Dezesseis pacientes com hemorragia subaracnóidea que evoluíram com SDRA.	Estudo transversal randomizado.
Zhang et al. [7]	China	Nove pacientes com lesão cerebral e SDRA que precisavam de Ventilação mecânica e tiveram critérios para monitorização da PIC.	Ensaio clínico.
Nemer et al. [10]	Brasil	Vinte pacientes que desenvolveram a SDRA na primeira semana após o TCE.	Estudo piloto.

A tabela 2 mostra como os autores abordaram a influência da PEEP na PPC, mostrando o principal objetivo do estudo, a metodologia utilizada e qual os principais resultados encontrados foram convergentes à temática desta revisão.

DISCUSSÃO

Tabela 2. O efeito da PEEP em pacientes neurocríticos com SDRA.

Autores	Objetivo	Metodologia	Resultados
Lou et al. [8]	Investigar a segurança e eficácia da PEEP na estratégia de ventilação para a SDRA após lesão cerebral traumática.	A PEEP foi aplicada e ajustada para níveis apropriados, com base em informações obtidas a partir de um acompanhamento contínuo da hemodinâmica cerebral e sistêmicas.	A titulação dos níveis de PEEP 5-15 cm H_2O no paciente resultou em mudanças aceitáveis de variáveis hemodinâmicas cerebrais e sistêmicas, incluindo um aumento na PIC de 15 a 18 mmHg e uma diminuição da PPC de 78 a 72 mmHg.
Yang et al. [9]	Investigar o impacto da manobra de recrutamento alveolar (MRA) na PIC, PPC e PAM.	MRA incluiu ventilação com pressão controlada com o ↑ gradual da PEEP. Foram monitorados continuamente PIC, PPC e PAM.	A MRA foi executada 22 vezes no estudo, em 20 dessas tentativas os valores médios de PAM, PIC e PPC (medidos em cada nível de PEEP) não apresentaram diferença significativa em relação aos valores basais. Há uma considerável diferença individual no impacto da MRA na PAM, PIC, PPC em pacientes com lesão cerebral.
Nemer et al. [6]	Comparar duas formas de MRA em pacientes com hemorragia subaracnóidea e SDRA.	Um grupo de pacientes recebeu CPAP de 35cm H_2O por 40 segundos, e o outro recebeu recrutamento alveolar por meio de altos níveis de pressões inspiratórias (35 cm H_2O) por 2 minutos, mantendo a PEEP em 15 cm H_2O. A PIC, PPC e a relação PaO_2/FiO_2 foram medidas antes e depois da MRA.	Em pacientes com hemorragia subaracnóidea com SDRA, a MRA por meio de altos níveis de pressões inspiratórias não afetou PIC e diminuiu da PPC em níveis seguros, além de melhorar a oxigenação.
Zhang et al. [7]	Avaliar o impacto da PEEP na PIC, PPC e PAM em pacientes com lesão cerebral e SDRA.	Os pacientes tiveram as variáveis monitoradas continuamente durante a realização da MRA. A monitorização se deu através de cateteres intraventriculares posicionados em um dos ventrículos conectado a transdutores de pressão.	O impacto da PEEP sobre a PAM, PIC, e PPC varia muito em pacientes com lesão cerebral. A PEEP é benéfica para corrigir a hipoxemia em pacientes com lesão cerebral e SDRA.
Nemer et al. [10]	Verificar os efeitos da PEEP na oxigenação cerebral, PIC e PPC.	Pacientes com SDRA foram submetidos progressivamente a PEEP de 5, 10 e 15 cm H_2O. Os 3 níveis de PEEP foram utilizados durante 20, enquanto a pressão de oxigênio do tecido cerebral, saturação de oxigênio, PIC e PPC foram registradas.	O aumento da PEEP otimizou a oxigenação cerebral sem aumento significativo da PIC ou diminuição da PPC.

Fisiologia da PPC

Pacientes neurocríticos necessitam de uma monitorização minuciosa da PIC e consequentemente, das alterações do FSC, avaliado através da PPC. A HIC deve ser evitada por piorar consideravelmente o prognóstico do paciente, especialmente em indivíduos vítimas de TCE, Acidente Vascular Encefálico (AVE), craniectomias ou hemorragia subaracnóidea1,3.

A manutenção adequada da PPC deve ser assegurada, pois o aporte sanguíneo cerebral depende de valores adequados da PPC. Um quadro de hipotensão severa, que diminui consideravelmente a PAM ou causa um aumento da PIC, causa uma redução da PPC. A consequência disso é a ocorrência de lesões cerebrais secundárias por isquemia, logo, é de suma importância a manutenção da PPC com valores seguros em pacientes com lesão cerebral. No entanto, os valores ideais para pacientes neurocríticos ainda são controversos11.

A recomendação de Rosner et al. em 1995, foi que a manutenção da PPC deveria ser superior a 70 mmHg em pacientes com HIC para minimizar a isquemia cerebral e prevenir a cascata de eventos que resultam de perfusão inadequada. Entretanto, para manter a PPC acima deste nível, se faz necessário aumentar a PAM consideravelmente, o que leva a um aumento da hidrostática capilar, do edema cerebral e consequentemente da PIC. Além disso, a PPC superior a 70 mmHg pode estar associada a um maior risco de se desenvolver SDRA 2.

Os valores de PAM podem influenciar diretamente os valores da PPC. O aumento da pressão intratorácica pode levar a alterações de fluxo sanguíneo e da própria PAM. Quando a PAM diminui, os vasos de resistência dilatam até que atinjam um ponto máximo em resposta à redução da pressão. O resultado dessa intensa vasodilatação é um quadro de vasoplegia capilar, que provoca ingurgitamento da microcirculação. Essa alteração vascular pode ser irreversível e, com o aumento progressivo, a PIC pode igualar-se à PAM, interrompendo o FSC 1-3,11.

Por estas questões a PAM é um dos valores hemodinâmicos de monitorização mais importantes no paciente neurocrítico com HIC em Ventilação Mecânica (VM). O aumento da PIC pode ocasionar diminuição da PPC, se não houver aumento concomitante da PAM. O resultado dessa diminuição é o prejuízo circulatório com hipóxia cerebral e aumento do edema cerebral, podendo evoluir para morte encefálica nos casos mais graves 2,3. Quando há lesão cerebral associada a SDRA o prognóstico do paciente reduz grandemente, pois há mais possibilidades para perda do controle da PIC, PAM e consequentemente da PPC 2.

Efeito da PEEP na PPC em pacientes com SDRA

A pressão positiva intratorácica pode levar à alteração na função cardiovascular. A tendência é que haja um aumento da pressão da veia cava superior, uma diminuição do retorno venoso cerebral, logo, menor volume sistólico e consequente redução no débito cardíaco (DC). Por essa razão a PEEP pode interferir negativamente na proteção ao tecido cerebral, pois uma alteração no DC pode repercutir significativamente na PAM e consequentemente na PPC 12.

Segundo Young et al. 13 em pacientes que possuem simultaneamente TCE e SDRA, a PEEP pode ser tolerada até 15 cm H2O. Se houver repercussões hemodinâmicas, é aconselhável o aumento de medicamento vasopressor, visando

não comprometer a PPC. Georgiadis et al. 12 em seu estudo com pacientes acometidos de acidente vascular encefálico agudo, não encontraram influência significativa na PIC com o aumento da PEEP até 12 mm Hg. Todavia, as alterações da PEEP capazes de diminuir significativamente os valores de PAM causam repercussões acentuadas na PPC 8,12.

O uso da MRA se faz necessário, para promover o controle gasométrico dos valores de PaO2 e PaCO2, em pacientes com lesão cerebral concomitante à uma condição de injúria pulmonar grave. Entretanto esta abordagem terapêutica rege a utilização de PEEP elevada e está sujeita a repercussões hemodinâmicas. Um dilema comumente encontrado na atenção ao paciente neurocrítico em terapia intensiva é a necessidade de proteger o tecido cerebral de lesões secundárias e favorecer a troca gasosa através da VM sem repercussões que possam comprometer a PIC e a PPC 7-10,13-15.

Heuer et al. 16 induziram experimentalmente uma condição clínica de HIC e SDRA em suínos afim de investigar os mecanismos envolvidos nos danos neurais da lesão cerebral associada à pulmonar. Eles avaliaram a função hemodinâmica cerebral, a presença de líquido extravascular a nível pulmonar e mediadores inflamatórios. A tomografia computadoriza (TC) craniana e torácica foi o instrumento que eles utilizaram para identificação de alterações vasculares encefálicas e componentes característicos de injúria pulmonar. Eles concluíram que a congestão pulmonar resultante do processo inflamatório é um marcador precoce envolvido na SDRA. Esta condição patológica tem um efeito prejudicial sobre o cérebro e age sinergicamente com HIC para causar danos no hipocampo.

Atualmente se preconiza a ventilação protetora onde há a prioridade do uso de volume corrente baixo. No entanto, este tipo de modalidade ventilatória pode causar hipercapnia e aumenta o risco de piora do edema cerebral. A partir da consideração dessa questão, Petridis et al. 17 fizeram um estudo retrospectivo com pacientes com hemorragia subaracnóidea que evoluíram com SDRA. Eles foram ventilados com um volume corrente foi de 5-8 ml/kg de peso corporal predito e pressão expiratória positiva final foi 10-15 cm H2O. O objetivo deste estudo foi verificar se a ventilação mecânica pulmonar iria causar prejuízos neurais nesta população. Em seus resultados a maioria dos pacientes tiveram hipercapnia, porém sem repercussão significativa na PIC. Devemos considerar que este estudo foi publicado em 2010, atualmente a recomendação para o uso de volume corrente se limita a 6 ml/ kg, na SDRA leve, e entre 3-6 ml/kg na SDRA moderada ou grave 18.

Lou et al. 8 realizaram um estudo de caso com um paciente que teve SDRA após uma lesão cerebral traumática. Eles avaliaram o comportamento da PIC e PPC mediante o aumento da PEEP, necessário para correção da hipoxemia. Os valores da PEEP variaram entre 5-15 cm H_2O. O aumento da PEEP causou um aumento da PIC de 15 a 18 mmHg e diminuição da PPC 78-72 mmHg, condições aceitáveis para um hemometabolismo cerebral sem piora do prognóstico. Nemer et al. 10 realizaram um estudo semelhante utilizando PEEP de 5, 10 e 15 cm de H2O. Eles observaram uma melhora da oxigenação cerebral com aumento da PEEP, entretanto a pressão positiva intratorácica não causou alterações significativas na PIC e PPC.

O aumento da pressão intratorácica leva à diminuição do retorno venoso cerebral o que aumenta o volume de sangue intracraniano, podendo, portanto, afetar o FSC e autorregulação cerebrovascular. Eschramm et al. 14 avaliaram a influência da PEEP no FSC em pacientes com SDRA. Eles verificaram que a maioria destes pacientes tem alteração na autorregulação cerebrovascular, todavia a PEEP não causou repercussão clínica nesta variável.

Yang et al. 9 estudaram o impacto da MRA na PIC, PPC e da PAM. A MRA causou repercussões em proporções diferentes nos indivíduos do estudo, mostrando que há características particulares da clínica do paciente com lesão cerebral que podem determinar uma maior ou menor influência da PEEP na PAM, PIC e PPC. Além disso, demonstrou a relevância da monitorização da PIC na MRA para garantir a segurança de pacientes com lesão cerebral.

Zhang et al. 7 realizaram um estudo semelhante. Eles avaliaram o impacto da PEEP sobre a PIC, PPC, pressão venosa central (PVC) e PAM; em 9 pacientes com lesão cerebral e pulmonar que necessitavam de ventilação mecânica. Em seus resultados foi encontrado correlação significativa entre PAM e PPC, PEEP e PVC, PEEP e PIC, PEEP e PPC ($p < 0,05$); no entanto, não houve diferença significativa entre os valores médios da PAM, PVC, PIC e PPC em comparação com os valores basais. Os autores concluíram que a grande variação da PIC e PPC devido a PEEP seriam principalmente decorrentes da diferença de complacência, sugerindo uma monitorização individual para cada tratamento.

A diminuição na complacência pulmonar é característica na SDRA, por conta do processo inflamatório existente, gerando grande infiltrado pulmonar que compromete a oxigenação e exige o uso elevado de PEEP. O pulmão menos complacente tende a elevar ainda mais a pressão intratorácica com repercussão na PAM, PVC, PIC e PPC 7,6,13. Logo, uma padronização da repercussão da PEEP ou de alguma modalidade ventilatória é complexa, pois há a influência do processo patológico na qual o enfermo é acometido.

Existem várias formas de realizar as MRA, embora não esteja bem estabelecido qual a melhor maneira utilizar essa terapêutica em pacientes com SDRA. Deve-se buscar compreender cada mecanismo, para que não gere repercussões deletérias ao hemometabolismo cerebral de pacientes neurocríticos com SDRA. Neste contexto Nemer et al. 6 compararam os efeitos de dois tipos de recrutamento alveolar em pacientes com hemorragia subaracnóidea de origem traumática e não traumática que evoluíram para SDRA. Um grupo de pacientes recebeu CPAP de 35 cm H2O por 40 segundos, e o outro recebeu recrutamento alveolar por meio de altos níveis de pressões inspiratórias (35 cm H2O) por 2 minutos, mantendo a PEEP em 15 cm H2O. O grupo de recrutamento alveolar com altos níveis de pressões inspiratórias teve oxigenação melhor. O grupo de recrutamento com CPAP apresentou aumento significativo da PIC e piora da PPC, ambos estatisticamente significantes. Durante o recrutamento com CPAP de altos níveis, o paciente é submetido a um período de apneia de 40 segundos, fato que leva à retenção de CO2 e consequente elevação da PIC. Para piorar esse cenário, a elevada pressão média nas vias aéreas leva à importante elevação da PIC, redução do retorno venoso e consequente redução da PPC.

As estratégias ventilatórias no paciente com SDRA

isoladas serão diferentes das dos pacientes com lesão cerebral concomitante a SDRA 4. Na MRA com PEEP progressiva, o volume corrente fica muito limitado, e a hipercapnia é tolerável. Além disso, a complacência do sistema respiratório nestes pacientes é muito reduzida e, consequentemente, o volume corrente, circunstância favorável à retenção de CO2. Assim, é preferível realizar a MRA com níveis elevados de pressões inspiratórias, mesmo que momentaneamente não se respeite a estratégia de proteção pulmonar, já que esta parece ser a única forma de se realizar o recrutamento alveolar sem permitir elevação da PIC e redução da PPC, pois a prioridade é utilização de uma estratégia ventilatória neuroprotetora 6.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes neurocríticos com SDRA são caracterizados por apresentarem hipoxemia, hipotensão e hipercapnia, fatores que comprometem o fluxo sanguíneo cerebral e tornam complexas as estratégias ventilatórias dessa população. A utilização da PEEP deve ser incentivada em pacientes neurocríticos com o objetivo de melhoria da oxigenação alveolar na injúria pulmonar, e consequentemente uma melhor oxigenação cerebral. No entanto, níveis de PEEP acima de 15 cm H2O devem ser utilizados com muita cautela, por aumentar os riscos de aumento da PIC com repercussões na PPC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hawthorne C, Piper I. Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. Front Neurol. 2014; 16(5):121.

2. Prabhakar H, Sandhu K, Bhagat H, Durga P, Chawla R. Current concepts of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2014; 30(3): 318-27.

3. Yuan Q, Wu X, Sun Y, Yu J, Li Z, Du Z, Mao Y, Zhou L, Hu J. Impact of intracranial pressure monitoring on mortality in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2015; 122(3): 574-87.

4. Modock J. Complex care: Ventilation management when brain injury and acute lung injury coexist. J Neurosci Nurs. 2014; 46(2): 71-8, E1-2.

5. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526–2533.

6. Nemer SN, Santos R, Caldeira J, Reis P, Guimarães B, Loureiro T, et al. Positive end-expiratory pressure can increase brain tissue oxygen pressure in hypoxemic severe traumatic brain injury patients. Crit Care. 2011; 15(Suppl 2): P41.

7. Zhang XY, Yang ZJ, Wang QX, Fan HR. Impact of positive end-expiratory pressure on cerebral injury patients with hypoxemia. Am J Emerg Med. 2011; 29(7): 699-703.

8. Lou M, Xue F, Xue y, wang k. Is high PEEP ventilation safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury? Brain Inj. 2012; 26(6): 887-90.

9. Yang ZJ, Zhang XY, Shen JF, Wang QX, Fan HR, Jiang X, et al. The impact of positive end-expiratory pressure on cerebral perfusion pressure and hemodynamics in patients receiving lung recruitment maneuver. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue (Chinese) 2008; 20(10): 588-91.

10. Nemer SN, Caldeira JB, Santos RG, Guimarães BL, Garcia JM, Prado D, Silva RT, Azeredo LM, Faria ER, Souza PC. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. J Crit Care. 2015; 30(6): 1263-6.

11. Tran LV. Understanding the pathophysiology of traumatic brain injury and the mechanisms of action of neuroprotective interventions. J Trauma Nurs. 2014; 21(1): 30-5.

12. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. Stroke. 2001; 32(9): 2088-92.

13. Young N, Rhodes JK, Mascia L, Andrews PJ. Ventilatory strategies for patients with acute brain injury. Curr Opin Crit Care. 2010; 16(1): 45-52.

14. Schramm P, Closhen D, Felkel M, Berres M, Klein KU, David M, Werner C,Engelhard K. Influence of PEEP on cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in patients with acute respiratory distress syndrome. J Neurosurg Anesthesiol. 2013; 25(2): 162-7.

15. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. Neurocrit Care. 2009; 11(3): 417-26.

16. Heuer JF, Pelosi P, Hermann P, Perske C, Crozier TA, Brück W, Quintel M. Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: a randomized experimental study in pigs. Intensive Care Med. 2011; 37(7): 1182-91.

17. Petridis AK, Doukas A, Kienke S, Maslehaty H, Mahvash M, Barth H, Mehdorn HM. The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study. Acta Neurochir (Wien). 2010; 152(12): 2143-5.

18. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica. AMIB e SBPT. Versão eletrônica oficial, 2013.