

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRO-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

ALISSON VELOSO COELHO
FHELLIPE CÉSAR DE MENEZES
LUÍZ FERNANDO RIBEIRO MARQUES

O FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL NA SEPSE E SUA
REGULAÇÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA

VOLTA REDONDA

2021

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRO-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**O FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL NA SEPSE E SUA REGULAÇÃO:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Artigo apresentado no módulo 8 do curso de Medicina do UniFOA como parte dos requisitos para construção do portfólio.

Alunos:

Alisson Veloso Coelho

Fhellipe César de Menezes

Luíz Fernando Ribeiro Marques

Orientador: Prof. Igor Dutra Braz

VOLTA REDONDA
2021

RESUMO

Sepse é uma condição ameaçadora à vida causada por respostas desreguladas do corpo frente à uma infecção. Aproximadamente 30 milhões de pessoas são acometidas por essa condição anualmente e 6 milhões evoluem para óbito. A desregulação sistêmica pode causar danos a órgãos vitais e, portanto, é importante conhecer quais os mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos nesse processo. O cérebro é susceptível às descompensações hemodinâmicas frequentemente vistas em pacientes sépticos. Por conseguinte, métodos que avaliem diretamente a agressão ao cérebro são constantemente estudados. Essa revisão narrativa tem o objetivo de analisar as evidências sobre as alterações do fluxo sanguíneo cerebral e da autorregulação cerebral em pacientes acometidos por sepse, assim como discutir possíveis complicações associadas. Foram buscados artigos na plataforma PUBMED utilizando-se os descritores “cerebrovascular circulation” e “sepsis”. 11 artigos foram incluídos nesse estudo após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os métodos de avaliação cerebral mais utilizados foram o doppler transcraniano, a ressonância magnética com *arterial spin labeling* e o *near-infrared spectroscopy*. Através destes métodos foi possível avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, o index de pulsatilidade, índices que estudam a autorregulação cerebral e a saturação de oxigênio cerebral nos pacientes com sepse. Pacientes sépticos apresentam redução na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e maiores índices de pulsatilidade quando comparados a pacientes hígidos. A elevação desse último parâmetro e a alteração da autorregulação cerebral parecem estar associadas à *delirium*, encefalopatia e disfunções cerebrais. Também se notou que a saturação de oxigênio cerebral se encontra diminuída nos pacientes sépticos. Eles também apresentam menor capacidade de autorregulação cerebral do que pacientes hígidos. Apesar desses achados, mais estudos são necessários para elucidar a acurácia dos métodos empregados nos estudos e a real fisiopatologia das alterações cerebrais na sepse.

Palavras-chave: Sepse. Fluxo sanguíneo cerebral. Circulação cerebrovascular. Doppler transcraniano. Autorregulação cerebral.

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening condition caused by a dysregulated response of the body to an infection. Approximately 30 million people suffer from this condition annually and 6 million people evolve to death. The systemic dysregulation might cause damage to vital organs and, therefore, it is important to know which pathophysiological mechanisms are involved in the process. The brain is susceptible to the hemodynamic alterations frequently seen in septic patients. Thus, methods that directly assess aggression to the brain are constantly being studied. The objective of this narrative review is to analyze the evidence of the changes suffered by the cerebral blood flow and cerebral autoregulation in patients affected by sepsis, and to discuss possible associated complications. Articles were searched on the PUBMED database using the terms “cerebrovascular circulation” and “sepsis”. 11 articles were included in this study after the application of inclusion and exclusion criteria. The most used methods of cerebral evaluation were the transcranial doppler, the magnetic resonance imaging with Arterial Spin Labeling and the near-infrared spectroscopy. Through these methods it was possible to measure the cerebral blood flow velocity, the pulsatility index, the cerebral autoregulation indexes, and the cerebral oxygen saturation in patients affected by sepsis. Septic patients show lower cerebral blood flow velocity and higher pulsatility index than healthy subjects. Higher pulsatility index and altered cerebral autoregulation might be associated to the development of delirium, encephalopathy, and brain disfunction. It was also shown that cerebral oxygen saturation is reduced in septic patients. They also have lower cerebral autoregulation capability than healthy subjects. Despite these findings, further studies are required to elucidate the accuracy of the used methods and the actual pathophysiology of the cerebral alterations in sepsis.

Key words: Sepsis. Cerebral blood flow. Cerebrovascular circulation. Ultrasonography doppler, Transcranial. Cerebral autoregulation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 METODOLOGIA.....	09
3 RESULTADOS.....	10
3.1 Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na sepse	10
3.2 Autorregulação cerebral na sepse.....	10
3.3 Índice de pulsatilidade do FSC na sepse	13
3.4 Fluxo sanguíneo cerebral global na sepse	13
3.5 SatO₂ cerebral na sepse	14
4 DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÃO	22
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A sepse é definida como disfunção sistêmica ameaçadora à vida secundária à ação desregulada do sistema imunológico frente a uma infecção, que causa danos a tecidos e órgãos (SINGER *et al.*, 2016). Por ser a causa primária de mortalidade em infecções, o diagnóstico e as intervenções precoces são fundamentais. No Brasil, estima-se que a sua incidência seja de 420 mil casos por ano, com uma taxa de mortalidade que chega a 50%, representando um gasto de 150 milhões de dólares anualmente (MACHADO *et al.*, 2017).

A Organização Mundial da Saúde estima que 30 milhões de pessoas sejam afetadas anualmente ao redor do mundo pela sepse. Destas, mais de 6 milhões evoluem para o óbito (WHO, 2019). A incidência real é de difícil mensuração devido à subnotificação e aos critérios classificativos utilizados em cada país. Qualquer paciente com infecção é passível de evoluir para sepse, mas existem fatores de risco que aumentam sua incidência, como a idade, gestação, internação hospitalar, câncer, infecção por HIV/AIDS, doenças autoimunes, diabetes, entre outros (GOTTS, 2016; CECCONI *et al.*, 2018).

Até 2016, quando fora publicado o SEPSIS-3 - consenso internacional de sepse e choque séptico -, identificava-se a sepse pelos mesmos critérios da SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica). Esses critérios incluem alterações no leucograma (leucócitos totais >12 mil/mm³ ou <4 mil/mm³ ou $>10\%$ forma jovens), na temperatura axilar ($>38,3^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$), na frequência cardíaca (>90 batimentos por minuto) e frequência respiratória ou pressão parcial de CO₂ arterial (>20 repetições por minuto ou PaCO₂ <32 mmHg) (BONE *et al.*, 1992). Esses critérios, porém, representam apenas o componente inflamatório na sepse, não indicam se o organismo está ou não iniciando uma resposta desregulada à infecção. Assim, o SEPSIS-3 ampliou os critérios investigativos a fim de (1) avaliar todos os elementos da sepse - infecção, inflamação e a disfunção orgânica; (2) ser de simples obtenção; e (3) estar prontamente disponível. De acordo com o SEPSIS-3 o processo septicêmico envolve ativação tanto de fatores pró quanto de fatores anti-inflamatórios, além de alterações do funcionamento de diversos sistemas do organismo, como o cardiorrespiratório, circulatório, hormonal, metabólico e neuronal (SINGER *et al.*, 2016).

A partir da necessidade de se cobrir todos esses fatores, surgiram então os escores *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) para utilização em unidades de terapia intensiva (UTIs) e o *quickSOFA* (qSOFA) para utilização fora das UTIs. Através do SOFA, os profissionais de saúde identificam fatores pró e anti-inflamatórios, avaliando variáveis respiratórias, hematológicas, hepáticas, cardiovasculares, neurais e renais. O qSOFA, por sua vez, mensura a gravidade do quadro pautado apenas em critérios clínicos. A disfunção orgânica é identificada quando o escore varia dois ou mais pontos frente a uma infecção e, quanto mais alta essa pontuação, maior a mortalidade (SINGER *et al.*, 2016).

Na sepse, o cérebro fica susceptível a instabilidades hemodinâmicas, oferta insuficiente de glicose e/ou de oxigênio e a disfunções de outros órgãos que podem causar acúmulo de substâncias potencialmente tóxicas. Além disso, a hiper inflamação induzida pela infecção é detectada por áreas específicas do cérebro, gerando respostas neuroendócrinas e autônomas potencialmente lesivas às células nervosas (BURKHART *et al.*, 2010).

Muito embora o cérebro represente apenas 2% da massa corporal total, cerca de 20% do débito cardíaco é destinado à sua irrigação quando em repouso (KISLER *et al.*, 2017). Por conseguinte, revela-se a importância da regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC), visto que o cérebro é vital controlador e regulador das atividades fisiológicas do corpo humano e é prioridade na alocação de fluxo sanguíneo. Essa regulação se apresenta como um mecanismo complexo de adaptação hemodinâmica que visa manter, sob diferentes circunstâncias, a irrigação, a perfusão e a eliminação de metabólitos dos neurônios e células gliais. Dessa forma, o organismo tende a preservar a homeostase das células nervosas, garantindo a chegada de oxigênio e nutrientes, bem como a remoção de dióxido de carbono e substâncias tóxicas (ARMSTEAD, 2017).

O FSC, apesar de sua autorregulação e prioridade na alocação do débito cardíaco, é passível de descompensação diante de alterações patológicas envolvendo qualquer um dos sistemas orgânicos. (DONNELLY *et al.*, 2016; SEDAGHAT *et al.*, 2016). Ademais, doenças próprias do sistema nervoso também intervêm na regulação do FSC (KISLER *et al.*, 2017). Portanto, pode-se aferir que a sepse, sendo um processo que atinge diversos sistemas orgânicos simultaneamente, afeta direta e indiretamente o FSC.

O objetivo dessa revisão narrativa é analisar as evidências sobre as alterações do FSC e da autorregulação cerebral (ARC) em pacientes acometidos por sepse, assim como discutir possíveis complicações associadas.

2 METODOLOGIA

Foram pesquisados estudos que avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral na sepse e a sua regulação, publicados na plataforma PUBMED. Foram selecionados artigos entre janeiro de 2010 e setembro de 2020. Os termos utilizados na pesquisa foram “Cerebrovascular circulation” e “sepsis”. Os critérios de inclusão foram (1) Estudos que incluíram pacientes com sepse; (2) Estudos primários; (3) Estudos corretamente aprovados por algum comitê de ética. Os critérios de exclusão foram: (1) Estudos não escritos em inglês; (2) Estudos que incluíram pacientes neonatos.

Os estudos foram analisados pela estratégia PECO, sendo avaliados o número de pacientes, o método de avaliação e as variáveis do fluxo sanguíneo cerebral, o controle e o desfecho relacionado ao FSC. Os artigos foram agrupados pela forma de avaliação do FSC, de forma a permitir uma análise das diferenças entre achados de cada método.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 41 artigos publicados na plataforma PUBMED na pesquisa inicial com os filtros utilizados. Desses, 11 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O quadro 1 apresenta informações sobre os estudos incluídos.

3.1 Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na sepse

A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VF) média na artéria cerebral média (ACM) foi medida por doppler transcraniano (DTC) em 9 estudos. Desses, três não apresentam os valores da VF encontrados, utilizando-os para calcular índices de autorregulação cerebral e apresentando somente o resultado, e um deles usa parâmetros alternativos do DTC, não medindo a VF média. A tabela 1 apresenta os valores da VF achados no DTC dos pacientes sépticos e do grupo controle.

3.2 Autorregulação cerebral na sepse

Três artigos fizeram uma análise quantitativa e qualitativa da ARC na sepse. Desses, dois utilizaram o índice de fluxo médio (Mxa), que determina um valor de corte de 0.3 para definir se a ARC está normal ($Mxa < 0.3$) ou anormal ($Mxa > 0.3$) e um deles utilizou a taxa de regulação cerebral (RoR – *Rate of Regulation*), cujo valor determina que uma queda no resultado corresponde à uma alteração na ARC.

Crippa *et al.* (2018) usaram o Mxa e encontraram uma ARC anormal em 50% dos pacientes sépticos incluídos no estudo e evidenciaram uma associação entre a ARC alterada e a ocorrência de disfunção cerebral associada à sepse ($p=0.04$).

O estudo de Schramm *et al.* (2012) também utilizou o Mxa e apresentou uma alteração na ARC em 83% ($n=25$) dos pacientes durante os quatro dias do estudo e mostrou uma associação entre a alteração da ARC e a ocorrência de *delirium* associado a sepse ($p=0.02$).

Berg *et al.* (2015) fizeram um teste de aumento e redução da pressão arterial média (PAM) com manguitos pressóricos nas raízes de ambas as coxas dos pacientes, e encontraram que a RoR convencional (cRoR) diminuiu com a queda da PAM ($P<0.05$ vs. controle), mas que a RoR modificada (mRoR), calculada em ponto de tempo diferente do teste, apresenta um leve aumento com a queda da PAM ($p=0.91$ vs. controle).

Quadro 1 Número de pacientes, método de avaliação do FSC e suas variáveis, método de avaliação da ARC, perfil e número de sujeitos controle e desfecho principal dos pacientes com sepse.

Estudo	n total	Avaliação do FSC	Variáveis do FSC analisadas	Avaliação da ARC	Controle	Desfecho principal dos pacientes sépticos
CRIPPA, Ilaria Alice <i>et al.</i> (2018).	100	DTC	VF na ACM	Mxa	-	ARC anormal em 50%.
MASSE, Marie-Hélène <i>et al.</i> (2018).	22	RM com ASL	FSC global	-	Saudável (n=12)	FSC global foi 62% maior do que no controle.
VAN DEN BRULE, Judith Maria Dimphena <i>et al.</i> (2018).	50	DTC	VF na ACM	-	EHE (n=40)	VF do FSC na ACM teve uma média 18% maior do que no controle ^a
DE GOEDE, Annika A <i>et al.</i> (2017).	32	DTC	VF na ACM	-	Saudável (n=16)	Componente diastólico da VF do FSC foi 75% maior do que no controle.
BERG, Ronan M G <i>et al.</i> (2015).	15	DTC	VF na ACM	RoR	EHE (n=9)	cRoR diminuiu ^b , em média, 0.15 pontos, enquanto a mRoR aumentou ^b em cerca de 0.1 pontos.
PIERRAKOS, Charalampos <i>et al.</i> (2014).	38	DTC	VF e IP na ACM	-	-	Grupo com IP > 1.3 (n=22) teve uma VF média 42% menor do que o grupo com IP < 1.29.

TOKSVANG, Linea N <i>et al.</i> (2014).	8	DTC e NIRS	VF na ACM	-	-	VF na ACM aumentou 14% ^c
VASKÓ, A <i>et al.</i> (2014).	25	NIRS	SatO ₂ cerebral	-	Saudável (n=10)	Curva de SatO ₂ é similar à do controle, sugerindo que não há mudança na vasorreatividade.
SCHRAMM, Patrick <i>et al.</i> (2012).	30	DTC	VF na ACM	Mxa	-	ARC anormal em 83% durante os quatro dias do estudo.
FÜLESDI, Béla <i>et al.</i> (2012).	32	DTC	VF e IP na ACM	-	Saudável (n=16)	VF na ACM aumentou 41% ^d e foi 7% ^e e 11% ^f menor do que no controle.
SZATMÁRI, Szilárd <i>et al.</i> (2010).	34	DTC	VF e IP na ACM	-	Saudável (n=20)	VF na ACM aumentou 22% ^d e foi 21% ^e e 37% ^f menor que no controle.

FSC: Fluxo sanguíneo cerebral; ARC: Autorregulação cerebral; DTC: Doppler transcraniano; VF: Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral; ACM: Artéria cerebral média; Mxa: Índice de fluxo médio, RM: Ressonância magnética; ASL: *Arterial Spin Labeling*; EHE: Endotoxemia humana experimental; RoR: *Rate of Regulation*; IP: Índice de pulsatilidade; NIRS: *Near-infrared Spectroscopy*; ^a Após a administração do bolus de LPS; ^b Após a desinflação súbita do manguito preso na base da coxa dos pacientes; ^c Comparando entre antes e depois do aumento da infusão de noradrenalina; ^d Comparando entre antes e 20 minutos depois da administração de acetazolamida; ^e Antes da administração de acetazolamida; ^f 20 minutos após a administração de acetazolamida.

3.3 Índice de Pulsatilidade do FSC na sepse

O índice de pulsatilidade (IP) nos pacientes sépticos foi calculado em três estudos e, desses, dois calcularam também o IP do grupo controle. Pierrakos *et al.* (2014) demonstraram que o IP tem uma associação com a ocorrência de encefalopatia associada à sepse ($p < 0.01$), considerando o valor de corte de $IP > 1.3$. Também foi identificada uma associação entre o $IP > 1.3$ e uma redução da VF, que caiu 42% em relação ao grupo com $IP < 1.29$ (36.0 vs. 62.0 cm s^{-1} , $p < 0.01$).

Os artigos de Fülești *et al.* (2012) e de Szatmári *et al.* (2010) registraram resultados similares quanto ao IP, ambos apresentando um IP maior em pacientes sépticos ($n=16$ e $n=14$, respectivamente) do que nos grupos controle ($n=16$ e $n=20$, respectivamente), ambos relacionados a uma VF dos pacientes sépticos diminuída em relação ao controle. A tabela 1 mostra os valores do IP achados nos estudos.

Tabela 1 Velocidades de fluxo médias (cm s^{-1}) e índice de pulsatilidade na artéria cerebral média em pacientes com sepse e nos sujeitos controle.

Estudo	Sepse		Controle	
	VF média (cm s^{-1})	IP	VF média (cm s^{-1})	IP
FÜLESDI, Béla <i>et al.</i> (2012).	52.9±29.4	1.16±0.24 [†]	56.6±10.7	0.84±0.21
SZATMÁRI, Szilárd <i>et al.</i> (2010).	47.9±14.5 [†]	1.15±0.35 [†]	58.2±12.0	0.85±0.20
VAN DEN BRULE, Judith Maria Dimphena <i>et al.</i> (2018).	69.8 (54.6–83.3) [†]	-	59.0 (54.3–63.1)*	-
PIERRAKOS, Charalampos <i>et al.</i> (2014).	36.0±21.0**	2.20±0.71**	-	-
TOKSVANG, Linea N <i>et al.</i> (2014).	38.0 (28.0–84.0)	-	-	-

VF: Velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral; [†] $p < 0.05$ vs. Controle. *270 minutos após a administração do bolus de LPS Valores entre parênteses correspondem ao intervalo de confiança 95%. **Grupo com $IP > 1.3$ ($p < 0.01$ vs. grupo com $IP < 1.29$)

3.4 Fluxo sanguíneo cerebral global na sepse

O estudo de Masse *et al.* (2018) avalia diretamente o FSC em diversas áreas de interesse e o FSC global por meio de ressonância magnética (RM) com *Arterial Spin Labeling* (ASL). O FSC foi avaliado nos pacientes sépticos ($n=9$) com a PAM alvo de 65

mmHg e 75 mmHg atingidos com o uso de norepinefrina. O valor do FSC global foi de 40.4 mL/100g/min na PAM alvo de 65 mmHg e 41.3 mL/100g/min na PAM alvo de 75 mmHg, sem apresentar diferenças significativas entre elas ($p=0.65$). Ainda foi mostrado o FSC global do grupo controle ($n=11$) com e sem sedação (24.8 mL/100g/min e 24.9 mL/100g/min, respectivamente), também sem apresentar uma diferença estatisticamente significativa entre elas ($p=0.93$). Ao comparar o grupo com sepse ao grupo controle, foi encontrado um aumento de 63% no FSC global ($p<0.001$).

3.5 SatO₂ cerebral na sepse.

O estudo de Vaskó *et al.* (2014) utiliza a *Near-infrared spectroscopy* (NIRS) para medir o nível de saturação de O₂ no cérebro de pacientes sépticos antes e após a administração de acetazolamida, como uma forma de analisar a vasorreatividade e a resposta regulatória cerebral às mudanças na PaCO₂ e na PaO₂. Foi encontrado que, com a administração de acetazolamida, nos pacientes sépticos, houve um aumento da PaCO₂, que foi acompanhado por uma SatO₂ cerebral maior, sugerindo um aumento no FSC.

4 DISCUSSÃO

Essa revisão narrativa analisou artigos que avaliaram o FSC em pacientes com sepse. Porém, devido à heterogeneidade dos estudos, não foi possível realizar uma comparação universal entre eles.

O FSC foi avaliado de maneira diferente pelos artigos incluídos nesse estudo, sendo utilizados o DTC, a RM com ASL e a NIRS.

O DTC é um método de ultrassonografia que permite, de forma não invasiva, a medição de características do fluxo sanguíneo e da hemodinâmica cerebrovascular. A aquisição da imagem é baseada no efeito Doppler, um conceito físico que descreve o fenômeno do impacto de uma onda sonora em um objeto em movimento (no caso do DTC, as hemácias) e a sua subsequente reflexão, que ocorre em uma frequência diferente da original. Com essa mudança da frequência da onda sonora, é possível calcular a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo em tempo real (AASLID *et al.*, 1982). Por ser um método relativamente barato e fácil de ser utilizado, é a forma mais usada para avaliação do FSC, sendo o método escolhido pela maioria dos artigos incluídos nesse estudo.

A RM com ASL é um método de imagem que permite, de forma não invasiva, a medição da perfusão cerebral à nível tecidual, sem a necessidade de contraste. É baseado no princípio de magneticamente marcar os prótons do sangue arterial antes da sua entrada no tecido de interesse, permitindo, com alta precisão, a avaliação do FSC nas áreas pesquisadas (HALLER *et al.*, 2016). A RM com ASL possibilita a medição direta do FSC, ou seja, a quantidade de sangue que está passando pelos vasos naquele momento, ao contrário dos outros métodos que somente estimam esse valor por meio de outros fatores, como a velocidade do fluxo, por exemplo. Esse método de imagem torna isso possível por conseguir, de maneira precisa, medir o diâmetro do vaso, a velocidade e o volume de sangue passando por ele, gerando um valor direto do fluxo sanguíneo. Apesar disso, a alta complexidade de utilização do aparelho e o alto custo do exame ainda impedem muitos estudos de utilizá-lo para realizar suas avaliações (GOLAY e GUENTHER, 2012).

A NIRS é um método contínuo, em tempo real e não invasivo de análise da saturação de oxigênio (SatO₂) de tecidos. Esse método consiste na emissão de luz com comprimento de onda próximo ao espectro infravermelho (700-1000nm). Uma certa quantidade dessa luz é absorvida por cromóforos de complexos metálicos presentes na

hemoglobina. Os fótons que são refletidos ao aparelho fornecem dados que correspondem à saturação da oxihemoglobina do tecido analisado (SIMONSON e PIANTADOSI, 1996). É um método alternativo para análise de variáveis hemodinâmicas cerebrais, principalmente quando a janela temporal é inacessível para análise com DTC.

Vários componentes do FSC foram analisados pelos estudos incluídos, sendo eles a VF, o Mxa, a RoR, o IP, a SatO₂ cerebral e o FSC propriamente dito.

A VF, medida por meio do DTC, foi o componente do FSC mais pesquisado pelos estudos incluídos nessa revisão, apesar de nem todos apresentarem os valores dessa variável. Esse componente é frequentemente usado como uma forma de se estimar o FSC ou como um substituto dele. Em condições de normocapnia, as variações da VF são equivalentes às ocorridas no FSC (COVERDALE *et al.*, 2014). A maioria dos pacientes com sepse apresentaram valores da VF menores do que os achados nos grupos controle, quando presentes, ou quando comparados aos próprios pacientes em estágios menos avançados da sepse. Essa redução da VF pode estar relacionada à diversos fatores e não há um consenso na literatura, até o presente momento, sobre a causa específica, mas é possível especular sobre as origens dessa redução. Uma hipótese é que a diminuição da PAM, presente em grande parte dos pacientes com sepse e em todos os pacientes em choque séptico, associada à uma alteração na ARC e na complacência dos vasos, leva à uma redução do FSC, que, por sua vez, reflete na redução da VF. Outra possível causa é a ativação das células endoteliais cerebrais na fase inicial da sepse, as quais liberam citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, levando a uma vasodilatação relativa da circulação cerebral, a uma lesão na barreira hematoencefálica e desencadeando ou piorando a resposta inflamatória (SONNEVILLE *et al.*, 2013), o que alteraria a hemodinâmica cerebral e aumentaria o diâmetro dos vasos, consequentemente reduzindo a VF. Outros autores especulam sobre a possível fisiopatologia da redução da VF em pacientes sépticos, sendo necessários outros estudos para o esclarecimento dos reais fatores causais para o fenômeno.

De Goede *et al.* (2017) utilizaram parâmetros alternativos do DTC para avaliar a VF, dividindo a curva encontrada no DTC em seus componentes, sendo eles a aceleração (Acc), que corresponde ao aumento máximo da VF por segundo durante a contração sistólica do coração, a Sys1, que corresponde ao primeiro componente da sístole, sendo a VF no primeiro pico sistólico (nos primeiros 100 ms), a Sys2, correspondente ao segundo componente da sístole, ou seja, a VF no segundo pico sistólico (parte restante da sístole) e a Dias@560, que corresponde à média do

componente diastólico. O estudo encontrou que o componente diastólico está aumentado e os componentes sistólicos estão reduzidos em relação ao grupo controle, incluindo a ausência do parâmetro Sys2 em muitos pacientes sépticos e em nenhum sujeito controle. Os autores especulam que o aumento do componente diastólico é causado por uma vasoconstrição relativa gerada pela infusão de norepinefrina ou pelo estado hiperadrenérgico em que os pacientes se encontram. Além disso, a hipótese principal para a ausência do componente Sys2 foi que a redução da resistência vascular periférica no corpo gera uma redução da pressão intra-aórtica durante a sístole, levando a uma velocidade menor quando o sangue chega aos vasos sanguíneos cerebrais. Pela modificação dos parâmetros do DTC e a heterogeneidade dos resultados, não foi possível comparar esse estudo com os demais.

Outros estudos utilizaram a VF, de forma indireta, para calcular índices de autorregulação cerebral, como o índice de fluxo médio e a taxa de regulação, que quantificam a autorregulação da hemodinâmica e do fluxo sanguíneo cerebral. O Mxa é um índice que estima, por meio de mudanças na VF como um substituto para mudanças no FSC e da PAM como um substituto da pressão de perfusão cerebral, o nível de alteração na ARC (CRIPPA *et al.* 2018). Utilizando um valor de corte de 0.3, o Mxa pode ser usado para qualificar a ARC em normal ou anormal, com valores menores ou maiores que 0.3, respectivamente. Schramm *et al.* (2012) e Crippa *et al.* (2018) encontraram uma associação entre a ARC anormal e a ocorrência de *delirium* associado a sepse, encefalopatia associada à sepse e disfunção cerebral associada a sepse, o que sugere que as alterações, mesmo que pequenas, no FSC e na ARC podem ter consequências clínicas de curto e médio prazo. A principal hipótese é de que a redução da VF e, conseqüentemente, do FSC como um todo levam a um estado de leve a moderada hipóxia cerebral, que potencialmente contribui para o desenvolvimento desses distúrbios (CRIPPA *et al.*, 2018; SCHRAMM *et al.*, 2012).

A taxa de regulação cerebral, ou *Rate of Regulation*, dinâmica foi utilizada por Berg *et al.* (2015) para quantificar a ARC. A RoR é calculada utilizando a variação na condutância cerebrovascular, que por sua vez é estimada usando a VF na ACM e a PAM, e a variação na PAM entre os períodos de insuflação dos manguitos pressóricos na raiz das duas coxas dos pacientes, para elevar a pressão arterial, e a sua subsequente desinflação, para reduzir novamente a PAM. Apesar de se tratar de um índice quantitativo, a RoR é utilizada para verificar alterações na ARC, já que um aumento do valor da RoR corresponde a uma melhora da ARC e vice-versa. Esse estudo

calculou tanto a RoR convencional (cRoR), que é calculada com as variações ocorridas na condutância cerebrovascular e na PAM de 1 a 3.5 segundos após a desinflação dos manguitos, quanto a RoR modificada (mRoR), que é calculada 2.5 segundos após o nadir da condutância cerebrovascular (CCV) ser alcançado depois da desinflação dos manguitos, por considerar que os fatores pressóricos e regulatórios cerebrais podem variar entre os indivíduos. O cálculo foi feito seguindo a fórmula $RoR = (\Delta CCV / \Delta tempo) / \Delta PAM$ (BERG *et al.*, 2015). Os achados do estudo foram inconclusivos, já que foi encontrada uma queda na cRoR mas um leve aumento na mRoR, de forma que não foi possível avaliar se a ARC realmente fica anormal ou não durante a sepse.

Szatmári *et al.* (2010), Fülesdi *et al.* (2012) e Pierrakos *et al.* (2014) utilizaram o índice de pulsatilidade da ACM como uma forma de avaliar a hemodinâmica cerebral durante a sepse. O IP é usado como uma maneira de estimar a pressão intracraniana de forma não invasiva, a resistência cerebrovascular distal e a pressão de perfusão cerebral. Ele é calculado como a diferença entre as VF sistólica e diastólica divididas pela VF média (DE RIVA *et al.*, 2012). Os três estudos citados demonstraram um aumento importante no IP dos pacientes sépticos, sendo que Szatmári *et al.* (2010) e Fülesdi *et al.* (2012) compararam os valores do grupo com sepse com os valores achados no grupo controle, demonstrando um aumento significativo. Pierrakos *et al.* (2014) fizeram uma análise mais aprofundada do IP e encontraram que pacientes sépticos que apresentam, no primeiro dia de sepse, um IP maior do que 1.3, ponto de corte determinado pelos autores, têm uma queda maior na VF, um risco maior de desenvolverem *delirium* associado à sepse e encefalopatia associada à sepse, uma perfusão cerebral diminuída e uma possibilidade maior de evoluir para choque séptico. Os achados sugerem que um valor de $IP > 1.3$ no primeiro dia de sepse pode ser usado como um fator preditor do desenvolvimento de complicações cerebrais associadas.

Toksvang *et al.* (2014) mostraram que a avaliação da $SatO_2$ cerebral com NIRS não reflete a variação da VF identificada através do DTC. Em seu estudo, pacientes sépticos submetidos a infusão de norepinefrina não apresentaram aumento na $SatO_2$ mesmo com um aumento na VF. Dessa forma, os achados enfatizam que DTC e NIRS não devem ser utilizados alternadamente para monitorização da hemodinâmica cerebral em pacientes com sepse recebendo tratamento vasopressor com norepinefrina. A aplicabilidade da NIRS no contexto da sepse ainda é questionável porque pode haver contaminação dos dados aferidos pelo dispositivo que emite e recebe a luz. Essa

contaminação é gerada pela constrição de vasos da pele decorrente do uso de vasopressores, classe de droga muito utilizada para o controle da pressão arterial em pacientes sépticos (SØRENSEN *et al.*, 2012). Em pacientes cuja pele possui alta concentração de melanina, a leitura dos dados também pode estar alterada (GREENBERG; SHEAR; MURPHY, 2017).

A análise da vasorreatividade cerebral foi realizada por Vaskó *et al.* (2014) com uso da NIRS enquanto pacientes com sepse severa eram submetidos a teste com acetazolamida. Os pacientes sépticos apresentaram responsividade vasomotora preservada e um aumento da SatO₂ cerebral semelhante à dos pacientes hígidos. Apesar desse aumento, em valores absolutos, a saturação foi maior em pacientes hígidos, indicando que pacientes com sepse apresentam oxigenação cerebral prejudicada. A racionalidade do uso da acetazolamida baseia-se na sua segurança e no conceito de que ela induz aumento da PaCO₂ através da inibição reversível da enzima anidrase carbônica. Ocorre, em resposta a hipercapnia e acidose metabólica transitória, uma vasodilatação das arteríolas cerebrais (VAGAL *et al.*, 2009). A diminuição da resistência nas arteríolas aumenta o fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais (BATTISTI-CHARBONNEY; FISHER; DUFFIN, 2011), sendo essa uma das possíveis explicações para a elevação da SatO₂ cerebral. Fülesdi *et al.* (2012) confirmam esta hipótese ao utilizar acetazolamida para análise de reatividade cerebrovascular em pacientes com sepse severa e evidenciar que a VF e a capacidade de reserva cerebrovascular se elevam após a infusão da droga. Outra explicação para o aumento da SatO₂ cerebral é a diminuição da troca gasosa entre hemácias e células neurais decorrente do aumento da velocidade com que os eritrócitos atravessam os capilares (SCHMID *et al.*, 2019). Além disso, as disfunções mitocondriais, frequentes em pacientes com sepse, impedem o consumo de oxigênio pelas células nervosas (ZHANG; FENG; YAO, 2018). Em ambas as situações, o oxigênio permanece ligado à hemoglobina e, portanto, a aferição da SatO₂ cerebral revela valores elevados. Logo, esse aumento detectado através da NIRS não necessariamente indica maior do consumo de O₂ pelo cérebro (VASKÓ *et al.*, 2014).

A vasorreatividade cerebral também foi analisada com DTC em pacientes submetidos a teste com acetazolamida. Os dois estudos que abordaram essa variável revelaram resultados discrepantes. Pacientes com sepse grave e disfunção de 2 ou mais órgãos tiveram uma resposta cerebrovascular similar à de pacientes hígidos. Já pacientes com sepse precoce tiveram uma resposta mais lenta e menos duradoura do que pacientes do grupo controle. Essas diferenças foram vistas em estudos anteriores

(DE AZEVEDO *et al.*, 2017). A hipótese que explica a divergência entre esses resultados se ancora no conceito fisiopatológico das diferentes fases da sepse. Na fase precoce, ocorre estimulação do endotélio cerebrovascular e liberação de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, resultando em vasodilatação arteriolar (SONNEVILLE *et al.*, 2013). Uma explicação plausível para a disfunção da vasorreatividade identificada pelo DTC nessa fase é o fato de as artérias avaliadas já estarem dilatadas a ponto de não sofrerem grandes alterações em resposta ao aumento da PaCO₂ induzido pela acetazolamida. Nos pacientes hígidos, o tônus vascular está preservado antes do teste de reatividade e, portanto, após a infusão da droga, a vasodilatação torna-se mais evidente no DTC. Já nas fases mais avançadas da sepse, a disfunção mitocondrial do endotélio e das células nervosas gera estados de pouco consumo de oxigênio. Como o cérebro controla a chegada de substratos de acordo com seu gasto metabólico, o fluxo sanguíneo fica diminuído (VENKAT; CHOPP; CHEN, 2016). Depois do uso da acetazolamida, o FSC aumenta devido ao efeito vasodilatador do CO₂. Essa vasodilatação representa a vasorreatividade cerebrovascular preservada identificada nos pacientes com sepse severa.

Apesar da maioria dos artigos incluídos nessa revisão terem empregado métodos que se aproximam ou estimam o FSC por meio de seus componentes, é possível calcular o valor real do FSC quando se utiliza RM com ASL. O FSC propriamente dito corresponde à quantidade de sangue que está passando em determinado vaso na área de interesse estudada, sendo um indicador direto do nível de perfusão cerebral (HALLER *et al.*, 2016). O estudo de Masse *et al.* (2018) fez uso desse método e mediu o FSC propriamente dito global em pacientes com sepse, com a PAM alvo de 65 mmHg e 75 mmHg, e em sujeitos controle, com e sem sedação. O estudo encontrou um aumento significativo do FSC global e em todas as áreas de interesse analisadas nos pacientes sépticos quando comparados ao controle. Os resultados desse estudo são discrepantes dos achados nos outros artigos incluídos nessa revisão, que encontraram, predominantemente, uma redução na VF que, hipoteticamente, corresponderia a uma redução do FSC, não havendo na literatura, até o presente momento, um motivo estabelecido para essa discrepância. Os autores apresentaram as limitações do estudo como uma hipótese, porém, pode-se especular outras possíveis causas para tal diferença nos resultados. É plausível que o perfil dos pacientes, como a idade, sexo, comorbidades, severidade da sepse, entre outros fatores possa ter gerado essa diferença, devido à heterogeneidade da população estudada entre os artigos. Também

é possível teorizar que os métodos para avaliação do FSC por meios indiretos são pouco confiáveis e inconsistentes, já que o FSC depende da velocidade de fluxo, do volume de sangue, do diâmetro dos vasos, da resistência e da complacência vascular cerebral, parâmetros que os outros métodos avaliam isoladamente, levando à uma conclusão incompleta ou errônea das informações encontradas. A VF, por exemplo, pode estar relativamente reduzida em um estado de vasodilatação cerebral, mas se há um aumento do volume de sangue associado ao aumento no diâmetro dos vasos, pode haver um aumento do FSC propriamente dito. São necessários outros estudos para elucidar a acurácia dos métodos indiretos de avaliação do FSC e a real consequência da sepse para a hemodinâmica cerebral.

Van Den Brule *et al.* (2018) e Berg *et al.* (2015) fizeram uso de um modelo experimental de sepse, induzindo voluntários saudáveis a uma endotoxemia humana experimental, a partir da infusão de lipopolissacarídeo bacteriano, de *Escherichia coli*, para simular os estados iniciais da sepse em ambiente controlado e usar esses dados como comparativo para os pacientes com sepse incluídos nos estudos. Em ambos os artigos foram encontrados dados que sugerem que, apesar de algumas respostas inflamatórias serem equivalentes, o uso da endotoxemia humana experimental como um modelo para sepse não engloba todos os fatores fisiopatológicos presentes na sepse, levando à resultados, em geral, com pouco poder comparativo. São necessários outros estudos para esclarecer se o modelo da endotoxemia humana experimental pode ser usado como um substituto para sepse em pesquisas futuras.

Todos os estudos incluídos nesta revisão narrativa excluíram pacientes com condições que sabidamente poderiam alterar alguma das variáveis hemodinâmicas analisadas pelos métodos empregados. Exemplos destas condições são infecções intracranianas (MØLLER *et al.*, 2002), lesões traumáticas do cérebro (SALEHI; ZHANG; OBENAU, 2017), estenose da artéria carótida (YUN *et al.*, 2013) e gravidez (JONES-MUHAMMAD e WARRINGTON, 2019).

Os artigos que abordaram a análise de variáveis hemodinâmicas em neonatos foram excluídos devido as diferenças existentes entre o FSC e sua autorregulação nesses pacientes comparado aos adultos, evidenciada em vários estudos (ALTMAN, *et al.*, 1988; VAN DE BOR e WALTHER, 1991; BØRCH e GREISEN, 1998; KUSAKA *et al.*, 2005; OUYANG *et al.*, 2017).

5 CONCLUSÃO

Os artigos selecionados apresentam alguns fatores importantes da hemodinâmica cerebral e como eles se alteram na sepse. Os estudos que analisaram a VF por DTC, encontraram, predominantemente, uma redução nesse componente associada a um aumento no IP em pacientes sépticos quando comparados aos controles. Os estudos que qualificaram a ARC por meio de índices de regulação mostraram que, na sepse, ela se encontra anormal e que isso pode estar associado ao desenvolvimento de complicações clínicas como *delirium*, encefalopatia e disfunção cerebral. O artigo que avaliou o FSC propriamente dito por RM com ASL apresentou um aumento importante do FSC global e regional nos pacientes com sepse quando comparados ao controle. Os estudos que mediram a SatO₂ por NIRS mostraram que a SatO₂ cerebral se encontra reduzida nos pacientes sépticos, mas que esse método de avaliação pode não ser eficaz para a análise do FSC na sepse. Apesar dos resultados encontrados nessa revisão, são necessários mais estudos para esclarecer tanto a acurácia dos métodos de avaliação do FSC quanto a fisiopatologia das alterações cerebrais que ocorrem na sepse.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AASLID, R *et al.* Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. ***Journal of neurosurgery*** v. 57, ed. 6, p. 769-74, 1982.
- AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. ***Archives of disease in childhood***, v. 90, ed. 8, p. 837-840, 2005.
- ALTMAN, D. I. *et al.* Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. ***Annals of Neurology***, v. 24, ed. 2, p. 218-226, 1998.
- ARMSTEAD, William. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. ***Anesthesiology Clinics***, v. 34, ed. 3, p. 465-477, 2016.
- BATTISTI-CHARBONNEY, A.; FISHER, J.; DUFFIN, J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. ***The Journal of Physiology***, v. 589, ed. 12, p. 3039-3048, 2011.
- BERG, Ronan M G *et al.* Dynamic cerebral autoregulation to induced blood pressure changes in human experimental and clinical sepsis. ***Clinical physiology and functional imaging*** v. 36, ed. 6, p. 490-496, 2016.
- BONE, Roger *et al.* Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. ***Chest***, v. 101, ed. 6, p. 1644-1655, 1992.
- BØRCH, K.; GREISEN, G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. ***Pediatric Research***, v. 43, ed. 1, p. 28-33, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. ***Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico***. Brasília, DF, 2014
- BURKHART, Christoph; SIEGEMUND, Martin; STEINER, Luzius. Cerebral perfusion in sepsis. ***Critical Care***, v. 14, ed. 2, p. 215, 2010.
- CARNEY, Nancy *et al.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. ***Neurosurgery***, v. 80, ed. 1, p. 6-15, 2017.
- CECCONI, Maurizio; EVANS, Laura; LEVY, Mitchell; RHODES, Andrew. Sepsis and septic shock. ***The lancet***, v. 392, ed. 10141, p. 75-87, 2018
- COVERDALE, Nicole S *et al.* Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. ***Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*** v. 117, ed. 10, p. 1090-6, 2014.

CRIPPA, Ilaria Alice *et al.* Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. **Critical care (London, England)** v. 22, ed. 1, p. 327, 2018.

DE AZEVEDO, Daniel Silva *et al.* Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 31, ed. 6, p. 1123-1132, 2017.

DE GOEDE, Annika A *et al.* Fluid Resuscitation in Septic Patients Improves Systolic but not Diastolic Middle Cerebral Artery Flow Velocity. **Ultrasound in medicine & biology** v. 43, ed. 11, p. 2591-2600, 2017.

DE RIVA, Nicolás *et al.* Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. **Neurocritical care** v. 17, ed. 1, p. 58-66, 2012.

DONNELLY, Joseph; BUDOHOSKI, Karol; SMIELEWSKI, Peter; CZOSNYKA, Marek. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. **Critical Care**, v. 20, ed. 1, p. 129, 2016.

FÜLESDI, Béla *et al.* Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis. **Journal of critical care** v. 27, ed. 4, p. 337-43, 2012.

FUNK, Duane J; PARRILLO, Joseph E; KUMAR, Anand. Sepsis and Septic Shock: A History. **Critical Care Clinics**, v. 25, ed. 1, p. 83-101, 2009.

GOLAY, Xavier, e Matthias Guenther. Arterial spin labelling: final steps to make it a clinical reality. **Magma (New York, N.Y.)** v. 25, ed. 2, p. 79-82, 2012.

GOTTS, Jeffrey; MATTHAY, Michael. Sepsis: pathophysiology and clinical management. **The BMJ**, v. 353, ed. 11585, 2016.

GREENBERG, Steven; SHEAR, Torin; MURPHY, Glenn. Extracranial Contamination of Near-Infrared Spectroscopy Devices. **Anesthesia & Analgesia**, v. 124, ed. 1, p. 356-358, 2017.

GÜL, Fethi; ARSLANTAŞ, Mustafa Kemal; CINEL, İsmail; KUMAR, Anand. Changing Definitions of Sepsis. **Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation**, v. 45, ed. 3, p. 129-138, 2017.

GYAWALI, Bishal; RAMAKRISHNA, Karan; DHAMOON, Amit. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. **SAGE Open Medicine**, v. 7, p. 1-13, 2019.

HALLER, Sven *et al.* Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. **Radiology** v. 281, ed. 2, p. 337-356, 2016.

HOILAND, Ryan *et al.* Hypoxemia, Oxygen Content, and the Regulation of Cerebral Blood Flow. **American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, ed. 5, p. R398-R413, 2016.

JONES-MUHAMMAD, Maria; WARRINGTON, Junie P. Cerebral Blood Flow Regulation in Pregnancy, Hypertension, and Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Brain Sciences**, v. 9, ed. 9, p. 224, 2019.

KIRSCH, Jonathan D *et al.* Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America**, v. 33, ed. 1, p. E1-E14, 2013.

KISLER, Kassandra; NELSON, Amy; MONTAGNE, Axel; ZLOKOVIC, Berislav. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, ed. 7, p. 419-434, 2017.

KUSAKA, T. *et al.* Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 90, ed. 1, p. F77-F78, 2005.

MACHADO, Flávia Ribeiro *et al.* The Epidemiology of Sepsis in Brazilian Intensive Care Units (The Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An Observational Study. **The lancet Infectious Diseases**, v.17, ed. 11, p. 1180-1189, 2017.

MASSE, Marie-Hélène *et al.* Early Evidence of Sepsis-Associated Hyperperfusion-A Study of Cerebral Blood Flow Measured With MRI Arterial Spin Labeling in Critically Ill Septic Patients and Control Subjects. **Critical care medicine** v. 46, ed. 7, p. e663-e669, 2018.

MENG, Lingzhong *et al.* Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. **Anesthesiology**, v. 123, ed. 5, p. 1198-1208, 2015.

MØLLER, Kirsten *et al.* Cerebral Blood Flow and Oxidative Metabolism During Human Endotoxemia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 22, ed. 10, p. 1262-1270, 2002.

NEIRA, Ricardo Alfredo Quintano; HAMACHER, Silvio; JAPIASSÚ, André Miguel. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. **PLoS One**, v. 13, ed. 4, 13 abr. 2018.

OUYANG, Minhui *et al.* Heterogeneous increases of regional cerebral blood flow during preterm brain development: Preliminary assessment with pseudo-continuous arterial spin labeled perfusion MRI. **Neuroimage**, v. 147, p. 233- 242, 2017.

PIERRAKOS, Charalampos *et al.* Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. **BMC anesthesiology** v. 14, p. 45, 2014.

PURKAYASTHA, Sushmita, e Farzaneh Sorond. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. **Seminars in neurology** v. 32, ed. 4, p 411-20, 2012.

SALEHI, Arjang; ZHANG, John H.; OBENAU, Andre. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 37, ed. 7, p. 2320-2339, 2017.

SCHMID, Franca *et al.* Red blood cells stabilize flow in brain microvascular networks. **PLOS Computational Biology**, v. 15, ed. 8, p. e1007231, 2019.

SCHRAMM, Patrick *et al.* Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. **Critical care (London, England)** v. 16, ed. 5, p. R181, 2012.

SEDAGHAT, Sanaz *et al.* Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 27, ed. 3, p. 715-721, 2016.

SHANKAR-HARI, Manu *et al.* Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, ed. 8, p. 775-787, 2016.

SIMONSON, S. G.; PIANTADOSI, C. A. Near-infrared spectroscopy. Clinical applications. **Critical Care Clinics**, v. 12, ed. 4, p. 1019-1029, 1996.

SINGER, Mervyn *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, ed. 8, p. 801-810, 2016.

SONNEVILLE, Romain *et al.* Understanding brain dysfunction in sepsis. **Annals of intensive care** v. 3, ed. 1, p. 15, 2013.

SØRENSEN, Henrik *et al.* Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine. **Anesthesiology**, v. 117, ed. 2, p. 263-270, 2012.

SZATMÁRI, Szilárd *et al.* Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. **Critical care (London, England)** v. 14, ed. 2, p. R50, 2010.

TOKSVANG, Linea N *et al.* Poor agreement between transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy-based estimates of cerebral blood flow changes in sepsis. **Clinical physiology and functional imaging** v. 34, ed. 5, p. 405-9, 2014.

VAGAL, A.S. *et al.* The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. **American Journal of Neuroradiology**, v. 30, ed. 5, p. 876-884, 2009.

VAN DE BOR, M.; WALTHER, F. J. Cerebral blood flow velocity regulation in preterm infants. **Biol Neonate**, v. 59, ed. 6, p. 329-335, 1991.

VAN DEN BRULE, Judith Maria Dimphena *et al.* Vasopressors Do Not Influence Cerebral Critical Closing Pressure During Systemic Inflammation Evoked by Experimental Endotoxemia and Sepsis in Humans. **Shock (Augusta, Ga.)** v. 49, ed. 5, p. 529-535.

VASKÓ, A *et al.* Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - a near infrared spectroscopy study. **Acta physiologica Hungarica** v. 101, ed. 1, p. 32-9, 2014.

VENKAT, Poornima; CHOPP, Michael; CHEN, Jieli. New insights into coupling and uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the brain. **Croatian Medical Journal**, v. 57, ed. 3, p. 223-228, 2016.

WILLIE, Christopher K; TZENG, Yu-Chieh; FISHER, Joseph A.; AINSLIE, Philip N. Integrative regulation of human brain blood flow. **The Journal of Physiology**, v. 592, ed. 5, p. 841-859, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sepsis**. WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>. Acesso em: 13 de maio de 2020.

YUN, Tae Jin *et al.* Effect of carotid artery stenting on cerebral blood flow: evaluation of hemodynamic changes using arterial spin labeling. **Neuroradiology**, v. 55, ed. 3, p. 271-281, 2013.

ZANG, Hui; FENG, Yong-wen; YAO, Yong-ming. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis. **Military Medical Research**, v. 5, ed. 41, 2018.