

Prachi Singh¹ , Sonia E. Stutzman¹, Aardhra Venkatachalam¹, DaiWai M. Olson¹, Arianna Barnes¹, Folefac D. Atem¹

Identificação da velocidade anormal da dilatação de pupila como biomarcador de lesão cerebral em pacientes neurocríticos

Identification of abnormal pupil dilation velocity as a biomarker of cerebral injury in neurocritically ill patients

1. University of Texas at Southwestern Medical Center - Dallas, Texas, Estados Unidos.

RESUMO

Objetivo: Calcular as velocidades médias da dilatação de pupila para classificar a gravidade da lesão derivada da escala de coma de Glasgow, estratificada por variáveis de confusão.

Métodos: Neste estudo, analisaram-se 68.813 exames das pupilas para determinar a velocidade normal de dilatação em 3.595 pacientes com lesão cerebral leve (13 - 15), moderada (9 - 12) ou grave (3 - 8), segundo a escala de coma de Glasgow. As variáveis idade, sexo, raça, tamanho da pupila, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, pressão intracraniana, uso de narcóticos, classificação pela escala de coma de Glasgow e diagnóstico foram consideradas confundidoras e controladas para análise estatística. Empregou-se regressão logística com base em algoritmo de classificação com aprendizado de máquina para identificar os pontos de corte da velocidade de dilatação para as categorias segundo a escala de coma de Glasgow.

Resultados: As razões de chance e os intervalos de confiança desses fatores se mostraram estatisticamente significantes em sua influência sobre a velocidade de dilatação. A classificação com base na área sob a curva mostrou que, para o grau leve, na escala de coma de Glasgow, o limite da velocidade de

dilatação foi de 1,2mm/s, com taxas de falsa probabilidade de 0,1602 e 0,1902 e áreas sob a curva de 0,8380 e 0,8080, respectivamente, para os olhos esquerdo e direito. Para grau moderado na escala de coma de Glasgow, a velocidade de dilatação foi de 1,1mm/s com taxas de falsa probabilidade de 0,1880 e 0,1940 e áreas sob a curva de 0,8120 e 0,8060, respectivamente, nos olhos esquerdo e direito. Mais ainda, para o grau grave na escala de coma de Glasgow, a velocidade de dilatação foi de 0,9mm/s, com taxas de falsa probabilidade de 0,1980 e 0,2060 e áreas sob a curva de 0,8020 e 0,7940, respectivamente, nos olhos esquerdo e direito. Esses valores foram diferentes dos métodos prévios de descrição subjetiva e das velocidades de dilatação previamente estimadas.

Conclusão: Observaram-se velocidades mais lentas de dilatação pupilar em pacientes com escores mais baixos na escala de coma de Glasgow, indicando que diminuição da velocidade pode significar grau mais grave de lesão neuronal.

Descritores: Neurociências/estatística & dados numéricos; Traumatismos do nervo óptico; Traumatismos do nervo oculomotor; Distúrbios pupilares; Manifestações neurológicas; Escala de coma de Glasgow

Registro END-PANIC: NCT02804438

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 1 de dezembro de 2020

Aceito em 2 de fevereiro de 2021

Autor correspondente:

Prachi Singh
University of Texas at Southwestern Medical Center
5323 Harry Hines Blvd.
Dallas, Texas
75390-9096
Estados Unidos
E-mail: prachi.singh@utsouthwestern.edu

Editor responsável: Viviane Cordeiro Veiga

DOI: 10.5935/0103-507X.20210065



INTRODUÇÃO

Os olhos são órgãos importantes, pois permitem processar o mundo. Eles absorvem a luz do ambiente e a convertem em sinais, que, então, tornam-se imagens. Quantidades diferentes de luz levam as pupilas a se contraírem ou dilatarem.⁽¹⁾ O reflexo pupilar à luz (RP) é reconhecido como um marcador objetivo da quantidade de entrada de luz nos olhos e é modulado tanto pela quantidade de luz quanto pela percepção neuroquímica dela.⁽²⁾ Alterações no RP podem indicar piora neurológica ou lesão cerebral secundária iminente. Alterações na capacidade da pupila de se contrair e dilatar em resposta à luz que entra no olho podem indicar uma variedade de distúrbios que envolvem vias aferentes e eferentes (estimulação simpática, bloqueio parassimpático e dano no terceiro nervo craniano) ou traumatismo craniocéfálico (TCE).^(3,4) A velocidade da dilatação (VD) é uma das diversas variáveis do RP, porém ainda não foi bem estudada na lesão neurológica aguda, primariamente pela falta de mecanismos de quantificação.⁽⁵⁾

Um desvio na VD pode indicar que uma condição clínica grave afeta o sistema neurológico, como questões de saúde mental, acidentes vasculares cerebrais, infecções e transtornos neurodegenerativos.^(4,6) Isso é particularmente crucial nas condições de cuidados agudos, já que as alterações ocorrem rapidamente, e os pacientes necessitam de alto nível de monitoramento. Associações de piora da condição clínica têm sido estudadas com variáveis como velocidade de constrição (VC) e índice neurológico pupilar (NPI - *Neurological Pupillary Index*), porém, até aqui, a VD nunca foi amplamente avaliada. Todas essas variáveis são parte de um conceito denominado RP, sendo valiosa uma melhor compreensão delas.

Antes da invenção do pupilômetro, o RP era difícil de avaliar de forma padronizada. As avaliações prévias do RP eram subjetivas e medidas em uma escala de zero a quatro. Descreveu-se que indivíduos sadios têm resposta 4+, que era “rápida” e “ampla”.⁽⁷⁾ Uma abreviatura comumente utilizada era “PERRL”, equivalendo à forma em inglês para “pupilas iguais, redondas, reativas à luz” (“*pupils are equal, round, reactive to light*”). Outras palavras, como “desigual” e “lenta”, também foram utilizadas para descrever as respostas pupilares.⁽⁸⁾ Contudo, esses termos são descrições subjetivas e mal definidas.

A pupilometria automática com infravermelho (PAI) oferece a possibilidade de medir a VD em milímetros por segundo (mm/s) e quantifica a recuperação do tamanho normal da pupila (dilatação) após uma constrição.^(9,10) O pupilômetro NeurOptics® avalia objetivamente as métricas do RP com alta confiabilidade e fornece valores como VC e VD.^(11,12)

Até aqui, os valores para comparar a VD e a lesão neuronal não foram padronizados em uma grande amostra. Várias condições afetam o cérebro e as respostas pupilares (sensoriais e motoras) de diferentes formas, de modo que a VD pode servir como um indicador de complicações subjacentes.⁽¹³⁾ Nos últimos anos, o *Neurological Pupil index*™ (NPI™), uma medida que combina diferentes valores do RP, tem sido utilizada para avaliações diagnósticas e prognósticas.⁽¹⁴⁾ Um escore NPI $\geq 3,0$ foi considerado normal, enquanto valores abaixo de três são categorizados como anormais. Entretanto, um estudo conduzido por Shoyombo et al.⁽¹⁵⁾ identificou que 17% dos pacientes com NPI normal tinham discordância com reações pupilares anormais.

A escala de coma de Glasgow (ECG) tem sido utilizada para avaliar o comprometimento neurológico de pacientes com lesão craniocéfálica. Os escores totais da ECG variam de baixo, como três (pior), até alto, como 15 (melhor), ao avaliar três itens: melhor resposta verbal (faixa de um a cinco), melhor resposta motora (faixa de um a seis), e melhor resposta de abertura dos olhos (faixa de um a quatro). A reatividade pupilar e a ECG mostram relacionamento direto e negativo: à medida que diminui o escore da ECG, diminui a reatividade pupilar e piora a mortalidade.⁽¹⁶⁾ Com tudo isso em mente, este estudo procura determinar os valores críticos de VD em pacientes com ampla gama de doenças neurocríticas e três categorias de ECG. Isso deve servir para um melhor entendimento de uma variável mal definida, a VD, que pode ajudar a especificar melhor a lesão neuronal. Nosso interesse é estimar a função escore de risco $p(x)$, na qual $p(x) = P(D = 1 | X(t) = x)$ e $0 < p(x) < 1$ é a probabilidade de doença, dado $X = x$.

O objetivo deste estudo foi empregar técnicas comuns de aprendizado de máquina para quantificar valores críticos normais de VD com base na classificação segundo a ECG e seu uso como biomarcador de lesão neuronal. Ao fazê-lo, o valor crítico da VD pode ser utilizado como ponto de corte para compreender a VD normal em pacientes com uma variedade de lesões cerebrais.

MÉTODOS

Este estudo foi conduzido como análise retrospectiva de dados de pacientes obtidos no registro END-PANIC (NCT02804438), que é prospectivo multicêntrico e colhe dados de PAI de três grandes centros médicos urbanos, assim como de pacientes admitidos a unidades de terapia neurocrítica. O registro foi totalmente descrito em publicação prévia.⁽¹⁷⁾ Em resumo, as leituras de PAI fornecem parâmetros de RP como reflexos pupilares, VD, VC, latência pupilar e NPI.⁽¹⁸⁾

Este estudo serviu para determinar os valores de comparação para VD pupilar na dependência da ECG. A ECG estratifica os pacientes com base na lesão cerebral, classificada como leve (ECG 13 - 15), moderada (ECG 9 - 12) e grave (ECG 3 - 8). Foram controlados os dados dos pacientes como idade, sexo, raça, diagnóstico primário que demandou hospitalização, uso de narcóticos, presença e localização da pressão intracraniana (PIC), tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e tamanho da pupila. Pacientes classificados na ECG apresentam uma gama de VDs, e o valor crítico da VD calculada permite a diferenciação entre VDs acima e abaixo desse escore. Ele mostra também uma associação da faixa do escore com faixas específicas da ECG e fornece uma boa base para começar a analisar os valores da VD e o insulto neurológico.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas das características basais como se segue: a idade foi um preditor contínuo; sexo, preditor categórico; raça, preditor categórico com quatro níveis (caucasiana, afro-americana, asiática e outra); diagnóstico primário, preditor categórico com cinco níveis (acidente vascular cerebral hemorrágico, TCE, tumor, acidente vascular cerebral isquêmico e infecção/doença do neurônio motor – DNM – inferior) e narcóticos como preditor binário; já PIC, tempo de permanência na UTI e tamanho da pupila foram todos analisados como preditores contínuos. A abordagem de regressão logística foi validada para prever a presença de lesão. Foram testados diversos valores de limite, e cada valor teve uma taxa de verdadeiro-positivo (TVP) correspondente, e uma taxa de falso-positivo (TFP) foi realizada tanto para os dados de treinamento quanto para a validação. Assim, para melhorar a precisão, apresentaram-se os resultados correspondentes a todo o conjunto de dados. Criaram-se curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para mostrar o relacionamento entre a TFP e a sensibilidade. Assim, para um vetor dimensional de possíveis covariáveis dependentes, o desfecho binário (0;1) reflete a ausência ou a presença binária de lesão. O interesse estava em encontrar um ponto limite de corte para a função do escore, dada a função de probabilidade de ter lesão cerebral para o conjunto de covariáveis. Um modelo perfeito que separa os desfechos da doença teria uma TVP de 100%, e a área sob a curva (ASC) seria igual a um. A ASC determinou o ponto ideal para o valor de VD. Os valores de ASC são interpretados como segue: $ASC = 0,5$ é não informativa; $0,5 < ASC < 0,7$ é menos precisa; $0,7 < ASC < 0,9$ é moderadamente precisa; $0,9 < ASC < 1$ é altamente precisa; e 1 é perfeita.⁽¹⁹⁾ Nosso objetivo foi determinar o ponto ideal com uma $ASC > 0,75$.⁽²⁰⁾

Esse foi o ponto de corte escolhido em razão da interpretação típica das ASCs. Uma linha igual a 1 indicaria uma associação perfeita, enquanto escore de 0,5 indicaria ausência de associação. Assim, o valor de 0,75 mostra que há uma associação significativamente positiva. Utilizando esse método, foi possível determinar o valor normal de VD, dependendo da ECG. As leituras nos olhos direito e esquerdo para cada nível de ECG foram avaliadas separadamente. A significância estatística foi definida como valor de $p < 5\%$ ou estimativas de intervalo de 95%, excluindo o valor nulo, conforme apropriado. As análises estatísticas foram realizadas com utilização do programa *Statistical Analysis System* (SAS), versão 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

Dentre os 3.595 pacientes, 51% eram do sexo feminino; 14% eram afro-americanos, 3% asiáticos, 78% caucasianos e 5% foram classificados como “outras”, sendo 89% deles identificados como hispânicos (Tabela 1). Na apresentação os escores pela ECG foram classificados como grave 17% dos pacientes, moderado 12% e leve 71% dos pacientes.

Tabela 1 - Características basais

Variável	n (%)
Sexo	
Feminino	1.838 (51)
Masculino	1.756 (49)
Etnia	
Hispânica	3.147 (89)
Não hispânica	380 (11)
Raça	
Afro-americana (1)	474 (14)
Asiática (2)	113 (3)
Caucasiana (3)	2.698 (78)
Outra (4)	191 (5)
Diagnóstico	
Acidente vascular hemorrágico (1)	893 (25)
TCE (2)	126 (4)
Tumor (3)	936 (26)
Acidente vascular isquêmico (4)	646 (18)
Infecção/DNM (5)	973 (27)
Escore da lesão na admissão	
Leve (ECG 13 - 15)	2.544 (71)
Moderado (ECG 9 - 12)	439 (12)
Grave (ECG 3 - 8)	612 (17)

TCE - traumatismo craniocéfálico; DNM - doença do neurônio motor; ECG - escala de coma de Glasgow.

Os parâmetros da VD estimada por gravidade da lesão, o olho avaliado e os fatores de confusão são detalhados nas tabelas 2A e 2B. Para escore leve pela ECG, no olho esquerdo, todas as variáveis, exceto sexo, ser caucasiano e diagnóstico de tumor, foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). No olho direito, todas as variáveis, exceto ser caucasiano, foram estatisticamente significantes.

Para escore moderado na ECG, no olho esquerdo, todas as variáveis, exceto PIC, tempo de permanência na UTI e uso de narcóticos, foram estatisticamente significantes. Para o olho direito, todas as variáveis, exceto diagnóstico de acidente vascular cerebral hemorrágico, narcóticos, PIC e tempo de permanência na UTI, foram estatisticamente significantes.

Tabela 2A - Estimativa dos parâmetros estatisticamente significantes com base em um limite aceitável para velocidade de dilatação para a pupila esquerda

	RC	Modelo ajustado	
		IC95%	Valor de p
Pupila esquerda, ECG leve			
Idade	1.011	1.009 - 1.014	< 0,0001
Raça			
4 versus 1	0,532	0,442 - 0,639	< 0,0001
2 versus 1	0,555	0,494 - 0,624	< 0,0001
Diagnóstico primário			
5 versus 1	1.282	1.139 - 1.443	< 0,0001
4 versus 1	1.441	1.269 - 1.636	< 0,0001
2 versus 1	1.300	1.075 - 1.572	0,0068
Narcóticos	0,838	0,777 - 0,903	< 0,0001
PIC	0,701	0,637 - 0,772	< 0,0001
Tempo de permanência na UTI	1.035	1.031 - 1.039	< 0,0001
Tamanho da pupila	0,385	0,372 - 0,399	< 0,0001
Pupila esquerda, ECG moderado			
Idade	1.008	1.005 - 1.012	< 0,0001
Sexo	1.181	1.047 - 1.334	0,0070
Raça			
4 versus 1	0,531	0,407 - 0,692	< 0,0001
3 versus 1	0,638	0,496 - 0,821	0,0005
2 versus 1	1.270	1.057 - 1.526	0,0109
Diagnóstico primário			
5 versus 1	0,582	0,485 - 0,699	< 0,0001
4 versus 1	0,476	0,400 - 0,567	< 0,0001
3 versus 1	0,596	0,447 - 0,795	0,0004
2 versus 1	2.141	1.292 - 3.547	0,0031
Tamanho da pupila	0,409	0,387 - 0,432	< 0,0001
Pupila esquerda, ECG grave			
Idade	0,995	0,993 - 0,998	< 0,0001
Sexo	1.243	1.164 - 1.327	< 0,0001
Raça			
4 versus 1	0,877	0,778 - 0,988	0,0305
3 versus 1	0,440	0,383 - 0,506	< 0,0001
2 versus 1	0,801	0,733 - 0,875	< 0,0001
Diagnóstico primário			
5 versus 1	1.162	1.064 - 1.269	0,0009
3 versus 1	1.361	1.135 - 1.632	0,0009
2 versus 1	1.857	1.634 - 2.110	< 0,0001
Narcóticos	0,875	0,820 - 0,934	< 0,0001
PIC	0,780	0,719 - 0,847	< 0,0001
Tempo de permanência na UTI	1.009	1.007 - 1.011	< 0,0001
Tamanho da pupila	0,420	0,490 - 0,432	< 0,0001

RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; ECG - escala de coma de Glasgow; PIC - pressão intracraniana; UTI - unidade de terapia intensiva.

Tabela 2B - Estimativa dos parâmetros estatisticamente significantes com base em um limite aceitável para velocidade de dilatação para a pupila direita

	RC	Modelo ajustado IC95%	Valor de p
Pupila direita, ECG leve			
Idade	1.016	1.013 - 1.018	< 0,0001
Sexo	1.096	1.009 - 1.190	0,0299
Raça			
4 versus 1	0.458	0,383 - 0,547	< 0,0001
2 versus 1	0.618	0,549 - 0,696	< 0,0001
Diagnóstico primário			
5 versus 1	1.556	1.377 - 1.760	< 0,0001
4 versus 1	4 versus 1	1.196 - 1.541	< 0,0001
3 versus 1	1.201	1.068 - 1.351	0,0022
2 versus 1	1.274	1.055 - 1.539	0,0117
Narcóticos	0,868	0,804 - 0,936	0,0002
PIC	0,754	0,684 - 0,832	< 0,0001
Tempo de permanência na UTI	1.028	1.025 - 1.032	< 0,0001
Tamanho da pupila	0,438	0,423 - 0,453	< 0,0001
Pupila direita, ECG moderado			
Idade	1.017	1.013 - 1.021	< 0,0001
Sexo	1.656	1.463 - 1.873	< 0,0001
Raça			
4 versus 1	0,728	0,553 - 0,958	0,0236
3 versus 1	0,575	0,451 - 0,733	< 0,0001
2 versus 1	1.275	1.063 - 1.529	0,0087
Diagnóstico primário			
4 versus 1	0,573	0,483 - 0,678	0,483 - 0,678
3 versus 1	0,656	0,492 - 0,876	0,0043
2 versus 1	2.256	1.366 - 3.726	0,0015
Tamanho da pupila	0,452	0,428 - 0,478	< 0,0001
Pupila direita, ECG grave			
Idade	0,996	0,994 - 0,998	0,0007
Sexo	1.271	1.191 - 1.357	< 0,0001
Raça			
4 versus 1	0,882	0,732 - 0,992	0,0009
3 versus 1	0,506	0,440 - 0,582	< 0,0001
Diagnóstico primário			
5 versus 1	1.348	1.234 - 1.473	< 0,0001
3 versus 1	1.513	1.261 - 1.815	< 0,0001
2 versus 1	1.459	1.293 - 1.647	< 0,0001
Narcóticos	0,876	0,821 - 0,935	< 0,0001
PIC	0,856	0,790 - 0,928	0,0002
Tempo de permanência na UTI	1.010	1.007 - 1.012	< 0,0001
Tamanho da pupila	0,431	0,419 - 0,443	< 0,0001

RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; ECG - escala de coma de Glasgow; PIC - pressão intracraniana; UTI - unidade de terapia intensiva.

Para ECG grave, no olho esquerdo, todas as variáveis, exceto diagnóstico de TCE, foram estatisticamente significantes. No olho direito, todas as variáveis, exceto diagnóstico de TCE e raça asiática, foram estatisticamente significantes.

Essas tabelas também apresentam as razões de chance (RC), comparando a associação entre uma exposição e desfecho, e os intervalos de confiança (ICs).

Razão de chance > 1 indica associação positiva (exposição leva ao resultado), RC < 1 indica associação negativa (exposição diminui a probabilidade), e RC = 1 indica falta de influência da exposição sobre o resultado.⁽²¹⁾

A tabela 3 apresenta concordância e discordância percentual das ROCs com as VDs para as pupilas dos olhos esquerdo e direito.

Tabela 3 - Concordância e discordância com base na pupila e na escala de coma de Glasgow

Olho examinado	Modelo ajustado		VD pupilar
	Concordante % (ASC)	Discordante % (TFP)	
Pupila esquerda, ECG leve	83,8	16,2	1,2mm/s
Pupila direita, ECG leve	80,8	19,2	
Pupila esquerda, ECG moderado	81,2	18,8	1,1mm/s
Pupila direita, ECG moderado	80,6	19,4	
Pupila esquerda, ECG grave	80,2	19,8	0,9mm/s
Pupila direita, ECG grave	79,4	20,6	

AUC - área sob a curva; TFP - taxa de falsos-positivos; VD - velocidade de dilatação; ECG - escala de coma de Glasgow.

Uma ASC > 0,75 é considerada estatisticamente aceitável. A classificação com base na ASC mostrou que, para ECG leve, o valor limite da VD foi 1,2mm/s, com taxas de falsa probabilidade de 0,1602 e 0,1902, ASCs de 0,8380 e 0,8080, respectivamente, para os olhos esquerdo e direito (Figura 1).

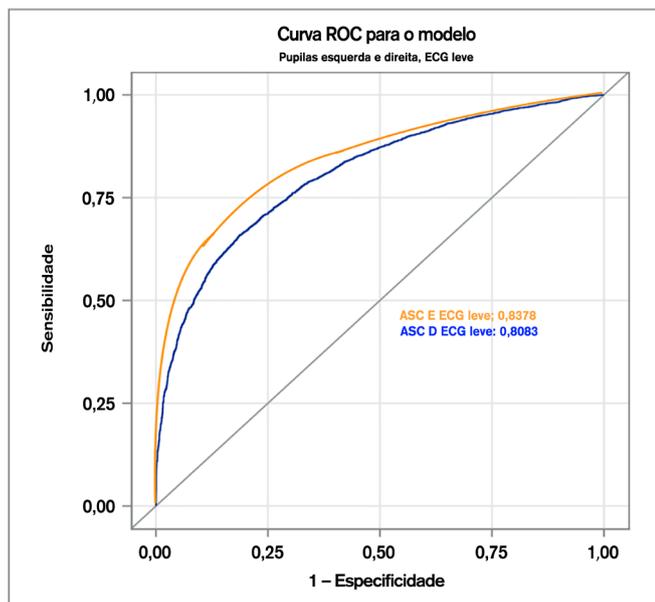


Figura 1 - Curva Receiver Operating Characteristic para pacientes com escore pela escala de coma de Glasgow leve e olhos esquerdo e direito.

ROC - Receiver Operating Characteristic; ECG - escala de coma de Glasgow; ASC - área sob a curva; E - lado esquerdo; D - lado direito.

Para ECG moderada, o valor limite da VD foi 1,1mm/s, com taxas de falsa probabilidade de 0,188 e 0,194 e ASCs de 0,812 e 0,806 para os olhos esquerdo e direito, respectivamente (Figura 2).

Para ECG grave, a VD foi de 0,9mm/s com taxas de falsa probabilidade de 0,1980 e 0,2060 e ASCs de 0,8020 e 0,7940, respectivamente, para os olhos esquerdo e direito (Figura 3).

Esses resultados podem ser comparados aos da ECG leve e moderada (Figuras 1 e 2). Mais ainda, foram realizadas análises de sensibilidade para determinar o poder discriminativo do algoritmo de classificação. Um total de 66,67% dos participantes do registro END-PANIC foram designados para os dados de derivação. Os demais 33,33% foram designados para a validação. Os resultados em ambas as populações resultaram em uma diferença < 10% nas estimativas de parâmetros.⁽²²⁾ Foram também identificadas diferenças similares na comparação dessas estimativas com as da população total.

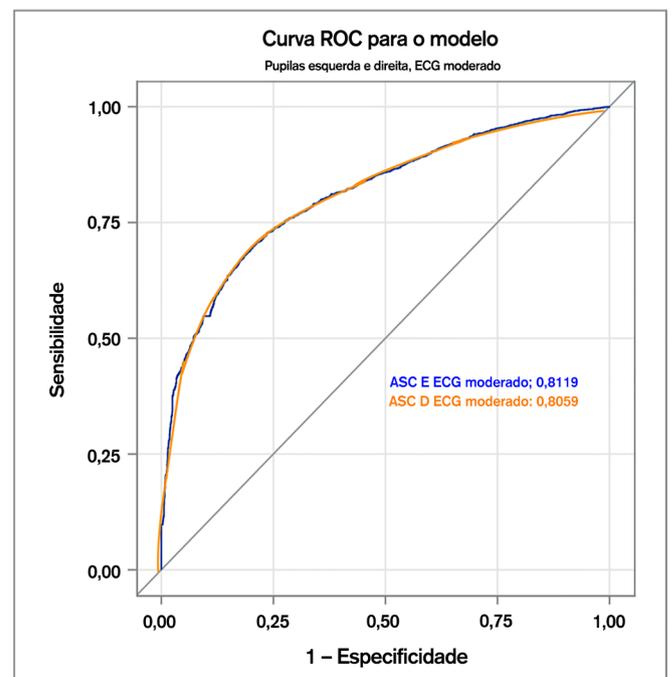


Figura 2 - Curva Receiver Operating Characteristic para pacientes com escore pela escala de coma de Glasgow moderado e olhos esquerdo e direito.

ROC - Receiver Operating Characteristic; ECG - escala de coma de Glasgow; ASC - área sob a curva; E - lado esquerdo; D - lado direito.

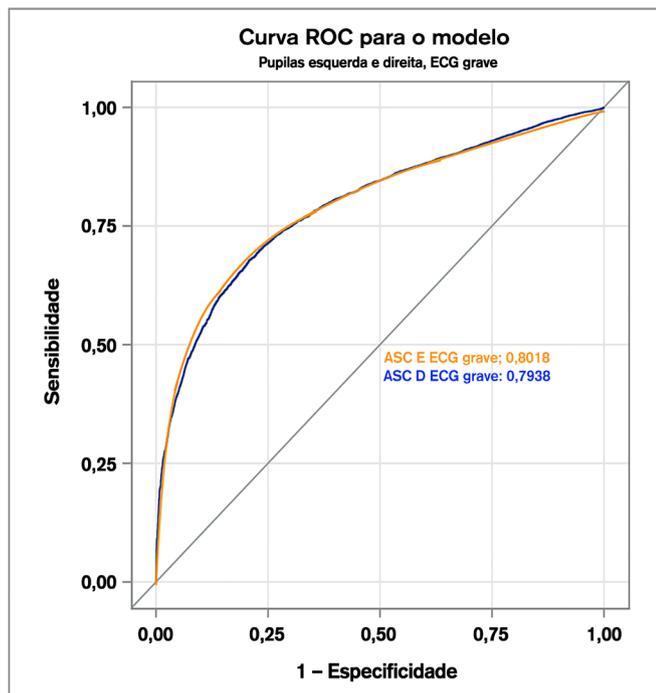


Figura 3 - Curva Receiver Operating Characteristic para pacientes com escore pela escala de coma de Glasgow grave e olhos esquerdo e direito.

ROC - Receiver Operating Characteristic; ECG - escala de coma de Glasgow; ASC - área sob a curva; E - lado esquerdo; D - lado direito.

DISCUSSÃO

Os resultados dão suporte à hipótese de que a VD varia com a gravidade da lesão cerebral.⁽²³⁻²⁷⁾ Esses achados ampliam os de muitas publicações recentes que se focalizaram primariamente no NP_i, um escore sumário indexado ao normal. Lussier et al.⁽²⁸⁾ recentemente publicaram que a VD normal em pacientes críticos varia de forma significativa (0,3 - 1,1); entretanto, essa foi uma média populacional e não utilizou aprendizado de máquina para avaliar a validade estatística com base em agrupamentos. Bergamin et al.⁽²⁹⁾ identificaram diferença significativa em resposta a olhos saudáveis em comparação a patológicos, mostrando que a VD poderia indicar um processo patológico subjacente. Neste estudo, decidiu-se dividir os dados em relação a três classificações segundo a ECG, em razão de uma determinação não clara da VD para cada faixa. O achado deste estudo de que a VD varia com a ECG proporciona uma validade convergente para os estudos de PAI e PIC, dado que a PIC também varia com a categoria na ECG.^(30,31) Mais ainda, esse achado permite que pacientes com uma variedade de escore da ECG sejam avaliados quanto à gravidade clínica por meio de sua VD.

O problema era a falta de uma forma padronizada para avaliar a dilatação pupilar, pois descrições subjetivas podem melhorar, porém não substituir dados objetivos.

O uso de PAI proporciona medidas específicas da VD e oferece aos médicos um novo biomarcador, por meio do qual se podem avaliar certas lesões neurológicas que colocam o paciente em risco de uma lesão cerebral secundária.⁽⁴⁾ Dilatação anormal de um ou ambos os olhos pode ser clinicamente significativa e demonstrar dano ou interferência em nervos e em estruturas relacionadas. É crucial a obtenção de mensurações numéricas das VDs pupilares e compará-las com um valor crítico padronizado para determinar a condição clínica do paciente. A obtenção de dados com utilização de um pupilômetro não é suficiente; a utilização de aprendizado de máquina para calcular a ASC, as RCs e as regressões logísticas dos dados proporcionam ferramentas para avaliar a validade das VDs e suas indicações da condição clínica. A ECG confirma se o paciente tem ou não um comprometimento neurológico, e uma comparação com o valor normal de VD naquela categoria pode indicar condição de lesão cerebral de leve a grave. Essa integração do aprendizado de máquina com o conhecimento clínico é promissor para a avaliação apropriada e o monitoramento do paciente.⁽³²⁾ Assim, a categorização da lesão cerebral, com base na ECG, também tem um senso lógico. Essa pupilometria quantitativa permite obter resultados confiáveis, que podem ser avaliados e reutilizados em estudos futuros.

Como reconheceram Shoyombo et al.,⁽¹⁵⁾ há uma plêiade de variáveis envolvidas com o RP. A determinação do prognóstico a partir de uma análise subjetiva é inadequada. A VD isoladamente é também inadequada, mas fornece fundamentação para maior observação do paciente. Em estudo conduzido por Olson et al.,⁽³³⁾ ficou demonstrado que há discordância humana entre a reatividade pupilar, mostrando que quando o RP estava mais comprometido (mais anormal), só existiam 49% de concordância entre os médicos. Isso dá suporte à ideia de que a observação humana tem suas próprias limitações; fatos objetivos fornecem a clareza necessária. São numerosos os fatores que influenciam na VD – inclusive fatores de confusão controlados neste estudo. Entre cada olho e a gradação pela ECG, há distintos fatores de confusão, que foram ou não estatisticamente significantes. Isso mostra que a tendência das variáveis precisou ser monitorada e considerada, já que várias das condições iniciais podem não apenas influenciar, positiva ou negativamente, no RP, como também podem afetar a condição clínica do paciente.

O diagnóstico clínico do paciente é um exemplo de fator de confusão controlado. Dependendo do diagnóstico do paciente, distintas estruturas neurológicas oculares poderiam estar gravemente afetadas e modificar drasticamente a forma como os olhos processam e respondem aos estímulos.

Assim, cinco categorias diagnósticas foram incluídas em nossa análise, cada uma delas com RC diferente. Neste estudo, as RCs indicaram se um diagnóstico específico é associado com modificação anormal da VD.⁽²¹⁾ Quando a RC é superior a 1, existe associação positiva entre o diagnóstico e a influência sobre a VD, sendo o oposto verdadeiro se a RC for inferior a 1.

Independentemente de como os diferentes fatores de confusão influenciam nas VDs, parece evidente que as VDs são um marcador de lesão neurológica. Desvios dos valores normais padronizados podem indicar a gravidade da condição clínica ou, ainda, a condição específica que afeta o paciente. Neste estudo, a VD calculada demonstrou um ponto de corte crítico para as VDs acima e abaixo do valor (Figuras 4 e 5).

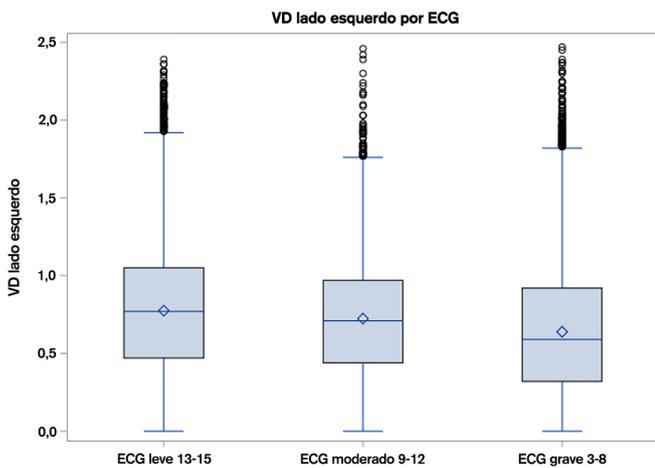


Figura 4 - Distribuição das velocidades de dilatação pupilar com base na classificação pelo escore da escala de coma de Glasgow.

VD - velocidade de dilatação; ECG - escala de coma de Glasgow.

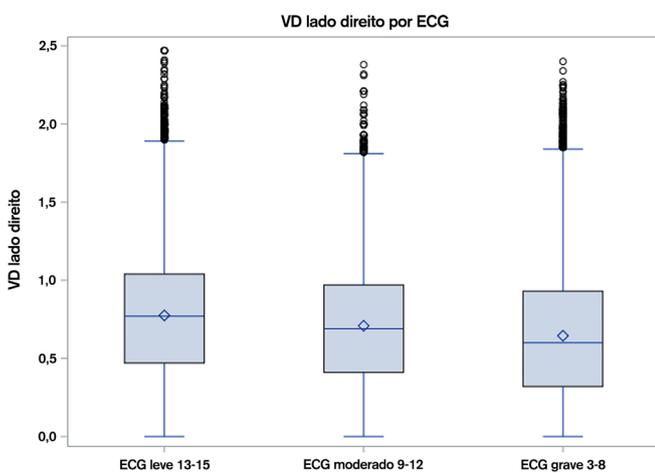


Figura 5 - Distribuição das velocidades de dilatação pupilar com base na classificação por velocidade de dilatação pupilar.

VD - velocidade de dilatação; ECG - escala de coma de Glasgow.

A significância de ter uma VD abaixo do valor limite pode indicar piora do parâmetro clínico. Distinguir as VDs normais das anormais pode ajudar os médicos a diagnosticarem rapidamente e planejar terapêuticas, diminuindo a mortalidade dos pacientes.

Existem algumas limitações observadas, que incluem o agrupamento das VDs por grau na ECG em três níveis como leve, moderado ou grave, que pode ter resultado em uma classificação inadequada da lesão. Além disso, a amostra inclui classificações dos diagnósticos primários como categorias amplas, que incluem pacientes com lesões primárias fora do sistema nervoso central. Contudo, isso representa uma amostragem pragmática, na qual todos os pacientes na amostra foram os que tiveram necessidade determinada para classificação segundo a ECG (por exemplo, uma lesão com probabilidade de resultar em modificação do nível de consciência). Estudos futuros podem considerar verificar VDs específicas com base em doenças individuais ou pacientes com base em seu escore ocular na ECG, em vez do escore total da ECG, para minimizar essas limitações.

CONCLUSÃO

À medida que o escore pela escala de coma de Glasgow aumenta em gravidade, a velocidade de dilatação pupilar diminui, de forma correspondente em magnitude. As alterações correspondentes na velocidade de dilatação com certos processos patológicos, assim como com variados níveis de consciência, indicam que velocidades anormais de dilatação são potenciais biomarcadores de lesão neuronal e potenciais indicadores prognósticos para a gravidade do caso.

Relatar as velocidades de dilatação fornece uma compreensão em pacientes com lesão cerebral em risco de deterioração neurológica. A velocidade de dilatação pode ser capaz de ajudar na determinação do diagnóstico, prognóstico e tratamentos, especialmente quando combinada com outras variáveis utilizadas no cálculo do reflexo pupilar. Estudos futuros deveriam se focalizar em doenças individuais e no escore ocular da escala de coma de Glasgow, assim como diferenciar a gravidade da lesão, dependendo da classificação da velocidade de dilatação, em relação ao ponto de corte. Uma melhor compreensão da velocidade de dilatação pupilar pode ainda classificar melhor a lesão neuronal e levar a novas formas mais conservadoras de avaliação da lesão neuronal.

ABSTRACT

Objective: To calculate mean dilation velocities for Glasgow coma scale-derived injury severity classifications stratified by multiple confounding variables.

Methods: In this study, we examined 68,813 pupil readings from 3,595 patients to determine normal dilation velocity with brain injury categorized based upon a Glasgow coma scale as mild (13 - 15), moderate (9 - 12), or severe (3 - 8). The variables age, sex, race, pupil size, intensive care unit length of stay, intracranial pressure, use of narcotics, Glasgow coma scale, and diagnosis were considered as confounding and controlled for in statistical analysis. Machine learning classification algorithm-based logistic regression was employed to identify dilation velocity cutoffs for Glasgow coma scale categories.

Results: The odds ratios and confidence intervals of these factors were shown to be statistically significant in their influence on dilation velocity. Classification based on the area under the curve showed that for the mild Glasgow coma scale, the dilation velocity threshold value

was 1.2mm/s, with false probability rates of 0.1602 and 0.1902 and areas under the curve of 0.8380 and 0.8080 in the left and right eyes, respectively. For the moderate Glasgow coma scale, the dilation velocity was 1.1mm/s, with false probability rates of 0.1880 and 0.1940 and areas under the curve of 0.8120 and 0.8060 in the left and right eyes, respectively. Furthermore, for the severe Glasgow coma scale, the dilation velocity was 0.9mm/s, with false probability rates of 0.1980 and 0.2060 and areas under the curve of 0.8020 and 0.7940 in the left and right eyes, respectively. These values were different from the previous method of subjective description and from previously estimated normal dilation velocities.

Conclusion: Slower dilation velocities were observed in patients with lower Glasgow coma scores, indicating that decreasing velocities may signify a higher degree of neuronal injury.

Keywords: Neuroscience/statistics and numerical data; Optic nerve injuries; Oculomotor nerve injuries; Pupil disorders; Neurologic manifestations; Glasgow coma scale

END-PANIC registry: NCT02804438

REFERÊNCIAS

- Lussier BL, Olson DM, Aiyagari V. Automated pupillometry in neurocritical care: research and practice. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):71.
- Sharma S, Baskaran M, Rukmini AV, Nongpiur ME, Htoon H, Cheng CY, et al. Factors influencing the pupillary light reflex in healthy individuals. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(7):1353-9.
- Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the future of the pupillary light reflex in neurodiagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(1):19.
- Ortega-Pérez S, Amaya-Rey MC. Secondary brain injury: a concept analysis. *J Neurosci Nurs.* 2018;50(4):220-4.
- Caglayan HZ, Colpak IA, Kansu T. A diagnostic challenge: dilated pupil. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(6):550-7.
- Weerakoon SM, Stutzman SE, Atem FD, Kuchenbecker KS, Olson DM, Aiyagari V. Investigation of pupillary changes after carotid endarterectomy and carotid stent placement using automated pupillometry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104693.
- Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1242-53.
- Dance S, Scholefield BR, Morris KP, Kanthimathinathan HK. Characteristics of a brisk or sluggish pupillary light reflex: a nursing perspective. *J Neurosci Nurs.* 2020;52(3):128-31.
- Mader MM, Piffko A, Dengler NF, Ricklefs FL, Dührsen L, Schmidt NO, et al. Initial pupil status is a strong predictor for in-hospital mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2020;10(1):4764.
- Robba C, Moro Salihovic B, Pozzebon S, Creteur J, Oddo M, Vincent JL, et al. Comparison of 2 automated pupillometry devices in critically ill patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2020;32(4):323-9.
- Chen JW, Gombart ZJ, Rogers S, Gardiner SK, Cecil S, Bullock RM. Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: the introduction of the Neurological Pupil index. *Surg Neurol Int.* 2011;2:82.
- Zhao W, Stutzman S, DaiWai O, Saju C, Wilson M, Aiyagari V. Inter-device reliability of the NPi-100 pupillometer. *J Clin Neurosci.* 2016;33:79-82.
- Peinkhofer C, Martens P, Grand J, Truelsen T, Knudsen GM, Kjaergaard J, et al. Influence of strategic cortical infarctions on pupillary function. *Front Neurol.* 2018;9:916.
- Olson DM, Fishel M. The use of automated pupillometry in critical care. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(1):101-7.
- Shoyombo I, Aiyagari V, Stutzman SE, Atem F, Hill M, Figueroa SA, et al. Understanding the relationship between the neurologic pupil index and constriction velocity values. *Sci Rep.* 2018;8(1):6992.
- Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. *J Neurosurg.* 2018;128(6):1612-20.
- Olson DM, Stutzman SE, Atem F, Kincaide JD, Ho TT, Carlisle BA, et al. Establishing normative data for pupillometer assessment in neuroscience intensive care: the "END-PANIC" Registry. *J Neurosci Nurs.* 2017;49(4):251-4.
- Belliveau AP, Somani AN, Dossani RH. Pupillary light reflex. *StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.*
- Doi SA, Williams GM, editors. *Methods of clinical epidemiology.* New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
- Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627-35.
- Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):227-9.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Rosenberg ES. *Applied Regression analysis and other multivariable methods.* 5th ed. Boston, MA: Cengage Learning; 2013.
- Tamura T, Namiki J, Sugawara Y, Sekine K, Yo K, Kanaya T, et al. Early outcome prediction with quantitative pupillary response parameters after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter prospective observational study. *PLoS One.* 2020;15(3):e0228224.

24. Riker RR, Sawyer ME, Fischman VG, May T, Lord C, Eldridge A, et al. Neurological pupil index and pupillary light reflex by pupillometry predict outcome early after cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2020;32(1):152-61.
25. Miroz JP, Ben-Hamouda N, Bernini A, Romagnosi F, Bongiovanni F, Roumy A, et al. Neurological pupil index for early prognostication after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Chest*. 2020;157(5):1167-74.
26. Natzeder S, Mack DJ, Maissen G, Strassle C, Keller E, Muroi C. Portable infrared pupillometer in patients with subarachnoid hemorrhage: prognostic value and circadian rhythm of the neurological pupil index (NPI). *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(4):428-33.
27. Emelifeonwu JA, Reid K, Rhodes JK, Myles L. Saved by the pupillometer! - A role for pupillometry in the acute assessment of patients with traumatic brain injuries? *Brain Inj*. 2018;32(5):675-7.
28. Lussier BL, Stutzman SE, Atem F, Venkatachalam AM, Perera AC, Barnes A, et al. Distributions and reference ranges for automated pupillometer values in neurocritical care patients. *J Neurosci Nurs*. 2019;51(6):335-40.
29. Bergamin O, Zimmerman MB, Kardon RH. Pupil light reflex in normal and diseased eyes: diagnosis of visual dysfunction using waveform partitioning. *Ophthalmology*. 2003;110(1):106-14.
30. Al-Obaidi SZ, Atem FD, Stutzman SE, Olson DM. Impact of increased intracranial pressure on pupillometry: a replication study. *Crit Care Explor*. 2019;1(10):e0054.
31. McNett M, Moran C, Grimm D, Gianakis A. Pupillometry trends in the setting of increased intracranial pressure. *J Neurosci Nurs*. 2018;50(6):357-61.
32. Tiwari P, Colborn KL, Smith DE, Xing F, Ghosh D, Rosenberg MA. Assessment of a machine learning model applied to harmonized electronic health record data for the prediction of incident atrial fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919396.
33. Olson DM, Stutzman S, Saju C, Wilson M, Zhao W, Aiyagari V. Interrater reliability of pupillary assessments. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):251-7.