UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ALINE DOS SANTOS CARVALHO

**Associação de hipernatremia com o prognóstico e a mortalidade
de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave em um
hospital terciário brasileiro**

Ribeirão Preto

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Associação de hipernatremia com o prognóstico e a mortalidade
de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave em um
hospital terciário brasileiro**

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

Dissertação de mestrado apresentada pela aluna Aline dos Santos Carvalho à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Carvalho, Aline dos Santos

Associação de hipernatremia com o prognóstico e a mortalidade de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave em um hospital terciário brasileiro, 2018.

123 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Pontes-Neto, Octávio Marques

1. Traumatismos cerebrais. 2. Unidades de terapia intensiva. 3. Hipernatremia. 4. Mortalidade.

Nome: CARVALHO, ALINE DOS SANTOS

Título: Associação de hipernatremia com o prognóstico e a mortalidade de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave em um hospital terciário brasileiro.

Dissertação de mestrado apresentada pela aluna Aline dos Santos Carvalho à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico esta conquista aos meus pais, Daniel Carvalho e Maria de Guadalupe dos Santos Carvalho, e a meu avô, Benedito Catarino, meus maiores exemplos de que a educação e o conhecimento são as mais poderosas armas de crescimento pessoal e transformação social.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por me amar imensamente;

A minha mãe e meu irmão, por serem meus maiores amores e minha base;

A meu em muito breve futuro marido Diego Boldrin, por seu companheirismo e apoio incondicionais;

A todos meus familiares, pelo incentivo e suporte em todos os momentos;

A meu orientador e amigo Octávio Marques Pontes-Neto, por acreditar em mim e tornar possível a realização deste sonho;

A toda equipe e colegas da UTI da UE-HCFMRP, pelo apoio e compreensão pelas minhas ausências durante a execução deste projeto;

À equipe do Laboratório de Neurologia Vascular, por me inspirar e me mostrar a importância da pesquisa clínica para nosso país;

Aos funcionários do Arquivo do HCFMRP, por toda a ajuda e solicitude sempre que precisei;

Aos amigos Clara Barreira, André Ribeiro, Daniel Rodrigues, Thatiana Carnevalli e Débora Campos, pela ajuda e orientações fundamentais para a execução desta pesquisa;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro e institucional que possibilitou o desenvolvimento do Registro de Traumatismo Cranioencefálico de Ribeirão Preto – RETER (proc. 2012/51725-2);

A todos meus amigos, por me incentivarem e dedicarem a mim sempre as melhores energias;

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Há sem dúvida quem ame o infinito,
Há sem dúvida quem deseje o impossível,
Há sem dúvida quem não queira nada.
Três tipos de idealistas, e eu nenhum deles:
Porque eu amo infinitamente o finito,
Porque eu desejo impossivelmente o possível,
Porque eu quero tudo, ou um pouco mais, se puder ser,
Ou até se não puder ser...”*

Álvaro de Campos

RESUMO

CARVALHO, ALINE DOS SANTOS. Associação de hipernatremia com o prognóstico e a mortalidade de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave em um hospital terciário brasileiro. 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

INTRODUÇÃO: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é atualmente uma das maiores causas de incapacidade, custo econômico e morte em todo o mundo. O prognóstico do paciente com TCE depende tanto da lesão encefálica primária, que ocorre no momento do trauma, como da lesão secundária, que ocorre após o evento traumático, em decorrência da evolução da lesão inicial ou de suas complicações intracranianas e sistêmicas. Dentre estas complicações sistêmicas destacam-se os distúrbios hidroeletrólíticos, em especial os distúrbios de sódio, por ser este o principal íon extracelular e o mais importante soluto osmoticamente ativo, estando diretamente ligado à formação de edema cerebral. Estudos recentes têm demonstrado que a hipernatremia é um fator de risco independente para pior prognóstico em pacientes críticos e neurocríticos. Não estão claros, entretanto, a frequência e o impacto clínico da hipernatremia no prognóstico de pacientes com TCE grave em nosso meio. Objetivou-se neste estudo identificar a incidência e os fatores preditivos da hipernatremia na fase aguda em pacientes com TCE grave em uma amostra de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e verificar se a hipernatremia na fase aguda constitui um fator de risco independente para o óbito intra-hospitalar. **MÉTODOS:** Estudo observacional, transversal, retrospectivo, unicêntrico, com dados coletados a partir da revisão dos prontuários dos pacientes adultos internados entre 1º de janeiro de 2011 a 17 de maio de 2015 na UTI da UE-HCFMRP com diagnóstico de TCE grave. Foram excluídos pacientes com traumas ocorridos há mais de 5 dias da admissão na UTI ou que tiveram tempo de internação na UTI inferior a 24 horas. Os fatores de risco para hipernatremia (definida como dois ou mais valores de sódio sérico > 145 mEq/L na primeira semana após o trauma), os preditores de óbito intra-hospitalar e de desfecho funcional desfavorável pela *Glasgow Outcome Scale* na alta hospitalar foram determinados através de análise multivariada por regressão logística linear. Para esta análise, foram também excluídos os pacientes que desenvolveram diabetes insípido e morte encefálica. **RESULTADOS:**

Foram incluídos 254 pacientes, dos quais 89,4% eram do sexo masculino. A média de idade foi $34,11 \pm 12,46$ anos, sendo os acidentes de trânsito o principal mecanismo de trauma encontrado. A média do valor do sódio sérico na admissão hospitalar foi $136,3 \pm 4,6$ mEq/L; apenas 5 pacientes já foram admitidos com hipernatremia. A taxa de mortalidade geral foi 26,8%; hipernatremia foi identificada em 40,6% dos casos. Os fatores de risco independentes para a ocorrência de hipernatremia foram a glicemia de admissão (OR:1,01;IC95%:1,002-1,017), instabilidade hemodinâmica na admissão (OR:3,995;IC95%:1,35-11,8), presença de contusão cerebral na TC de crânio inicial (OR:3,208;IC95%:1,502-6,853) e o balanço hídrico positivo na primeira semana após o trauma (OR:1,113;IC95%:1,027-1,206). Os fatores de risco independentes para óbito intra-hospitalar foram glicemia (OR:1,014;IC95%:1,005-1,022), hipertensão intracraniana (OR:3,037;IC95%:1,074-8,592) e hipernatremia grave (OR:4,532;IC95%:1,798-11,423); já os preditores de GOS desfavorável na alta hospitalar foram glicemia (OR:1,01;IC95%:1,003-1,018), pneumonia (OR:3,115;IC95%:1,179-8,231), hipernatremia (OR:2,592;IC95%:1,261-5,327) e hipernatremia grave (OR:3,933;IC95%:1,732-8,291). CONCLUSÕES: A hipernatremia é uma complicação frequente entre os pacientes com TCE grave e é independentemente associada à maior mortalidade intra-hospitalar e pior desfecho funcional na alta hospitalar.

Palavras-chave: Traumatismos cerebrais; Unidades de terapia intensiva; Hipernatremia; Mortalidade.

ABSTRACT

CARVALHO, ALINE DOS SANTOS. Hyponatremia, prognosis and mortality in patients with severe traumatic brain injury in a tertiary academic center in Brazil. 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

INTRODUCTION: Traumatic brain injury (TBI) is currently one of the major causes of disability, economic cost and death in the world. The prognosis of a TBI patient depends on the severity of the brain injuries, both the primary injury, that occurs at the time of the trauma, and secondary injury, which occurs after the traumatic event and is related to the progress of the initial lesion or its intracranial and systemic complications. Prevention and treatment of secondary injuries has been shown to change the evolution of those patients and is one of the pillars of management of TBI. Secondary injuries include hydroelectrolytic disorders, especially disorders of sodium, that is the main extracellular ion and the most important osmotically active solute, being directly related to the formation of cerebral edema. Recent studies have shown that hyponatremia is an independent risk factor for worse prognosis in critically ill and neurocritical ill patients. In this context, it is still unclear what is the frequency and what are the predictors of hyponatremia in patients with severe TBI and whether hyponatremia has a negative impact on the prognosis of those patients. The objective of this study was to identify the incidence and predictive factors of hyponatremia in the acute phase in patients with severe TBI in a sample of patients admitted to an academic tertiary ICU in Brazil and to verify if hyponatremia in the acute phase of TBI constitutes an independent risk factor for death in those patients. **METHODS:** Observational, transversal, retrospective, monocentric study with data collected from the review of medical records of hospitalized adult patients between January 1, 2011 and May 17, 2015 in the UE-HCFMRP ICU with diagnosis of severe TBI. Patients with trauma that occurred more than 5 days after admission to ICU or who had an ICU stay of less than 24 hours were excluded; and demographic, clinical and evolution data were collected, including ICU length of stay, hospital length of stay, functional outcome at hospital discharge and mortality rate. Risk factors for hyponatremia (considered present when there were two or more serum sodium values > 145 mEq / L in the first week after the trauma) and the predictors of death and unfavorable functional outcome by Glasgow Outcome Scale were determined by

multivariate analysis by linear logistic regression, and for this analysis, patients who developed hypernatremia associated with diabetes insipidus and brain death were excluded. RESULTS: A total of 254 patients were included, 89.4% were male. The mean age was 34.11 ± 12.46 years, and traffic accidents were the main trauma mechanism. The mean serum sodium value at hospital admission was 136.3 ± 4.6 mEq / L; only 5 patients were admitted with hypernatremia. The overall mortality rate was 26.8%; hypernatremia was identified in 40.6% of the cases. The independent risk factors for the occurrence of hypernatremia were admission blood glucose (OR:1.01;95%CI:1.002-1.017), hemodynamic instability at admission (OR:3.995;95%CI:1.35-11.8), presence of brain contusion at the initial brain CT scan (OR:3.208;95%CI:1.502-6.853), and positive fluid balance in the first week after trauma (OR:1.113;95%CI:1.027-1.206). The independent risk factors for death were glycemia (OR:1.014;95%CI:1.005-1.022), intracranial hypertension (OR:3.037;95%CI:1.074-8.592) and severe hypernatremia (OR:4.532; 95%CI:1.798-11.423); the predictors of unfavorable GOS at hospital discharge were glycemia (OR:1.01;95%CI:1.003-1.018), pneumonia (OR:3.115;95%CI:1,179-8.231), hypernatremia (OR:2.592;95%CI:1.261-5.327) and severe hypernatremia (OR:3.933; 95%CI:1.732-8.291). CONCLUSIONS: Hypernatremia is a frequent complication among patients with severe TBI and is independently associated with higher mortality and worse functional outcome at hospital discharge in those patients.

Keywords: Brain trauma; Intensive care unit; Hypernatremia; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fratura craniana linear à esquerda, associada à disjunção da sutura temporo-mandibular.....	26
Figura 2: Fratura craniana parietal esquerda, com afundamento, associada à hematoma subgaleal.....	26
Figura 3: Contusão frontal à esquerda, associada à hematoma subdural e edema cerebral local.....	27
Figura 4: Hematoma extradural frontoparietal direito.....	28
Figura 5: Hematoma subdural temporoparietal esquerdo, com edema cerebral associado, em paciente com craniotomia prévia por oligoastrocitoma.....	29
Figura 6: Petéquias na substância branca em tálamo e mesencéfalo, sugestivas de LAD.....	29
Figura 7: Curva pressão x volume intracranianos.....	34
Figura 8: Reação à reposição de água.....	58
Figura 9: Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.....	74
Figura 10: Curva ROC para preditores de óbitos.....	87

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Desfecho funcional na alta hospitalar pelo GOS – pacientes sem hipernatremia, com hipernatremia leve e com hipernatremia grave.....	83
Gráfico 2: Sensibilidade vs. especificidade dos valores máximos de sódio sérico como preditor de óbito.....	88
Gráfico 3: Influência da hipernatremia leve e hipernatremia grave nos tempos de VM, tempo.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP.....	75
Tabela 2: Desfechos clínicos dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP.....	79
Tabela 03: Análise multivariada por regressão logística binária: preditores de hipernatremia.....	81
Tabela 4: Características clínicas e demográficas e desfechos - grupos sem hipernatremia, com hipernatremia leve e com hipernatremia grave.....	82
Tabela 05: Análise univariada: fatores preditivos para óbito.....	84
Tabela 6: Modelo 1 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores preditivos para óbito.....	86
Tabela 7: Modelo 2 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores preditivos para óbito.....	86
Tabela 8: Estatística C para preditores de óbito.....	87
Tabela 9: Análise univariada – fatores preditores de GOS desfavorável.....	88
Tabela 10: Modelo 1 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores de risco para GOS desfavorável.....	90
Tabela 11: Modelo 2 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores de risco para GOS desfavorável.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH: Hormônio antidiurético

APACHE II: do Inglês, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ATLS: do Inglês, *Advanced Trauma Life Support*

BTF: do Inglês, *Brain Trauma Foundation*

BH: Balanço hídrico

CDC: do Inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*

CI: do Inglês, *confidence interval*

CID: Código Internacional de Doenças

CO₂: Gás carbônico

DAE: Droga antiepilética

DHE: Distúrbio hidroeletrólítico

DI: Diabetes Insípido

DRS: Departamento Regional de Saúde

DVE: Derivação ventricular externa

ECG: Escala de Coma de Glasgow

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

FSC: Fluxo sanguíneo cerebral

GOS: do Inglês, *Glasgow Outcome Scale*

HSA: Hemorragia subaracnóidea

HR: do Inglês, *Hazard ratio*

IC: Intervalo de confiança

ICU: do Inglês, *Intensive care unit*

INR: Razão de normalidade internacional

IQ: intervalo interquartil

IRA: Insuficiência renal aguda

ISS: do Inglês, *Injury Severity Score*

LCR: Líquido cefalorraquidiano

M/F: masculino/feminino

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: do Inglês, *Odds ratio*

PaCO₂: Pressão arterial de gás carbônico

PAM: Pressão arterial média
PaO₂: Pressão arterial de oxigênio
PAV: Pneumonia associada à ventilação mecânica
PEEP: Pressão expiratória final positiva
PIC: Pressão intracraniana
PNA: Peptídeo natriurético atrial
PNC: Peptídeo natriurético cerebral
PN-c: Peptídeo natriurético tipo-C
PPC: Pressão de perfusão cerebral
RNM: Ressonância nuclear magnética
ROC: do Inglês, *Receiver operator characteristic*
RTS: do Inglês, *Revised Trauma Score*
SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SCPS: Síndrome cerebral perdedora de sal
SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo
SF: Soro fisiológico
SIADH: Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SOFA: do Inglês, *Sequential organ failure assessment score*
SSH: Solução salina hipertônica
TC: Tomografia computadorizada
TCE: Traumatismo cranioencefálico
UE: Unidade de Emergência
UE-HCFMRP: Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
UTI: UTI

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO	19
1.1.1 Definição e epidemiologia	19
1.1.2 Classificação	21
1.1.2.1 TCE leve	22
1.1.2.2 TCE moderado	23
1.1.2.3 TCE grave	23
1.1.3 Fisiopatologia	24
1.1.3.1 Lesão cerebral primária	24
1.1.3.1.1 Fraturas cranianas	26
1.1.3.1.2 Contusão cerebral	26
1.1.3.1.3 Hematoma Extradural Agudo (HEDA)	27
1.1.3.1.4 Hematoma subdural agudo (HSDA)	28
1.1.3.1.5 Lesão Axonal Difusa (LAD)	29
1.1.3.2 Lesão cerebral secundária	30
1.1.3.2.1 Alterações neuroquímicas	30
1.1.3.2.2 Processos neuroinflamatórios	31
1.1.3.2.3 Fenômenos eletrofisiológicos	32
1.1.3.2.4 Inchaço cerebral	32
1.1.3.2.5 Edema cerebral	32
1.1.3.2.6 Hipertensão intracraniana	33
1.1.3.2.7 Hipóxia e hipotensão arterial	34
1.1.3.2.8 Distúrbios hidroeletrolíticos	35
1.1.4 Diagnóstico e avaliação neurológica inicial	36
1.1.4.1 Exames radiológicos complementares	37
1.1.5 Manejo clínico do TCE grave	38
1.1.5.1 Vias aéreas e ventilação	39
1.1.5.2 Alvos de Pressão Arterial Sistêmica e Pressão de Perfusão Cerebral	40
1.1.5.3 Sedação e analgesia	41
1.1.5.4 Monitorização da Pressão Intracraniana	43

1.1.5.5	Manejo da Hipertensão Intracraniana	44
1.1.5.5.1	Medidas gerais	45
1.1.5.5.2	Drenagem liquórica	46
1.1.5.5.3	Hiperventilação	47
1.1.5.5.4	Terapia osmótica	47
1.1.5.5.5	Coma induzido por anestésicos	49
1.1.5.5.6	Craniectomia Descompressiva	50
1.1.5.5.7	Hipotermia	50
1.1.5.6	Profilaxia para crises convulsivas	51
1.1.5.7	Suporte nutricional	52
1.1.5.8	Profilaxia para trombose venosa profunda (TVP)	52
1.1.5.9	Controle glicêmico	53
1.1.5.10	Profilaxia de infecções	54
1.1.6	Avaliação dos desfechos clínicos após o TCE	54
1.2	METABOLISMO DO SÓDIO E DA ÁGUA	56
1.3	HIPERNATREMIA	59
2.	OBJETIVOS	67
2.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS	67
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	67
3.	METODOLOGIA	68
3.1	DESENHO DO ESTUDO	68
3.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	68
3.3	COLETA DE DADOS	69
3.4	DEFINIÇÃO DE HIPERNATREMIA	71
3.5	DESFECHOS AVALIADOS	71
3.6	OCORRÊNCIA DE MORTE ENCEFÁLICA	72
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	72
3.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	73
4.	RESULTADOS	74
4.1	CASUÍSTICA	74
4.2	DESFECHOS CLÍNICOS	79
4.3	FATORES DE RISCO PARA HIPERNATREMIA	80
4.4	HIPERNATREMIA LEVE E HIPERNATREMIA GRAVE	81
4.5	FATORES PREDITIVOS DE ÓBITO	83

4.6	FATORES DE RISCO DE PARA GOS DESFAVORÁVEL	88
4.7	INFLUÊNCIA DA HIPERNATREMIA NOS TEMPOS DE VM, DE INTERNAÇÃO NA UTI E DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR	90
5.	DISCUSSÃO	92
5.1	DADOS DEMOGRÁFICOS GERAIS	92
5.2	DADOS CLÍNICOS GERAIS	94
5.3	FATORES DE RISCO PARA HIPERNATREMIA	97
5.4	ASSOCIAÇÃO DA HIPERNATREMIA COM A MORTALIDADE	100
5.5	ASSOCIAÇÃO DA HIPERNATREMIA COM DESFECHO FUNCIONAL, TEMPO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA, TEMPO DE INTERNAÇÃO NA UTI E DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR	102
5.6	LIMITAÇÕES	103
5.7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
6.	CONCLUSÕES	105
	REFERENCIAS	106
	ANEXOS	118

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

1.1.1 Definição e epidemiologia

Apesar de ainda negligenciado, o trauma constitui importante problema de saúde pública mundial, sendo a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 44 anos de idade.⁽¹⁻⁵⁾ Segundo dados de 2014 da Organização Mundial de Saúde (OMS), os traumatismos são responsáveis por 9% de toda a mortalidade global (aproximadamente 1.7 vezes a mortalidade por HIV, tuberculose e malária juntas), e, para cada óbito, são estimadas dezenas de internações, centenas de admissões nas salas de urgências, milhares de consultas médicas, além de um incontável número de sobreviventes com incapacidades temporárias ou permanentes.⁽⁶⁾ A OMS também alerta que, até 2030, o número de mortes por traumatismos deve aumentar gradativamente, em especial nos países de baixa renda, com uma estimativa de que, naquele ano, a cada dez óbitos, um seja por traumatismos.⁽³⁾

Cerca de um terço das mortes por traumatismo ocorre devido ao traumatismo cranioencefálico (TCE), o qual é definido como “uma alteração na função encefálica manifestada como confusão, alteração do nível de consciência, convulsão, coma e/ou déficit neurológico focal motor ou sensitivo, resultantes de uma força contundente ou penetrante na cabeça”.^(5, 7-9) Além dos casos fatais, o TCE também representa uma importante causa de morbidade e incapacidade temporária e/ou permanente em adultos jovens, o que representa uma grande taxa de anos produtivos desperdiçados, aumentando ainda mais seu impacto econômico e social.⁽⁹⁻¹²⁾

A incidência do TCE (e consequentemente, sua morbimortalidade) vem aumentando ao longo dos anos em todo o mundo, como decorrência do aumento progressivo no número de acidentes de trânsito e da violência gerado pela urbanização crescente.^(9, 13) Dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) evidenciam que, entre 2007 e 2010, a taxa de admissões hospitalares nos Estados Unidos por TCE aumentou em 45%, de 566,7 para 823,7 por 100.000 habitantes.⁽¹⁴⁾ Estudos epidemiológicos mostram incidências variáveis em diversas regiões do globo: nos EUA, estima-se uma incidência de 200-540 por 100.000 habitantes/ano; na Europa, a taxa é de 235 por 100.000 habitantes/ano; na Austrália, é estimada uma incidência de 100-300/100.000 habitantes por ano.⁽¹⁵⁾ Um estudo feito na China, em 1982, revelou uma

incidência significativamente menor, quando comparado aos outros países: 56 por 100.000, provavelmente por ser um estudo mais antigo e por existir naquele país uma menor taxa de acidentes de trânsito e atos de violência.⁽¹⁶⁾

Em relação à mortalidade, as taxas encontradas variam bastante, refletindo o nível socioeconômico da região estudada. Em um estudo epidemiológico francês de 1996, por exemplo, a mortalidade por TCE foi de apenas 5,2 mortes/ 100.000 habitantes/ano; já em um estudo realizado na Ásia em 1992, a mortalidade encontrada foi de 38 mortes/ 100.000 habitantes/ano.⁽¹⁷⁾ Também são altas as taxas de morbidade associadas ao TCE. Estima-se que, nos Estados Unidos, aproximadamente, por ano, 80 a 90 mil pacientes adquirem algum tipo de sequela permanente devido ao trauma craniano.⁽¹⁸⁾

Na quase totalidade das casuísticas sobre TCE, a população mais atingida é composta por homens, com idades entre 1 e 45 anos.^(2, 7, 19-23) Os indivíduos do sexo masculino e jovens são, em geral, mais sujeitos a situações de risco para trauma craniano, como o uso de veículos motorizados, muitas vezes com imprudência, além de casos de violência e profissões que envolvem atividades de maior risco, como construção civil.^(20, 23) Este contexto faz do TCE uma condição de grande impacto econômico, tanto para os serviços de saúde como para sociedade em geral, pois o paciente deixa de ser um membro produtivo para ser um usuário crônico dos serviços de saúde.⁽⁵⁾ Além dos custos diretos com a internação, medicamentos, materiais necessários para os cuidados domiciliares, transporte do paciente, entre outros, há também os custos indiretos causados pelos gastos com seguros de saúde, danos patrimoniais, encargos trabalhistas, e salários perdidos por dias não trabalhados pelo paciente e por seus familiares, dias estes que podem se prolongar por meses caso haja sequelas.^(1, 3, 5, 19, 24)

Por não ser uma doença de notificação compulsória, há poucos estudos sobre dados epidemiológicos do TCE no Brasil. Segundo Matamoros⁽²⁵⁾, é difícil a obtenção de dados concretos dos TCEs devido à falta de homogeneidade na classificação, impossibilidade de computar as mortes por traumatismo antes da chegada ao hospital e ausência de registros prospectivos populacionais. De acordo com o DataSUS, no estado de São Paulo, no período entre janeiro de 2005 e setembro de 2006 foram realizadas 48.872 internações por TCE, sendo 21.541 apenas na grande São Paulo, com uma taxa de mortalidade no período de 9,63%, totalizando 4.708 óbitos.⁽²⁶⁾ Em 2012, a estimativa, pelo DataSUS, foi de que, em todo o país, meio milhão de pessoas foram hospitalizadas devido a traumatismos cranianos; destas, 75 a 100 mil pessoas morreram no decorrer de horas, enquanto outras 70 a 90 mil desenvolveram perda irreversível de alguma função neurológica.⁽²⁷⁾ Também naquele ano, foi estimado um custo médio por gastos diretos por internação de R\$1080 por paciente com TCE, não sendo

contabilizados os custos com medicamentos, equipamentos usados nos cuidados no domicílio após a alta e perdas referentes aos dias não trabalhados pelo paciente e/ou por seu cuidador.⁽²⁷⁾

Uma revisão publicada em 2017 por Magalhães e colaboradores⁽²⁰⁾ avaliou as publicações nacionais sobre TCE nos períodos de 2001 a 2007 e de 2008 a 2012 e constatou que, entre esses períodos, o número de admissões em pronto-atendimentos aumentou de 68200 para 125.500/ano; as internações hospitalares subiram de 37 para 65,7/100.000 habitantes/ano; e houve um aumento de quase 50% na mortalidade (de 4,5 para 6,7/100.000 habitantes/ ano). Estes aumentos foram explicados pelos autores pelo maior acesso à assistência pré-hospitalar (o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência – SAMU – instituído no Brasil em 2005), maior número de centros de trauma e maior notificação.⁽²⁰⁾ Em relação aos dados demográficos, em ambos os períodos, os homens foram a maioria dos acometidos (média de 80,5% nos estudos analisados) e as causas mais frequentes foram os acidentes de trânsito, com ênfase para os acidentes motociclísticos e as quedas.⁽²⁰⁾

Desde sua criação, em 1978, a Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (UE-HCFMRP) é a referência terciária em atendimentos de trauma do DRS-13 (Departamento Regional de Saúde) do Estado de São Paulo, englobando as microrregiões de Ribeirão Preto, Sertãozinho, Jaboticabal e Batatais, abrangendo um total de 26 municípios.^(28, 29) Segundo o Núcleo de Vigilância Epidemiológica da instituição, anualmente, mais de 1.000 pacientes são atendidos no hospital por TCE, dos quais 15 a 30% são traumas moderados e graves.⁽³⁰⁾ Assim como acontece em outros centros do mundo, na UE-HCFMRP a mortalidade hospitalar por TCE tem apresentado declínio nos últimos anos (de 11,12% em 2014 para 6,55% em 2016), entretanto, no grupo de maior gravidade (*Injury Severity Score* – ISS > 24), a mortalidade ascendeu entre 2014 a 2016 (47,83% em 2014; 50,79% em 2015 e 67,74% em 2016), fato alarmante que incita a urgente busca por melhorias no atendimento a este grupo de pacientes.^(30, 31)

1.1.2 Classificação

O trauma craniano pode ser classificado de acordo com vários critérios, como causa, mecanismo, gravidade e consequência (estrutural ou funcional).⁽³²⁾ As causas de TCE mais frequentes são acidentes de trânsito, quedas (de um nível mais elevado ou da própria altura), violência e eventos relacionados a esportes, sendo que a prevalência de uma em relação à outra varia de acordo com a faixa etária e a região geográfica estudada.^(1, 8) Já em relação ao

mecanismo, o TCE é classificado em fechado (ou contuso) ou em penetrante.^(4, 8)

Em relação à gravidade, a classificação mais usual é baseada na Escala de Coma de Glasgow (ECG; ANEXO A), obtida com as melhores respostas manifestas pelo paciente na admissão, após a fase inicial de ressuscitação.^(5, 33, 34) A ECG foi elaborada pelos pesquisadores escoceses Teasdale e Jennete em 1974, com o objetivo de criar um sistema padronizado, de fácil execução e replicação, e que permitisse a avaliação rápida de alterações neurológicas e sua comunicação entre médicos e enfermeiros.⁽³⁵⁾ Os autores propuseram a avaliação do nível de consciência baseada em três respostas comportamentais ao comando verbal e à dor, analisadas de forma independente: abertura ocular, resposta motora e resposta verbal.⁽³⁵⁾ Apesar de suas limitações (pode ser mascarado por sedação, intoxicação e/ou paralisias), a ECG continua sendo a principal ferramenta de categorização dos pacientes traumatizados (e clínicos) em relação ao nível de consciência.^(24, 33) O TCE é considerado leve quando o paciente obtém uma pontuação de 13 a 15 na escala; pontuações de 9 a 13 caracterizam o TCE moderado e, se menor ou igual a 8, o trauma é classificado como grave.^(10, 32, 36)

1.1.2.1 TCE leve

São os mais frequentes, representando cerca de 80% de todos os TCEs.^(1, 33) Apesar de sua baixa gravidade, em até 3% dos casos o paciente pode evoluir com lesão neurológica crítica. O risco para tal complicação irá depender da apresentação clínica do paciente e do mecanismo de trauma e irá determinar o tempo de observação hospitalar e a necessidade de exames de neuroimagem.⁽³³⁾

Os casos em que os sintomas são ausentes ou mínimos (cefaleia não progressiva e tontura leve), com exame físico e neurológico normais ou apenas com hematomas subgaleais e/ou pequenas lacerações no couro cabeludo, são considerados de baixo risco para lesão neurológica grave.⁽³⁷⁾

São considerados fatores de médio risco o envolvimento em acidentes de trânsito com vítimas fatais, histórias clínicas não-confiáveis (suspeita de espancamento de crianças ou idosos, por exemplo), intoxicação por álcool ou drogas ilícitas, presença de equimoses orbitopalpebrais, lesões mais extensas no couro cabeludo, presença de síncope pós-traumática (síndrome vasovagal) ou relato de cefaleia progressiva, náuseas e vômitos, perda transitória do nível de consciência ou desorientação temporoespacial.^(33, 37, 38)

Já os fatores de alto risco para complicações neurológicas são os casos de crianças

vítimas de espancamento, idosos (> 65anos), gestantes, portadores de coagulopatias, presença de fistula líquórica (rino ou otoliquorria) ou de petéquias sugestivas de síndrome de embolia gordurosa, alteração neurológica inicial ou com piora progressiva, meningismo, traumas penetrantes, presença de déficits motores em membros superiores, déficit de acuidade visual, presença de lesão traumática cérvico-craniana e estado convulsivo.^(33, 37, 38)

Após o TCE leve, especialmente em casos de traumas de repetição, como ocorre em algumas atividades esportivas, o paciente pode evoluir com uma síndrome pós-concussiva caracterizada por cefaleia, tontura, ansiedade, dificuldade de concentração, insônia e depressão, podendo, em alguns casos, persistir por dias e até meses após o evento.⁽⁵⁾

1.1.2.2 TCE moderado

Compreendem 10% de todos os casos de TCE. A apresentação clínica é variável, podendo ocorrer rebaixamento do nível de consciência, confusão, desorientação no tempo e espaço, convulsões pós-traumáticas breves e até déficits neurológicos focais.^(33, 39) Estes pacientes necessitam de tomografia de crânio na admissão hospitalar e, caso esta esteja alterada ou ainda nos casos de manutenção ou piora dos sinais e sintomas iniciais, podem ser necessárias tomografias seriadas e internação em leito monitorizado.⁽³³⁾ A vigilância rigorosa a sinais de piora neurológica e a rápida intervenção neurocirúrgica, quando indicada, são cruciais para o bom desfecho clínico desses pacientes.⁽³⁹⁾

1.1.2.3 TCE grave

Apesar de representarem apenas 10% ou menos de todos os casos de traumas cranianos admitidos nos pronto-atendimentos, são os maiores responsáveis pelas hospitalizações e pelos piores prognósticos, com índices de mortalidade que chegam a 60%.^(1, 39) Algumas características clínicas observadas já na admissão são comumente associadas a piores desfechos como a responsividade das pupilas, a idade do paciente, a existência de comorbidades e a presença de outros traumas associados.⁽³⁹⁾

Devido ao nível de consciência rebaixado e consequente incapacidade de proteção de vias aéreas, medidas de suporte avançado de vida, como obtenção de via aérea avançada, são obrigatórias nesses pacientes.⁽³³⁾ A busca por outras lesões e traumas associados é igualmente

mandatória, visto que o paciente é incapaz de referi-los.⁽³³⁾ Hipóxia e hipotensão são comuns e devem ser prontamente combatidos, pois estão relacionadas a maior mortalidade nesse grupo de pacientes.⁽³³⁾

Hipertensão intracraniana (HIC) é frequente em pacientes com trauma craniano grave, ocorrendo em mais da metade dos casos com tomografia de crânio de admissão alterada e sendo responsável por grande parte dos óbitos.⁽⁴⁰⁾ Pacientes com tomografia de crânio de entrada normal, mas com idade superior a 40 anos, presença de posturas reflexas (descerebração, decorticação) ou pressão arterial sistólica de admissão < 90 mmHg também possuem chances aumentadas de evoluírem para HIC.⁽¹⁰⁾ Assim, nestas situações, são imperativas a internação em unidades de terapia intensiva e a monitorização invasiva da pressão intracraniana (PIC), visando o diagnóstico e o manejo precoce dessa complicação.^(10, 40)

1.1.3 Fisiopatologia

Existem dois estágios de lesão cerebral descritos na fisiopatologia do TCE: as lesões primárias e as lesões secundárias. A lesão primária é o dano físico ao parênquima (tecidos e vasos) que ocorre durante a ocorrência do trauma, resultando em cisalhamento e compressão do tecido cerebral adjacente, podendo ser focal ou difusa. Há dois possíveis mecanismos de lesão nesta fase: o impacto direto (por trauma contuso, queda ou ferimento penetrante) e as lesões de impulso, causadas por forças de aceleração e desaceleração.^(41,42)

A lesão secundária é aquela que acontece segundos, minutos, horas e até dias após o evento traumático, em resposta à injúria inicial ou a suas complicações.^(12, 42) É um complexo processo, com causas tanto intracranianas quanto sistêmicas.⁽⁴¹⁾ Entre as causas intracranianas, estão o edema cerebral, o inchaço cerebral, a hipertensão intracraniana, o vasoespasmo, as infecções locais e as convulsões. Já hipotensão, hipoxemia, hipertermia e distúrbios hidroeletrólíticos (DHE) estão entre as causas sistêmicas, as quais possuem como denominador comum uma isquemia generalizada por desequilíbrio na equação oferta-consumo de oxigênio no tecido cerebral.^(12, 32) Por se instalar no momento do trauma, não há como reduzir os danos causados pela lesão primária; entretanto, é possível tratar e até prevenir as lesões secundárias, o que comprovadamente melhora a morbimortalidade e desfechos.⁽¹⁰⁾

1.1.3.1 Lesão cerebral primária

A lesão primária no TCE ocorre no momento do trauma e resulta da ação das forças mecânicas externas, como consequência de impacto direto, aceleração ou desaceleração rápida, impacto de objeto penetrante ou ainda efeito de ondas de explosão, aplicadas sobre a cabeça, causando fraturas cranianas, ruptura de meninges, hematomas, deformação e destruição do tecido encefálico e ainda lesões por contragolpe em áreas cerebrais opostas à região atingida.^(24, 43-45)

Nos traumas penetrantes, existe o contato direto do corpo estranho, o qual pode invadir o encéfalo, rompendo as estruturas neuronais, vasculares e de sustentação; além disso, em caso de projéteis de alta velocidade, um vácuo é criado pelo seu rastro, gerando cavitações no tecido cerebral e injúria local decorrente da energia térmica dissipada no tecido encefálico.⁽⁵⁾ Por outro lado, nos traumas fechados, as lesões primárias irão depender da biomecânica do trauma (forças de impacto ou de impulso). Quando o mecanismo é o impacto, uma quantidade de energia é aplicada diretamente sobre o crânio, havendo força de compressão, gerando lesões que vão desde escoriações até afundamento do crânio e perda de massa encefálica.^(8, 43) Já as lesões por impulso são provocadas por forças de aceleração e desaceleração e forças rotacionais, que agem promovendo um descompasso entre os movimentos do encéfalo e da caixa craniana (pois ambos possuem densidades diferentes), levando ao cisalhamento das estruturas neurovasculares, laceração do parênquima encefálico e ao choque do tecido cerebral contra a tábua óssea tanto em planos paralelos ao da força aplicada como no plano oposto, o que culmina em lesões difusas e focais de golpe e contragolpe.^(5, 43, 46)

Sob a perspectiva histopatológica, o estiramento das membranas celulares provocado pela lesão inicial causa uma desregulação do movimento iônico, com influxo de íons Na^+ e Ca^{2+} e saída de K^+ . O aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular irá promover uma série de processos patológicos que incluem a ativação de proteases, liberação de neurotransmissores, como glutamato e aspartato, e disfunção mitocondrial com extravasamento de radicais livres, processos estes responsáveis por deflagra a cascata de lesões secundárias.^(45, 46) Além disso, a injúria primária também leva à perda da autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico e de seu metabolismo, com a ocorrência de glicólise anaeróbica e acúmulo de ácido láctico, o qual, por sua vez, gera aumento da permeabilidade das membranas celulares e depleção do estoque de adenosina trifosfato (ATP), acarretando a falha das bombas iônicas dependentes deste nucleotídeo.^(4, 33, 47)

Já pela perspectiva tecidual, as lesões primárias do TCE podem ser focais (fraturas, hematomas e contusões) ou difusas (concussões e lesões axonais difusas), as quais podem coexistir ou apresentar-se de forma isolada.^(33, 39, 46) As características das principais lesões

primárias serão detalhadas a seguir:

1.1.3.1.1 Fraturas cranianas

São lesões decorrentes em geral de traumas de baixa energia cinética em que ocorre o contato da cabeça contra uma estrutura maciça externa, podendo ser lineares (em razão da deformação da abóbada craniana) ou associadas a afundamento local (quando o impacto é mais pontual).⁽⁴⁶⁾ Podem acometer tanto a calota óssea, como a base do crânio, como também os ossos da face.⁽³³⁾ Quando há abertura da dura-máter, existe risco para a ocorrência de meningite, fístula liquórica e abscesso cerebral.⁽⁴⁶⁾ As figuras 1 e 2 representam fraturas cranianas lineares e com afundamento, respectivamente.

Figura 1: Fratura craniana linear à esquerda, associada à disjunção da sutura temporo-mandibular.

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

Figura 2: Fratura craniana parietal esquerda, com afundamento, associada à hematoma subgaleal.

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

1.1.3.1.2 Contusão cerebral

São as lesões traumáticas mais comuns, sendo presentes em traumas de média a grande intensidade.^(24, 33) Assim como as fraturas, são também causadas por forças de impacto direto, sendo caracterizadas pela formação de áreas hemorrágicas ao redor de pequenos vasos e tecido cerebral necrótico.⁽⁴⁶⁾ As contusões podem ser precoces ou tardias, nem sempre visíveis nos exames de imagem iniciais, por isso exames seriados podem ser necessários, de acordo com a avaliação neurológica do paciente.⁽³³⁾

Mais frequentemente, as contusões cerebrais acometem os lobos frontal e temporal e

podem provocar sinais neurológicos focais relacionados a suas localizações; quando extensas, podem inclusive gerar efeito de massa sobre estruturas adjacentes.^(43, 46) A figura 3 representa uma contusão cerebral traumática frontal.

Figura 3: Contusão frontal à esquerda, associada à hematoma subdural e edema cerebral local

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

1.1.3.1.3 Hematoma Extradural Agudo (HEDA)

Os hematomas extradurais agudos ocorrem em apenas 1% dos traumatismos cranianos e em cerca de 90% dos casos estão associados a fraturas.^(33, 39, 46) Sua formação é resultado de forças diretas de baixa energia cinética, com rompimento das artérias localizadas no espaço epidural, formando uma coleção sanguínea entre a tábua interna do crânio e a dura-máter.^(43, 46) Quando a artéria acometida é a artéria meníngea média, a sua evolução pode ser rápida, com consequente deslocamento de estruturas intracranianas e elevação da PIC.^(39, 43)

Apesar de comumente associados a um rebaixamento do nível de consciência após um período aparentemente assintomático (quadro conhecido como “intervalo lúcido”), esta clínica ocorre apenas em 30% dos casos.⁽³⁹⁾ Tomograficamente, são caracterizados por uma imagem de lente biconvexa hiperdensa, com bordas finais, como pode ser visto na figura 4.^(39, 43)

Figura 4: Hematoma extradural frontoparietal direito.

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

1.1.3.1.4 Hematoma subdural agudo (HSDA)

Decorrem de forças de impulso, de grande energia cinética, com aceleração e desaceleração, as quais provocam rompimento de veias corticais localizadas entre a dura-máter e a membrana aracnoide.^(33, 39, 43, 46) A existência de sangue no espaço subdural, em contato direto com o córtex, em progressão, promove uma série de reações bioquímicas e inflamatórias, levando a lesões secundárias na região, o que torna esta lesão mais grave que o hematoma extradural.^(43, 46)

Estima-se que os hematomas subdurais ocorram em 30% dos traumatismos cranianos e, nos casos cirúrgicos, sua mortalidade chega a 60%.^(33, 39) São bastante frequentes em idosos, após quedas da própria altura, sendo que nesta população a morbimortalidade é maior.⁽³⁹⁾

Como a membrana aracnoide não possui densidade suficiente para deformar o córtex cerebral subjacente, este hematoma não se projeta sobre o córtex como o extradural, assim, radiologicamente, o HSDA é visualizado como uma imagem que abraça a convexidade do cérebro, em forma de crescente ou “lua minguante” (figura 5).^(39, 43)

Figura 5: Hematoma subdural temporoparietal esquerdo, com edema cerebral associado, em paciente com craniotomia prévia por oligoastrocitoma

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

1.1.3.1.5 Lesão Axonal Difusa (LAD)

São lesões traumáticas encefálicas difusas, também causadas por forças de impulso, as quais acarretam o estiramento e ruptura axonais, com edema local subsequente.^(24, 46) Clinicamente, manifestam-se com perda da consciência por um período superior a seis horas não explicada por distúrbios metabólicos ou outras lesões traumáticas, configurando um desfecho neurológico reservado, na maioria das vezes.⁽⁴⁶⁾ A tomografia de crânio em geral é normal, ou, em casos mais graves, pode mostrar pequenos focos de sangramento petequial próximos aos núcleos da base, no tronco e/ou na região parassagital – representada na figura 6.⁽⁴⁶⁾ O exame complementar padrão-ouro para diagnóstico é a ressonância nuclear magnética, a qual evidencia lesões hiperdensas na substância branca, em sequências ponderadas em T2-FLAIR⁽⁴⁸⁾.

Figura 6: Petéquias na substância branca em tálamo e mesencéfalo, sugestivas de LAD.

Fonte: HCFMRP (dados coletados)

1.1.3.2 Lesão cerebral secundária

São consideradas lesões secundárias no TCE toda lesão que surge após o trauma inicial, causada por mecanismos tanto encefálicos como sistêmicos.^(5, 24, 39) Começam rapidamente após a lesão traumática inicial e podem persistir por longos períodos, culminando com morte neuronal e glial.⁽⁵⁾ A intensidade e o tipo de lesão cerebral secundária são considerados o principal determinante do desfecho neurológico final do paciente com TCE.⁽⁵⁾

Dentre as causas encefálicas de lesão secundária há alterações neuroquímicas, como as injúrias mediadas por cálcio, excitotoxicidade por ação de neurotransmissores e estresse oxidativo pela atuação dos radicais livres; processos neuroinflamatórios, fenômenos eletrofisiológicos, edema cerebral e hipertensão intracraniana.^(24, 39) Já entre as lesões sistêmicas, destacam-se a hipotensão, hipóxia, hipo e hiperglicemia, hipercapnia, infecções, anemia e DHE.^(5, 8, 46) Os principais mecanismos formadores de lesões secundárias serão detalhados a seguir:

1.1.3.2.1 Alterações neuroquímicas

Os distúrbios neuroquímicos que ocorrem após um trauma intracraniano e que são responsáveis por morte celular e consequente isquemia secundária possuem como gatilho inicial a acidose láctica causada pela lesão primária.^(4, 46) Na injúria inicial, o dano ao tecido cerebral, juntamente com a redução da oferta de oxigênio e glicose comumente presentes, resulta em metabolismo anaeróbico, com a consequente produção de ácido láctico.^(46, 49) O excesso de ácido láctico, por sua vez, acarreta na saída de íons potássio das células, com o consequente influxo de íons sódio e cálcio para o meio intracelular, o que provoca a ativação de enzimas peroxidases lipídicas, proteases e fosfolipases, as quais, entre outros efeitos, levam à morte celular.^(4, 44, 45, 50)

Outra irregularidade bioquímica que contribui para a isquemia cerebral secundária é a liberação de neurotransmissores, em especial o glutamato e os aspartato, em um processo conhecido como excitotoxicidade.^(4, 24, 44, 50) A deformação mecânica dos axônios causada pelo trauma e a despolarização anóxica secundária à falha da bomba de sódio e potássio por deficiência de ATP promovem a ruptura das vesículas sinápticas que armazenam estes neurotransmissores excitatórios. Uma vez liberados, esses neurotransmissores estimulam

eletricamente mais neurônios, que já estarão mais facilmente despolarizáveis devido à redução do potencial de ação por efeito do ambiente anóxico, levando a um processo deletério que se auto alimenta.^(46, 50) O glutamato liberado também se liga a receptores acoplados a canais iônicos de sódio e cálcio da membrana celular, promovendo ainda mais a entrada destes íons e a morte celular, além de favorecer o aumento a permeabilidade da membrana plasmática, resultando em edema celular e aumento da PIC.⁽⁴⁶⁾

Um terceiro mecanismo de alteração neuroquímica é o estresse oxidativo, em decorrência da ação de radicais livres nos tecidos.^(24, 45) Os radicais livres são liberados por diversas fontes na lesão neuronal aguda: recaptção insuficiente por disfunção mitocondrial; degradação da oxi-hemoglobina em meta-hemoglobina; oxidação de catecolaminas presentes em excesso no tecido isquêmico; peroxidase dos neutrófilos acumulados pela inflamação secundária; metabolismo do óxido nítrico; e também pela ação dos neurotransmissores e pelo acúmulo de cálcio intracelular, os quais levam à ativação de fosfolipases e consequente liberação de ácido aracdônico, que é precursor de prostaglandinas, em um processo que consome oxigênio e produz superóxido (O^-), tóxico ao tecido.^(45, 46, 49, 50) Os radicais livres lesionam as membranas celulares por inibição da ação da bomba de Na^+ e K^+ , oxidação da dupla camada lipídica e hidrólise das fosfolipases, o que acarreta edema citotóxico (membranas neuronais) e edema vasogênico (barreira hematoencefálica).^(45, 46, 49, 50)

1.1.3.2.2 Processos neuroinflamatórios

A resposta inflamatória no TCE ocorre após vários traumas leves repetidos ou após apenas um episódio de trauma moderado ou grave, e pode persistir por meses a anos.⁽⁴⁵⁾ O trauma provoca a liberação de citocinas pelos neurônios, micróglia e astrócitos, algumas anti-inflamatórias (neurotrofinas, interleucina-4, interleucina-13, prostaglandinas) e outras pró-inflamatórias (interleucina- 1β , fator de necrose tumoral- α e interferon- γ), principalmente ao redor das contusões e microhemorragias.^(4, 24, 45) A resposta inflamatória é máxima em poucos dias, porém seu início ocorre horas após o TCE.⁽²⁴⁾

Os efeitos da atividade das citocinas pró-inflamatórias no tecido lesionado são diversos: lesão da membrana celular, promovendo o edema citotóxico; lesão da barreira hematoencefálica, agravando o edema vasogênico; ativação da morte celular mediada por complemento e formação de cicatrizes gliais, que constituem uma barreira química e física que inibe a regeneração axonal.^(4, 24, 44, 45)

1.1.3.2.3 Fenômenos eletrofisiológicos

Após o trauma crânioencefálico, uma série de mudanças eletrofisiológicas como convulsões e descargas epileptiformes podem se iniciar, em decorrência da perda ou interrupção de circuitos cerebrais e alterações nas estruturas sobreviventes, resultando em desequilíbrios metabólicos deletérios adicionais, com o aumento do consumo de oxigênio e glicose além de danos diretos ao tecido encefálico.^(8, 51, 52)

Outro acontecimento bem documentado após o TCE é a ocorrência espontânea de ondas eletroquímicas de despolarização que se propagam pela substância cinzenta no córtex lesionado (evento conhecido como Depressão Alastrante Cortical ou Depressão Alastrante de Leão⁽⁵³⁾), causando alterações nos fluxos iônicos, alterações metabólicas, mudanças no fluxo vascular e déficits funcionais no tecido afetado.^(8, 53, 54)

A prevenção de tais fenômenos com o uso de fármacos anticonvulsivantes bem como sua monitorização com exames de eletroencefalograma e potencial evocado são fundamentais para o melhor desfecho neurológico após o trauma crânio, particularmente nos traumas graves.^(8, 51, 52)

1.1.3.2.4 Inchaço cerebral

Em traumatismos cranianos graves, é comum a queda da oferta de oxigênio e glicose e da pressão de perfusão cerebral (PPC) nas áreas encefálicas lesionadas. Diante destas reduções, ocorre uma resposta compensatória de abertura das arteríolas pré-capilares, gerando vasodilatação com o intuito de aumentar o fluxo sanguíneo encefálico na região atingida.⁽⁴⁹⁾ Esta vasodilatação é benéfica até certo ponto, porém, se persistida, resulta em aumento do volume sanguíneo encefálico, por falência da autorregulação encefálica, e consequente aumento da PIC, com redução ainda maior da PPC (resultante da diferença entre a pressão arterial média e a PIC). Este aumento do volume sanguíneo cerebral é chamado de inchaço cerebral e constitui um importante fator de lesão secundária no TCE.^(39, 49)

1.1.3.2.5 Edema cerebral

Diferentemente do inchaço, o edema cerebral se refere ao acúmulo de água nos espaços intersticial e intracelular e pode ocorrer em qualquer momento após o trauma.^(39, 49) Existem dois tipos principais de edema no TCE: citotóxico e vasogênico.⁽⁴⁶⁾

O edema citotóxico deve-se ao acúmulo de água intracelular como resultado da falha das bombas iônicas das membranas celulares e do aumento da sua permeabilidade, em decorrência das alterações neuroquímicas já mencionadas e devido à falta de ATP secundária à isquemia e hipóxia. Ocorre principalmente nos astrócitos e células gliais e é frequentemente encontrado ao redor de contusões cerebrais ou na lesão vascular.^(39, 46, 55)

Já o edema vasogênico ocorre por desarranjo das junções endoteliais da barreira hematoencefálica e aumento de sua permeabilidade, permitindo a passagem de substâncias osmoticamente ativas como sódio, fatores derivados do plasma, eritrócitos e células imunes para o espaço extracelular.^(39, 44, 46, 55) O edema é agravado em uma fase mais tardia do trauma (três a cinco dias após) pela presença de fatores pró-permeabilidade secretados por células adjacentes.⁽⁵⁵⁾ Hipertensão arterial sistêmica e hipertermia também exacerbam o edema.⁽⁴⁶⁾

1.1.3.2.6 Hipertensão intracraniana

A PIC é definida como a pressão exercida pelo conteúdo da caixa craniana (encéfalo, líquido e sangue) sobre sua superfície interna.^(56, 57) O valor da PIC varia com a idade, com a postura e com algumas condições clínicas, sendo que para adultos saudáveis considera-se a PIC normal entre 7 a 15 mmHg.^(58, 59) A hipertensão intracraniana ocorre quando os valores da PIC se elevam acima de 20 mmHg por mais de 5 a 10 minutos.^(10, 58)

Monroe e Kellie, em 1820, determinaram que, sendo a caixa craniana um compartimento inextensível, o seu volume deve permanecer constante para que a PIC se mantenha constante.^(56, 57) Quando um novo volume é adicionado (hematomas, contusão, edema e/ou inchaço), há inicialmente deslocamento compensatório de líquido e sangue para fora do compartimento craniano, de forma a manter a PIC constante; este mecanismo, no entanto, é limitado e, caso o volume adicional ultrapasse o volume de líquido e sangue deslocado, haverá hipertensão intracraniana.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ Existe uma relação diretamente exponencial entre o volume e a pressão intracranianos: na fase inicial, quando os mecanismos compensatórios estão presentes, a PIC aumenta lentamente com o aumento do volume; em uma fase mais avançada, no entanto, pequenos aumentos de volume provocam grandes aumentos de pressão, como pode ser visto na figura 7. Estima-se que no estágio descompensado, um acréscimo de 1mL no volume sanguíneo

pode elevar a PIC em 7 a 8 mmHg.⁽⁵⁸⁾

Figura 7: Curva pressão x volume intracranianos. (LCR: líquido céfalo-raquidiano).

Adaptado de Godoy, 2017.⁽⁵⁸⁾

Nas primeiras horas após o trauma, a expansão dos hematomas é o principal determinante do aumento da PIC; posteriormente, outros mecanismos passam a ser mais importantes, como o edema e inchaço cerebrais, a perda da autorregulação cerebral, as isquemias e a expansão das contusões.⁽⁵⁹⁾

Os efeitos da hipertensão intracraniana e seu papel na lesão secundária no traumatismo craniano ocorrem tanto por compressão mecânica direta como por efeitos vasculares.^(57, 59) A compressão direta provoca distorção do tecido cerebral, desvio da linha média e deslocamento do tecido cerebral na direção medial ou caudal, formando as hérnias encefálicas internas.⁽⁵⁹⁾ As hérnias encefálicas podem comprimir o tronco encefálico, o que as torna uma emergência médica pelo risco de lesões irreversíveis e fatais. Já os efeitos vasculares se devem pela redução da PPC e consequente queda do fluxo sanguíneo cerebral, com diminuição da oxigenação tecidual e edema citotóxico, o que leva a um aumento ainda maior da PIC, criando um ciclo vicioso.^(59, 60)

1.1.3.2.7 Hipóxia e hipotensão arterial

São as desordens sistêmicas mais expressivas de lesão secundária no TCE, contribuindo significativamente com o aumento da morbimortalidade.^(5, 8, 39, 40, 46) O período mais crítico para a ocorrência de hipóxia e hipotensão é imediatamente após o trauma, pela dificuldade de manter a permeabilidade das vias aéreas, trauma pulmonar, choque, hemorragias e hipovolemia.^(8, 46)

A redução da oferta de oxigênio favorece o metabolismo anaeróbico cerebral, aumentando ainda mais a acidose e a liberação de radicais livres e neurotransmissores excitatórios, além de reduzir o funcionamento das bombas iônicas dependentes de ATP, levando à isquemia tecidual.⁽⁴⁶⁾ Vários estudos sobre prognóstico em TCE têm demonstrado que pacientes que têm hipoxemia documentada na fase aguda ($PO_2 < 60 \text{ mmHg}$ ou $SO_2 < 90\%$) possuem até duas vezes mais chances de óbito e também um pior desfecho funcional.^(39, 61-63)

A hipotensão, por sua vez, causa queda da PPC, resultando em queda do fluxo sanguíneo cerebral e risco de isquemia; além disso, quando a autorregulação cerebral ainda está preservada, a queda da pressão arterial leva a uma vasodilatação cerebral, na tentativa de manter o fluxo sanguíneo cerebral constante, o que provoca, secundariamente, aumento do volume sanguíneo e hipertensão intracraniana.^(10, 39, 46) Estima-se que até 35% dos pacientes com TCE grave apresentem pelo menos um episódio de hipotensão em algum momento de sua evolução clínica, sendo que um episódio isolado documentado de pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg duplica a mortalidade, com um aumento significativo do risco em caso de múltiplos eventos.^(39, 63-65)

1.1.3.2.8 Distúrbios hidroeletrólíticos

As alterações nas concentrações eletrolíticas são comuns após o trauma craniano e estão diretamente relacionadas a piores desfechos por estarem associadas ao aumento do edema cerebral, risco de desidratação celular, distúrbios na condução dos potenciais de ação, risco de arritmias cardíacas, entre outros.^(66, 67)

Dentre os DHE, as disnatremias merecem especial atenção, por sua alta frequência (em decorrência de lesões diretas no eixo hipotálamo-hipófise e por consequência das terapias adotadas) e também por ser o sódio o mais importante soluto osmoticamente ativo.^(31, 67, 68) A hiponatremia ocorre no TCE, na maioria das vezes, pelo excesso de infusão de líquidos hipotônicos ou secundariamente à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e/ou à síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS).⁽⁶⁹⁾ Já a hipernatremia pode estar presente, entre outras causas, em decorrência de desidratação, por acometimento do eixo hipotálamo-hipófise causando Diabetes Insípido (DI) central e também devido ao uso de diuréticos osmóticos e soluções salinas hipertônicas.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

1.1.4 Diagnóstico e avaliação neurológica inicial

O diagnóstico de TCE é feito a partir da história clínica, que pode ser definitiva ou apenas sugestiva, juntamente com os sintomas e sinais apresentados pelo paciente e as imagens dos exames complementares. Na prática clínica, a avaliação neurológica, o diagnóstico e o tratamento do TCE são feitos simultaneamente, visando a prevenção mais rápida e eficaz das lesões secundárias.⁽⁶³⁾

Na cena do trauma, é fundamental que o atendimento seja feito seguindo-se as normas do *Advanced Trauma Life Support* (ATLS), com estabilização inicial da via aérea, ventilação e avaliação da circulação.⁽³⁾ A avaliação neurológica inicial deve contemplar a pontuação da ECG (realizada antes e após a ressuscitação clínica e na ausência de efeito de sedativos) e o exame clínico das pupilas.^(8, 12, 63, 73) O uso universal da ECG como ferramenta padrão no exame do nível de consciência no trauma se deve ao fato de ser uma escala de fácil e rápida execução, boa reprodutibilidade, pela possibilidade de avaliação de déficits focais motores, pela viabilidade de classificação do TCE quando à gravidade e pelo seu poder prognóstico.^(33, 63, 73)

Ainda na avaliação inicial, após o exame do nível de consciência, é essencial a avaliação do tamanho, reatividade e simetria das pupilas.^(8, 44, 63, 74) As alterações pupilares são úteis não só para determinar a presença de herniação encefálica e compressão do tronco encefálico, os quais são emergências neurológicas e requerem intervenções imediatas, mas também por evidenciarem a possibilidade de outros traumas, incluindo lesão vascular contusa (síndrome de Horner), trauma direto no globo ou lesão do terceiro par craniano (em oposição à compressão causada por herniação encefálica).^(44, 63, 74) As pupilas são consideradas assimétricas quando há diferença de tamanho maior que 1 mm entre ambas e consideradas não fotorreagentes quando a redução do seu diâmetro ao estímulo luminoso é inferior a 1mm.^(8, 75) A maneira mais prática e usual de examinar a reatividade pupilar é através do uso de uma lanterna, porém esse método é considerado pouco preciso, sendo atualmente o pupilômetro automático portátil a ferramenta mais acurada para esta avaliação.^(75, 76)

No exame secundário, é importante que o crânio, os olhos, orelhas, nariz, face e pescoço sejam investigados.⁽⁶³⁾ Na inspeção visual do crânio deve-se procurar sinais sugestivos de fraturas de base do crânio, como equimose periorbitária (“olhos de guaxinim”) e equimose pós-auricular (sinal de Battle); otorreia, rinorreia do líquido cefalorraquidiano (LCR), hemotímpano também podem estar presentes.^(12, 63) A palpação também é importante para que seja possível perceber deformidades que possam significar fraturas cranianas fechadas.⁽⁶³⁾

No exame ocular, é necessário que se avalie se há desvio conjugado do olhar ou paresias de mobilidade ocular extrínseca, os quais podem sinalizar a presença de atividade convulsiva não convulsiva /status epilepticus, ou lesão estrutural, e os movimentos extraoculares, caso o paciente seja capaz de obedecer comandos.⁽⁶³⁾ Alguns sinais hemorrágicos como o hifema (acúmulo de sangue na camada anterior do olho), a hemorragia subconjuntival e as petéquias conjuntivais devem ser procurados; nos casos mais graves, os reflexos oculocefálicos e oculovestibulares podem ser testados.⁽⁷⁷⁾

A inspeção dos ouvidos e nariz é de extrema importância a fim de que seja investigada a presença de hemotímpano ou hemorragia do conduto auditivo (que podem estar associados à fratura craniana, ruptura da membrana timpânica ou trauma nos ossículos e outras estruturas da orelha) e de otorreia ou rinorreia de LCR, que estão relacionados à fratura da base do crânio e laceração dural.⁽⁶³⁾ O exame da face visa identificar se há fraturas e lesões de partes moles, para adequado controle de sangramentos ativos, quando presentes. A avaliação do pescoço, por sua vez, tem por objetivo a busca de lesões sugestivas de trauma vascular, como hematomas, edemas, equimoses e crepitações.⁽⁶³⁾

Após a avaliação inicial e estabilização na cena do trauma, deve-se transferir o paciente para um centro de trauma especializado, com recursos humanos e infraestrutura adequadas, para avaliação por um traumatologista certificado e exame neurológico mais apurado; estudos demonstraram que há um aumento de até 50% na taxa de mortalidade quando os pacientes não são transferidos diretamente para o hospital apropriado, mesmo que este não seja o hospital mais próximo.^(8, 40, 78)

1.1.4.1 Exames radiológicos complementares

A tomografia computadorizada (TC) de crânio é o exame radiológico de escolha na fase aguda após o TCE pois permite identificar a presença e a extensão dos danos estruturais, possibilita a visualização de ossos, coleções hemáticas e parênquima, fornece dados diagnósticos essenciais para tomada de decisões terapêuticas, como a indicação de abordagem cirúrgica e monitorização invasiva da PIC e ainda auxilia na avaliação prognóstica.^(24, 73, 79)

A TC na admissão hospitalar é indicada para todos os pacientes com TCE moderado ou grave; para os casos de TCE leve, entretanto, a indicação irá depender do risco para o desenvolvimento de lesões neurológicas, sendo que em pacientes com baixo risco o exame

inicial não está indicado, devendo a indicação ser reavaliada caso haja mudanças no quadro clínico.^(39, 80)

Caso a TC de crânio inicial revele lesões traumáticas primárias e/ou no caso de piora neurológica, são necessárias tomografias seriadas.^(24, 63) Estima-se que em até 16% dos casos com lesões difusas iniciais, novas lesões podem se desenvolver com o passar das horas, e em 25 a 45% dos casos de contusões cerebrais, é observada expansão destas em exames subsequentes; novos achados são ainda mais frequentes caso o primeiro exame tenha sido feito nas primeiras duas horas após o trauma.^(81, 82) A necessidade e a frequência dos exames subsequentes irão depender da gravidade do trauma, da apresentação clínica do paciente e do valor da PIC, sempre se avaliando os riscos associados à exposição à radiação e o deslocamento do paciente crítico e os benefícios do exame.^(24, 44)

A realização de ressonância nuclear magnética (RNM) em geral não é necessária na fase aguda do TCE, por não fornecer, na maioria dos casos, informações adicionais para as tomadas de decisões, pelo risco associado à técnica no caso de presença de corpo estranho paramagnético ou metálico e pela dificuldade técnica em sua execução.^(24, 63, 73) O exame, no entanto, é útil nas fases subaguda e crônica, possibilitando uma melhor detecção de lesões de substância branca em pacientes com lesão axonal difusa, além de auxiliar no prognóstico por fornecer mais detalhes sobre o parênquima cerebral.^(34, 73, 83)

O trauma intracraniano pode estar associado a dissecções arteriais, extracranianas e intracranianas, e a aneurismas traumáticos, por isso o estudo vascular através de angiotomografia ou arteriografia é necessário em algumas situações, entre as quais quando há trauma penetrante, fratura do seio venoso, déficit neurológico não explicável pela TC de crânio sem contraste, lesões cervicais graves, fratura de osso petroso e fraturas faciais *Lefort* II ou III.^(24, 84)

1.1.5 Manejo clínico do TCE grave

Os traumatismos intracranianos graves, apesar de corresponderem a apenas 10% dos TCE que são admitidos nas unidades de pronto atendimento, são responsáveis pelos maiores índices de mortalidade (com taxas que variam entre 23 e 60%) e de desfechos neurológicos desfavoráveis entre os sobreviventes.^(39, 85, 86)

O principal determinante do desfecho clínico no TCE é a gravidade da lesão primária, a qual é irreversível, contudo, a prevenção e o controle das lesões traumáticas secundárias são

medidas fundamentais para reduzir as chances de óbitos e sequelas graves.^(10, 33, 34, 62) Por isso, compreender os princípios terapêuticos que visam a redução das lesões secundárias é essencial no manejo destes pacientes.

1.1.5.1 Vias aéreas e ventilação

Em pacientes com TCE grave e, portanto, pontuação igual ou menor a 8 na ECG, é mandatória a proteção das vias aéreas através da obtenção de uma via aérea definitiva (tubo orotraqueal, tubo nasotraqueal, máscara laríngea ou cricotireoidostomia), pelo risco de aspiração pulmonar e de comprometimento da função respiratória.^(4, 10, 40) Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que a intubação pré-hospitalar malsucedida, realizada por profissionais inexperientes, está associada a piores desfechos clínicos quando comparada a um manejo básico bem feito das vias aéreas, garantido sua abertura e ventilação adequadas com bolsa-válvula-máscara para posterior intubação em ambiente hospitalar.^(87, 88)

A ocorrência de trauma raquimedular associado ao TCE é estimada em 5 a 6% dos casos, sendo mais frequente em acidentes com automóveis e no TCE grave.⁽⁸⁹⁾ Assim, durante o manejo das vias aéreas, é obrigatória a estabilização concomitante da coluna cervical.⁽⁴⁾

A intubação em sequência rápida, com adequada pré-oxigenação, é o método mais indicado e eficaz para proteger as vias aéreas no TCE, sobretudo em pacientes combativos e agitados.^(4, 39) A sedoanalgesia e o bloqueio neuromuscular são indicados durante a intubação por reduzirem o consumo cerebral de oxigênio e por evitar tosse ou esforço do paciente; idealmente, devem ser feitos com medicações que permitam o controle rápido das vias aéreas, sem hipotensão secundária e sem efeito sobre a PIC.⁽⁴⁾ Propofol é uma das drogas mais utilizadas, porém pode causar hipotensão arterial; quetamina parece ser uma opção segura e ter poucos efeitos sobre a PIC; já o etomidato possui menos efeitos cardiovasculares, entretanto seu uso está associado à supressão da suprarrenal em alguns casos.⁽⁹⁰⁾ Fentanil tem sido o opioide mais usado e menos associado a complicações; para o bloqueio neuromuscular, succinilcolina e rocurônio podem ser escolhidos, embora alguns estudos tenham demonstrado menor mortalidade associada ao rocurônio.⁽⁴⁾

O ajuste da ventilação mecânica deve ser feito de modo a garantir oxigenação e níveis de dióxido de carbono no sangue adequados.^(4, 10, 33, 34) A fração inspirada de oxigênio (FiO_2) deve ser ajustada para atingir uma pressão arterial de oxigênio (PaO_2) em torno de 90 mmHg, de modo a oxigenar zonas de penumbra cerebral; a hiperóxia deve ser evitada pelo risco de

vasoconstrição cerebral e lesão pulmonar.^(4, 33)

A pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2), em condições normais, é um dos determinantes mais importantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), sendo este linearmente responsivo aos valores de PaCO_2 quando os mesmos se encontram entre 20 e 80 mmHg.⁽¹⁰⁾ A elevação da PaCO_2 provoca acidose perivascular, levando à vasodilatação e aumento da PIC; a redução excessiva, por outro lado, leva à vasoconstrição e consequente risco de isquemia cerebral.^(10, 91) Assim, recomenda-se que a frequência respiratória e o volume corrente do ventilador sejam ajustados de modo a garantir a normocapnia (PaCO_2 variando entre 35 a 45 mmHg, na ausência de hipertensão intracraniana).^(4, 10, 33, 34)

O uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) entre 5 a 10 mmHg, ou níveis superiores em pacientes hipoxêmicos, tem se mostrado seguro no TCE, exceto quando o aumento da pressão venosa intratorácica causa a elevação da PIC.^(34, 73, 92) Não há evidências de que algum modo ventilatório seja superior aos demais para pacientes com TCE, devendo-se escolher o modo que melhor se adapte às necessidades de cada paciente, como capacidade de ventilação espontânea, patologia pulmonar, nível de consciência, presença de hipertensão intracraniana, entre outros.⁽⁷³⁾ Entretanto, o modo assistido-controlado a volume tem sido preferido em alguns centros pela possibilidade de melhor titulação dos níveis de PaCO_2 , embora ele possa ser desconfortável para pacientes com drive respiratório presente. Nestes casos, e caso as condições clínicas permitam, os modos ventilatórios espontâneos podem ser suficientes.⁽⁷³⁾

Embora não haja evidências robustas de que a traqueostomia precoce possa reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), alguns estudos demonstraram a diminuição do tempo de internação na UTI, o que faz com que esta prática seja recomendada pelas diretrizes atuais do *Brain Trauma Foundation* (BTF), nível IIA.^(10,93)

1.1.5.2 Alvos de Pressão Arterial Sistêmica e Pressão de Perfusão Cerebral

A hipotensão arterial sistêmica é um evento grave e infelizmente comum no TCE, podendo estar associada ao próprio trauma craniano, e, nesses casos, estar relacionada à herniação, ou a lesões associadas, como hipovolemia, hemorragias, contusões miocárdicas, entre outras.^(34, 39, 40) A hipertensão arterial não controlada também pode ser prejudicial, principalmente quando há perda da autorregulação cerebral, por provocar vasodilatação e aumento subsequente da PIC.⁽⁹¹⁾

A pressão arterial média (PAM) alvo, portanto, deve ser aquela suficiente para manter a

estabilidade hemodinâmica do paciente e níveis satisfatórios de PPC. De acordo com as diretrizes atuais do BTF, deve-se manter a PAS ≥ 100 mmHg para pacientes com idade entre 50 e 69 anos ou ≥ 110 mmHg para pacientes com idade entre 15 e 49 anos ou superior a 70 anos (evidência nível III); já o valor alvo para a PCC, relacionada a melhores desfechos clínicos, é entre 60 e 70 mmHg, sendo que o valor mínimo exato irá depender da hemodinâmica de autorregulação de cada paciente (nível IIB).^(4, 10, 63)

Para que a estabilidade hemodinâmica e os valores alvos de PAM e PPC sejam atingidos, a ressuscitação volêmica agressiva com infusão rápida de cristaloides (solução salina a 0,9% ou solução balanceada) é indicada como manejo inicial.^(33, 34, 39, 40) Nos casos em que a expansão volêmica não for suficiente para restaurar os níveis pressóricos desejados, o uso de vasopressores, inotrópicos e/ou hemoterápicos deve ser avaliado, de preferência com concomitante monitorização hemodinâmica especializada (cateter de artéria pulmonar, ecocardiograma ou cateteres de monitorização minimamente invasiva).^(34, 44)

1.1.5.3 Sedação e analgesia

Manter sedação e analgesia contínuas durante a fase aguda dos pacientes com TCE grave é pertinente por várias razões, entre as quais o controle da dor, da ansiedade e da agitação; a redução do estresse metabólico do tecido cerebral lesionado, diminuindo o metabolismo cerebral e o consumo de oxigênio de maneira dose-dependente; a profilaxia ou controle de hipertensão intracraniana, e tratamento de convulsões^(4, 10, 34, 94, 95). No entanto, as doses e durações dos sedativos e analgésicos devem ser reguladas, a fim de evitar efeitos adversos bem como minimizar o tempo de internação hospitalar, os dias de ventilação, a incidência de delirium e o tempo de imobilização no leito.^(4, 10)

Um agente sedativo ideal é aquele que possui curta duração (propiciando, assim, uma melhor avaliação neurológica), não eleva a PIC e não provoca hipotensão arterial sistêmica; nenhum medicamento, todavia, atende a todos esses quesitos.⁽⁶³⁾ Em uma revisão que avaliou 380 pacientes de 13 ensaios clínicos controlados e randomizados sobre sedação em TCE grave, os autores concluíram que nenhum agente se mostrou mais eficaz na melhora do desfecho neurológico e na redução da mortalidade.⁽⁹⁵⁾

O uso de benzodiazepínicos de ação curta, tais como o midazolam, é bastante frequente para sedação contínua no TCE, devido sua meia vida relativamente rápida, baixo custo e suas ações ansiolítica, amnésica e anticonvulsiva; entretanto, possui as desvantagens de acumular-

se nos tecidos e predispor quadros de delirium na UTI.^(34, 95, 96) O propofol tem sido uma opção interessante, por ser altamente lipossolúvel, o que o permite atravessar a barreira hematoencefálica, garantindo um início rápido de ação, além de ter depuração renal relativamente rápida, propriedades ansiolíticas e histamínicas e de supressão metabólica, com redução com consumo de oxigênio cerebral.^(34, 63, 96) O uso de propofol, porém, traz alguns pontos negativos: não possui efeito analgésico, pode acumular-se e precipitar hiperlipidemia, pode provocar colapso cardiovascular e, quando usado em altas doses por longos períodos, pode levar à síndrome de infusão do propofol, caracterizada por acidose metabólica, rabdomiólise e bradicardia.^(10, 34, 63)

Em uma meta-análise publicada em 2014 que avaliou quatro estudos randomizados que compararam o uso de midazolam e propofol no TCE grave em relação ao desfecho funcional na alta através do *Glasgow Outcome Scale* (GOS) e mortalidade, não se encontrou diferença estatisticamente significativa em relação aos dois agentes; contudo, as amostras dos estudos eram pequenas e outros desfechos como tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e incidência de delirium não foram estudadas.⁽⁹⁶⁾ Algumas considerações relatadas nesta meta-análise, no entanto, são importantes a respeito dos dois agentes: em casos de HIC refratária, apesar da falta de dados comparativos de boa qualidade, há uma suposição clínica comum de que o propofol possa ser mais eficaz na redução da PIC devido ao seu efeito mais acentuado no metabolismo cerebral; ambos podem causar hipotensão e redução da PPC, embora essa complicação seja mais frequente com o uso de propofol; o controle da PIC com midazolam pode exigir doses cada vez mais altas, o que leva a uma ainda maior acumulação desse medicamento nos tecidos; e o custo direto pelo uso do propofol é mais elevado.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

Para analgesia, deve-se determinar se o paciente necessita de um estado mais profundo de sedoanalgesia para controle de PIC e redução de reações a estímulos dolorosos ou se é preferível que haja um despertar rápido para reavaliação do nível neurológico. Na primeira situação, recomenda-se o uso de opioides como fentanil, sufentanil ou morfina, os quais possuem efeitos mínimos sobre hemodinâmica cerebral em pacientes adequadamente ressuscitados; para os demais casos, pode-se escolher medicamentos de curta duração, como o remifentanil^(34, 94). Em qualquer dos cenários, o uso concomitante de analgésicos não opiáceos é interessante para potencializar o efeito analgésico e reduzir a dose de opiáceos; dipirona, paracetamol e gabapentina são boas opções.⁽⁹⁴⁾

Outras opções para sedoanalgesia são a quetamina e a dexmedetomidina. A quetamina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, sendo um medicamento de curta duração, com rápido início de ação e que não altera a hemodinâmica sistêmica ou o drive respiratório,

podendo ser usado em pacientes não intubados. Ela pode ser usada como droga adjuvante para otimização dos efeitos de outros sedativos e redução de suas doses; em doses mais baixas, também pode ser utilizada como uma alternativa ou adjuvante à analgesia opioide. Apesar de relatos mais antigos relacionando seu uso ao aumento da PIC, esta associação não foi observada em estudos mais recentes.⁽⁹⁴⁾

A dexmedetomidina é um agonista seletivo α_2 -adrenérgico, com rápida distribuição e eliminação, não se acumulando em tecidos, o que permite melhor avaliação neurológica quando interrompida sua infusão.⁽⁹⁴⁾ Além disso, é um medicamento útil na prevenção e tratamento de *delirium* e da síndrome de hiperatividade simpática paroxística; seu alto custo e a ausência de estudos randomizados comparando seus efeitos aos de outros sedativos mais comumente usados no TCE, entretanto, limitam seu uso rotineiro.⁽⁹⁷⁾

1.1.5.4 Monitorização da Pressão Intracraniana

Como já mencionado, a hipertensão intracraniana é uma das injúrias secundárias mais relacionadas à mortalidade e pior desfecho funcional no TCE. Assim, é racional pensar que a monitorização contínua da PIC é uma ferramenta primordial no manejo destes pacientes, sendo uma recomendação presente em todas as edições já publicadas das diretrizes do BTF.^(4, 10, 40, 63) Além de permitir o diagnóstico precoce dos quadros de HIC, o monitoramento da PIC também possibilita o cálculo da PPC, otimizando ainda mais a terapêutica.^(4, 33, 98)

Por ser o monitoramento da PIC uma prática rotineira adotada em praticamente todos os serviços de neurotrauma dos países economicamente favorecidos, não há nestes centros estudos prospectivos controlados comparativos entre o uso ou não da monitorização da PIC, apenas pesquisas retrospectivas e observacionais (que demonstraram piores desfechos em pacientes não monitorizados), o que limita as evidências atuais.^(10, 63) O único estudo prospectivo randomizado sobre o tema foi realizado na América do Sul e não demonstrou diferenças entre o tratamento guiado pela monitorização contínua e o tratamento guiado pelo reexame clínico seriado e as imagens tomográficas no desfecho funcional em seis meses.⁽⁹⁹⁾ Este estudo, no entanto, não condena o uso da monitorização, ao contrário, ele reforça que tanto os valores da PIC como a deterioração neurológica ou resultados de exames de imagem podem ser usados como parâmetros nas tomadas de decisão no paciente com TCE grave.^(63, 99)

Pacientes com TCE grave e lesões intracranianas visíveis na tomografia de crânio de admissão possuem risco estimado superior a 50% de desenvolver hipertensão intracraniana, por

isso, neste grupo de pacientes, é recomendação nível IIB pelas diretrizes do BTF o implante do cateter de monitorização contínua da PIC.^(4, 10, 40, 47, 98) O risco de HIC também é aumentado em pacientes com TCE grave e tomografia de admissão normal, mas com dois dos três critérios: idade acima de 40 anos, postura motora unilateral ou bilateral anormal ou pressão arterial sistólica de admissão menor que 90mmHg; sendo, portanto, também recomendada a monitorização da PIC nesses casos (nível III).^(40, 98, 100)

O método padrão-ouro de monitorização da PIC é através da ventriculostomia, utilizando-se um cateter colocado através de um orifício de trepanação no ventrículo lateral e conectado a um monitor de pressão.^(4, 40, 47) Este dispositivo possui as vantagens de ser bastante preciso, ter baixo custo e viabilizar a drenagem do líquido como medida de primeira linha para o tratamento da HIC; entretanto, pode não ser factível nos casos de edema cerebral difuso, com ventrículos colabados.^(4, 40, 47) A monitorização com cateter intraparenquimatoso é uma boa alternativa, por também ser bastante precisa, de fácil execução e fornecer o valor exato da PIC independentemente da posição da cabeça; contudo, possui as desvantagens de não permitir a drenagem líquórica e ter custo mais elevado.^(40, 47)

As complicações relativas à monitorização da PIC são relativamente infrequentes (risco de colonização bacteriana em cerca de 6% dos casos e de sangramento significativo em menos de 1%) e raramente estão associadas a piores desfechos a longo prazo, o que justifica o benefício da monitorização.⁽⁴⁰⁾

A monitorização não invasiva da PIC através do uso do Doppler transcraniano, pupilometria e pela determinação do diâmetro da bainha do nervo óptico ainda está em fase de pesquisas, não sendo atualmente uma alternativa à monitorização invasiva confiável; entretanto, essas técnicas podem ser usadas como métodos de triagem em pacientes não monitorizados invasivamente.⁽⁵⁸⁾

1.1.5.5 Manejo da Hipertensão Intracraniana

O controle da PIC é um dos pilares do manejo do paciente com TCE grave e inclui medidas que previnem o aumento da PIC (neuroproteção) e terapias que visam reduzi-la no caso de hipertensão intracraniana confirmada. Em pacientes monitorizados, tais medidas são iniciadas quando a PIC se mantém em valores superiores a 20mmHg por mais de 10 minutos.^(10, 58, 59) Já em pacientes não monitorizados, o reconhecimento da hipertensão intracraniana é

muitas vezes difícil, pois o paciente pode apresentar-se assintomático (ou incapaz de referir os sintomas) e, quando presentes, os sintomas podem ser inespecíficos (cefaleia, náuseas e vômitos).^(58, 98) A conhecida tríade de Cushing, que inclui hipertensão arterial, bradicardia e respiração irregular ou apneia, e os sinais característicos de herniação cerebral, como assimetria pupilar, hemiparesia, posturas motoras anormais e midríase não fotorreagente, são tardios e podem não estar evidentes; porém, quando visíveis, exigem tratamento agressivo e imediato.^(58, 98)

Determinar a causa da hipertensão intracraniana é um passo importante para direcionar a terapêutica. Para isso, é válido avaliar o tempo de instalação da HIC: um aumento rápido, em segundos, em geral se deve a uma resposta ao estresse, aspiração endotraqueal, tosse, assincronia com o ventilador ou posicionamento inadequado da cabeça; elevações da PIC que ocorrem em minutos estão comumente associadas a sangramento intracraniano arterial (ruptura aneurisma ou hematoma extradural, por exemplo) ou à hiperemia pós-traumática precoce por vasoparalisia; já as hidrocefalias, os sangramentos venosos em sítio cirúrgico e os edemas cerebrais provocam aumento mais gradual da PIC, podendo ocorrer em horas a dias⁽¹⁰¹⁾. Em todos os casos, a realização de uma TC de crânio deve ser considerada para excluir lesões cirurgicamente tratáveis.^(58, 59)

Atualmente, há várias estratégias para o manejo da HIC, baseadas no raciocínio fisiopatológico desta complicação. O uso delas, no entanto, exige uma ordem e sistematização, com a implementação de medidas de forma sequencial, por fases, iniciando-se com métodos menos agressivos, a fim de se reduzir os efeitos adversos^(58, 59). O avanço para terapias mais intensas deve ser através de adição de novas medidas, sem que as anteriores sejam interrompidas; além disso, deve-se aguardar um tempo hábil para que seja possível analisar a eficácia das estratégias anteriormente adotadas.^(58, 59, 100)

1.1.5.5.1 Medidas gerais

As medidas iniciais para controle da hipertensão intracraniana são as mesmas adotadas para a prevenção deste insulto e possuem as premissas de manter os parâmetros fisiológicos básicos em níveis adequados, a fim de criar um microambiente satisfatório para a recuperação do tecido cerebral lesionado e de prevenir, reconhecer e tratar precocemente possíveis lesões sistêmicas secundárias, tais como hipoxemia, hipotensão, febre, hipo ou hipercapnia, hipoglicemia e coagulopatias.⁽⁵⁸⁾

Primeiramente, deve-se reavaliar a permeabilidade das vias aéreas, ventilação e padrão hemodinâmico do paciente, corrigindo-se hipoxemia, obstruções e/ou hipovolemia e hipotensão, se houver.^(47, 58, 98, 101) O posicionamento da cabeça também deve ser verificado, objetivando-se a cabeceira elevada a 30° ou mais do plano horizontal, com o eixo alinhado com o resto do corpo, de modo a facilitar a drenagem venosa cerebral pelas veias jugulares, além de distribuir o líquido da cavidade craniana para o canal espinhal, reduzindo a PIC.^(8, 47, 58, 98)

Dor, agitação e assincronias com o ventilador também podem causar aumento da PIC, por isso a sedoanalgesia deve ser iniciada ou intensificada.^(24, 47, 58, 59, 101) Não há esquema ideal de sedação e analgesia, contudo, deve-se preferir medicamentos com menor tempo de ação, que possibilitem melhor reavaliação neurológica após a suspensão dos mesmos, avaliando cada caso em particular para definição da melhor estratégia.^(58, 101) A sedação pode causar hipotensão arterial por vasodilatação, por isso é fundamental que a volemia do paciente esteja corrigida antes de aumento significativo das doses.⁽⁵⁹⁾ Antes de procedimentos que possam provocar resposta ao estresse, como aspiração endotraqueal ou mobilização no leito, pode-se usar agentes de curto tempo de ação como lidocaína ou propofol, a fim de se prevenir aumentos abruptos da PIC.⁽¹⁰¹⁾

Outras medidas incluem a retirada da porção anterior do colar cervical, se a estabilidade da coluna permitir, correção de distúrbios como hipercapnia, hipertermia, hiponatremia e da hipo ou hiperglicemia, e transfusão de hemocomponentes caso haja plaquetopenia ou coagulopatia, visando a prevenção de sangramentos intracranianos.^(47, 58, 98)

1.1.5.5.2 Drenagem líquórica

Em pacientes em que foram instalados sistemas de derivação ventricular externa (DVE), para monitorização de PIC ou tratamento de hidrocefalia, a drenagem intermitente ou contínua de líquido constitui uma medida de primeira linha para o tratamento de HIC.^(8, 10, 58) A drenagem líquórica leva à redução do volume do LCR e à queda da resistência craniocaudal ao fluxo deste, diminuindo a PIC.^(8, 58) Não há evidências sobre qual método é preferível (sistema fechado com monitorização contínua e drenagem intermitente ou sistema fechado com drenagem contínua e monitorização intermitente), contudo, há relato de maior chance de infecção quando o sistema é mantido persistentemente aberto.⁽¹⁰⁾ Em casos de edema cerebral difuso com cisternas basais apagadas ou desvio de linha média > 10 mm, a drenagem é contraindicada pelo risco de herniação.⁽⁵⁸⁾

1.1.5.5.3 Hiperventilação

A hiperventilação, e consequente hipocapnia, é uma das medidas mais práticas e de mais rápido início de ação (cerca de 30 segundos) no controle da PIC, sendo uma manobra amplamente adotada no manejo da HIC.^(10, 34, 39, 98, 101) Ela pode ser obtida por aumento tanto do volume corrente como da frequência respiratória, sendo esta última mais segura pelo menor risco de lesão alveolar.⁽⁵⁸⁾ No entanto, sua realização possui algumas limitações e riscos que devem ser considerados.

A principal limitação está relacionada à reatividade cerebral ao gás carbônico (CO₂), que pode estar ausente em alguns pacientes com lesões traumáticas muito graves; nestes casos, tal condição comumente é indício de pior prognóstico.^(39, 58, 101) Além disso, a influência do CO₂ nos vasos cerebrais é temporária, pois com o passar das horas o pH do LCR se equilibra ao novo nível de CO₂ e seu efeito deixa de existir.^(58, 101)

A mais temida complicação associada à hiperventilação é a isquemia cerebral secundária à vasoconstrição arterial e decorrente queda do fluxo sanguíneo cerebral.^(8, 44, 58, 59, 63, 98, 101) Este risco é particularmente importante nas primeiras 24 horas após o TCE, período em que o cérebro é hipermetabólico e o FSC quase sempre já está reduzido.^(8, 10, 34) A monitorização da oxigenação cerebral através da saturação venosa jugular ou de um cateter de oximetria tissular minimiza o risco de isquemia e deve ser instituída sempre que se objetivar níveis de PaCO₂ inferiores a 30 mmHg.^(10, 44, 59, 98, 101)

Devido a estas restrições, o BTF atualmente recomenda o uso da hiperventilação como medida temporária para tratamento da HIC até que uma medida definitiva seja adotada e adverte que a terapia deve ser evitada nas primeiras 24 horas após o trauma; a utilização de monitorização da oferta cerebral de oxigênio também faz parte das recomendações.⁽¹⁰⁾ O uso profilático da hiperventilação não é indicado.^(8, 10, 39, 58)

1.1.5.5.4 Terapia osmótica

Em 1919, Weed e McKibben⁽¹⁰²⁾ demonstraram, através de um estudo experimental em gatos, que o volume cerebral pode ser alterado através da injeção de soluções de diferentes osmolaridades. Desde então, a busca por soluções hiperosmolares capazes de reduzir o volume

sanguíneo circulante cerebral e, conseqüentemente, a PIC, despontou, sendo que ainda hoje não está bem definida qual a solução mais efetiva e segura.^(4, 10, 47, 58, 101)

Os agentes osmóticos atuam criando gradientes de osmolaridade que levam à mobilização de fluidos do interstício para o espaço intravascular, com redução do volume sanguíneo encefálico, além de melhorarem as propriedades reológicas do sangue, aumentando o fluxo microcirculatório cerebral e provocando vasoconstrição.^(8, 10, 47, 58, 73) O seu uso está indicado pelas diretrizes atuais do BTF, com níveis II e III de evidência, para controle da PIC em caso de hipertensão intracraniana comprovada ou empiricamente para pacientes com sinais de herniação transtentorial ou deterioração neurológica não atribuíveis a causas extracranianas.⁽¹⁰⁾

Desde a década de 60, o manitol, um derivado do açúcar de manose inerte não metabolizado pelo organismo e eliminado por via renal sem reabsorção, tem sido o agente osmótico mais estudado e utilizado no manejo de hipertensão intracraniana no TCE.^(24, 58, 98, 101) Além de seus efeitos osmóticos e reológicos já citados, o manitol também atua aumentando o fluxo sanguíneo cerebral focal por expansão plasmática, promovendo a constrição arteriolar e reduzindo a produção de LCR; no entanto, tais efeitos são melhores atingidos se a barreira hematoencefálica estiver intacta, caso contrário, o manitol pode se acumular no espaço intersticial com risco de edema local e aumento rebote da PIC.^(4, 58, 63) Sua dose usual é 0,5 a 1 g/kg de peso corporal, podendo ser repetida a cada 4 a 6 horas, e sua administração pode ser feita por acesso venoso periférico, com observação local pelo risco de infiltração.^(8, 98, 101)

A solução salina hipertônica (SSH) tem sido uma opção de agente osmótico bastante aceita nas últimas três décadas, podendo ser usada em concentrações que variam de 2 a 23,4%.^(8, 58, 73, 98) Acredita-se que gradiente osmótico gerado pelas SSH seja maior que o gerado pelo manitol, o que faz com que essas soluções possuam em geral um volume menor, além de propiciarem um efeito aparentemente mais profundo e duradouro.^(4, 47, 58) Além de suas repercussões osmóticas, as SSH também acarretam expansão do espaço intravascular, com melhora da PAM e da PPC, redução do vasoespasma e da resposta inflamatória pós-traumática.^(4, 39, 58, 63, 101) Soluções com concentração inferior a 7,5% podem ser administradas em veias periféricas de grosso calibre; já com concentrações maiores, um acesso venoso profundo é necessário para evitar flebite.^(73, 98)

Os riscos e complicações associados à terapia osmótica envolvem principalmente alterações de osmolaridade e eletrolíticas. Sempre que a terapia é iniciada, a osmolaridade sérica deve ser monitorizada frequentemente para que não ultrapasse 320 a 330 mOsm/L, pelo menor benefício terapêutico a partir desse ponto e pelo risco de necrose tubular renal.^{(47, 58, 98,}

¹⁰¹⁾ O sódio sérico também deve ser verificado regularmente, pelo risco de hipernatremia, principalmente quando usada a SSH; no entanto, o valor máximo aceitável ainda não está bem estabelecido, sendo adotados os limites de 155 a 160 mEq/L em alguns serviços.^(8, 47, 58, 73) Outras complicações descritas são diátese hemorrágica e flebite (para ambas soluções); hipovolemia, hipotensão e insuficiência renal (para o manitol) e edema pulmonar e insuficiência cardíaca (para a SSH).^(8, 24, 58)

1.1.5.5 Coma induzido por anestésicos

Alguns anestésicos venosos, tais como os barbitúricos (em especial tiopental e pentobarbital) e o propofol, provocam uma redução do metabolismo cerebral e diminuição proporcional do volume sanguíneo cerebral e da PIC, além de melhorarem o acoplamento do fluxo sanguíneo cerebral regional às demandas metabólicas, gerando maior oxigenação cerebral.^(8, 10, 34, 59, 101) Aos barbitúricos também são atribuídas propriedades neuroprotetoras por inibição da peroxidação lipídica mediada por radicais livres, atenuação da liberação de ácidos graxos e inibição da entrada de cálcio no meio intracelular.^(10, 34, 58) Tais efeitos, entretanto, são vinculados a uma série de potenciais complicações, como a hipotensão arterial grave e queda da PPC, depressão miocárdica, aumento do *shunt* intrapulmonar, imunossupressão, íleo paralítico, risco de síndrome do propofol e impossibilidade de avaliação neurológica.^(8, 10, 34, 44, 58, 59, 73, 98) Diante do exposto, as recomendações atuais do BTF direcionam o uso do coma induzido por anestésicos como terapia para HIC refratária às medidas clínicas otimizadas e quando não há lesões expansivas passíveis de intervenção cirúrgica; o uso profilático é contraindicado.⁽¹⁰⁾

Ao se optar pelo uso de barbitúricos a estabilidade hemodinâmica e euvolemia prévias são pré-requisitos obrigatórios.^(63, 101) A monitorização hemodinâmica invasiva é recomendada, bem como o eletroencefalograma contínuo para garantir que o padrão desejado de surto-supressão seja alcançado com a menor dose possível.^(8, 34, 58, 73, 98, 101)

A infusão dos anestésicos deve ser iniciada com um *bolus* a fim de se identificar quais pacientes são respondedores à terapia (quando há queda satisfatória da PIC); no grupo de pacientes não respondedores, a infusão contínua provavelmente não trará benefícios e o prognóstico é mais reservado.^(8, 73)

1.1.5.5.6 Craniectomia Descompressiva

A craniectomia descompressiva consiste na retirada de uma parte da calota craniana e na abertura da dura-máter de modo a aumentar a capacidade da cavidade craniana de suportar aumento do volume cerebral sem que haja aumento descontrolado da PIC, e tem sido realizada há mais de um século como opção de tratamento em casos de hipertensão intracraniana refratária a outras medidas.^(10, 24, 44, 47, 58, 98, 101) Embora comprovadamente reduza a PIC, este procedimento ainda é alvo de controvérsias e discussões, pois traz consigo potenciais complicações e os benefícios a longo prazo ainda são incertos.^(4, 10, 24, 47, 59, 101)

Em um estudo randomizado recente, que incluiu 408 pacientes e comparou a craniectomia descompressiva uni ou bilateral à terapia clínica exclusiva, houve uma menor taxa de mortalidade em seis meses no grupo submetido à cirurgia, no entanto, entre os sobreviventes, houve maior proporção de pacientes com estado vegetativo persistente e incapacidade grave.⁽¹⁰³⁾ Algumas limitações do estudo, porém, devem ser consideradas: no grupo cirúrgico, a craniectomia foi bilateral em 71,1% dos casos, técnica essa que já havia sido associada à maior morbidade em estudos anteriores; além disso, houve um elevado *cross-over* entre os grupos (37,2% dos pacientes do grupo clínico foram submetidos à craniectomia posteriormente).^(103, 104)

Diante destas questões, as diretrizes atuais do BTF não trazem nenhuma recomendação nível I para esta terapia; recomendações nível IIA incluem a realização de craniectomia descompressiva unilateral frontal grande e temporoparietal (pelo menos 12 x 15 cm), precocemente e com duraplastia, como tratamento para HIC refratária; craniectomias bilaterais não são recomendadas.⁽¹⁰⁾

1.1.5.5.7 Hipotermia

A indução de hipotermia leve (33 a 35°) tem sido demonstrada em estudo experimentais como uma terapêutica promissora de neuroproteção, por reduzir as demandas metabólicas, produção de radicais livres, degradação de proteínas e acúmulo de lactato, além de estabilizar as membranas celulares e conter a apoptose e inflamação.^(58, 98) Na prática clínica, a hipotermia leve é eficaz em reduzir a PIC, todavia, as evidências atuais não corroboram para sua prática em pacientes com TCE, por não terem sido demonstrados, em estudos clínicos, benefícios na

mortalidade e no desfecho neurológico.^(8, 10, 44, 59, 63, 98, 101) A ausência de benefícios pode ser explicada pelo grande número de complicações associadas à hipotermia e ao posterior reaquecimento: tremores, arritmias cardíacas, infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, depressão miocárdica, hipotensão e coagulopatias.^(8, 10, 98)

Diante disto, a hipotermia profilática precoce no TCE é proscrita pelas diretrizes atuais do BTF e o seu uso para tratamento da HIC deve ser cauteloso e individualizado.⁽¹⁰⁾ Muitos autores, por outro lado, consideram mais importante do que a indução da hipotermia a manutenção da normotermia, com medidas físicas e medicamentosas que evitem o aumento da temperatura corporal a níveis prejudiciais.^(63, 73)

1.1.5.6 Profilaxia para crises convulsivas

Após um traumatismo craniano grave, é frequente a ocorrência de crises convulsivas: até 12% dos pacientes apresentam crises clínicas e até 25% podem apresentar crises subclínicas detectadas em eletroencefalograma.^(10, 63) Dependendo do momento em que acontecem, as crises podem ser classificadas em imediatas (no momento do trauma), precoces (se ocorrerem nos primeiros sete dias após o trauma) ou tardias (após 7 dias).^(10, 33, 47, 63) As convulsões precoces podem causar estresse metabólico, aumento da PIC e herniação e, se persistentes, podem levar à atrofia hipocampal; já as convulsões tardias, quando recorrentes, podem evoluir para epilepsia pós-traumática.^(8, 10)

Os fatores de risco para as crises convulsivas precoces são a ocorrência de crises imediatas, amnésia pós-traumática com duração maior que 30 minutos, ECG na cena ≤ 10 , fratura craniana, hematoma subdural, extradural ou intraparenquimatosos, alcoolismo crônico e idade ≤ 65 anos.⁽¹⁰⁾ Já os fatores predisponentes para epilepsia pós-traumática são a ocorrência de convulsões precoces, TCE grave, hematoma intraparenquimatoso, amnésia pós-traumática com duração maior que 24 horas, antecedente pessoal de depressão e idade > 65 anos.⁽¹⁰⁾

Diante do exposto, é racional pensar que a profilaxia para as crises pós-traumáticas é benéfica para o paciente, no entanto, estudos têm falhado em demonstrar que o uso de drogas antiepiléticas (DAE) na fase aguda pós TCE reduz a frequência de crises tardias e a mortalidade ou melhora o desfecho neurológico a longo prazo.^(33, 34, 47) Tais resultados negativos podem ser explicados pelo relativamente alto número de efeitos colaterais associados às DAE: fenitoína pode provocar sonolência excessiva e ataxia; valproato de sódio, astenia, sonolência, cefaleia, náuseas e plaquetopenia; já o levetiracetam tem sido associado de forma independente a

distúrbios de humor (depressão, agitação e agressão).^(10, 63) Assim, a opção de iniciar a profilaxia para crises convulsivas após o TCE deve ser considerada baseando-se nos benefícios, de acordo com o perfil de risco do paciente, e nos possíveis efeitos adversos que podem advir.^(10, 47) As diretrizes mais recentes do BTF seguem essa linha de raciocínio e recomendam o uso profilático de fenitoína apenas na fase precoce após o TCE (primeiros sete dias) e desde que o benefício total supere as complicações associadas ao tratamento (evidência nível IIA).⁽¹⁰⁾

1.1.5.7 Suporte nutricional

Após o TCE grave, a resposta ao estresse promove um estado hipermetabólico sistêmico e cerebral; a reposição nutricional adequada para suprir essa elevada demanda é fundamental para redução da inflamação cerebral e complicações infecciosas e melhorar a morbimortalidade.^(8, 10, 63) As revisões sistemáticas recentes têm sido consistentes em afirmar que, quando iniciado precocemente (nos primeiros cinco dias), o suporte nutricional melhora a função imunológica dos pacientes e reduz as taxas de infecção e a mortalidade em até duas semanas.^(4, 8, 33, 34, 47, 63)

Apesar de ainda não haver, para o TCE, evidências nível I sobre a quantidade ideal de calorias e proteínas a ser ofertada, a melhor via de administração e o melhor momento de se instituir a reposição nutricional, as orientações atuais do BTF direcionam o início da dieta após a estabilização hemodinâmica do paciente, em até cinco dias após o trauma e antes de sete dias (evidência nível IIA) e que a via jejunal transgástrica seja preferida para que se reduza a incidência de PAV (nível IIB)⁽¹⁰⁾. Especialistas também têm recomendado em revisões sobre o tema que seja ofertado 140% do gasto energético basal (aproximadamente 30 kcal por kg peso corpóreo) para pacientes que não estejam em uso de bloqueador neuromuscular contínuo e 100% do gasto energético basal (cerca de 25 kcal por kg peso corpóreo) para pacientes com bloqueio neuromuscular contínuo.^(4, 8, 34) A via enteral parece ser uma opção mais fisiológica, menos dispendiosa e mais segura que a via parenteral e com menor risco de intolerância que a via gástrica.^(34, 47)

1.1.5.8 Profilaxia para trombose venosa profunda (TVP)

Após um trauma craniano grave, o risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda é alto devido aos períodos prolongados de coma e imobilização no leito, à

hipercoagulabilidade resultante das lesões primárias, déficits motores locais e às lesões venosas traumáticas.^(10, 47, 63) Estima-se que, em pacientes politraumatizados com TCE, a probabilidade de ocorrência de TVP na ausência de profilaxia é de até 20%, sendo significativamente menor em casos de TCE isolado (cerca de 0,38%).⁽⁸⁾ A gravidade do trauma, a idade do paciente, presença de hemorragia subaracnóidea traumática e presença de traumas em membros são fatores predisponentes de TVP nestes pacientes.⁽¹⁰⁾

A trombopprofilaxia é essencial para que esta condição seja evitada, podendo ser realizada tanto por meios mecânicos (meias de média compressão e dispositivos de compressão pneumática intermitente) como pelo uso de medicamentos anticoagulantes (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada) ou pela combinação dos dois modos.^(8, 10, 34, 63) A terapia medicamentosa, no entanto, está associada ao risco de agravamento de hemorragias e contusões traumáticas cerebrais, por isso o melhor momento de início da mesma, bem como o melhor agente e a dose ideal ainda são questões abertas, com grande variação de condutas entre os protocolos de atendimento.^(10, 34, 47) As orientações vigentes do BTF afirmam que além dos dispositivos mecânicos, a profilaxia medicamentosa pode ser considerada caso a lesão cerebral já esteja estável e se julgado que os benefícios irão superar os riscos (evidência nível III).⁽¹⁰⁾

1.1.5.9 Controle glicêmico

Após grandes traumas, incluindo o TCE grave, ocorre uma resposta exacerbada ao estresse, a qual resulta em um estado hipercatabólico, com aumento de catecolaminas circulantes, liberação de cortisol e rápida quebra das proteínas musculares, culminando em hiperglicemia.^(4, 10, 33, 34) O excesso de glicose circulante no sangue provoca efeitos nocivos nos neutrófilos e macrófagos, além de predispor à lesão axonal difusa, disfunção neuronal e edema.^(4, 34) Em um estudo que avaliou prospectivamente 267 pacientes com TCE moderado e grave, foi observado que os níveis de glicemia na admissão e no pós-operatório imediato foi maior nos pacientes com TCE grave que nos pacientes com TCE moderado; além disso, a hiperglicemia foi associada a piores desfechos neurológicos (avaliados pelo GOS), maiores valores de PIC, maior tempo de internação hospitalar e menor sobrevida.⁽¹⁰⁵⁾

Diante disto, a busca pelo controle rigoroso da glicemia em pacientes críticos e também em pacientes vítimas de TCE tem sido frequente em protocolos institucionais.^(4, 33, 34, 63) Entretanto, o controle estrito dos níveis glicêmicos (visando manter o limite máximo em até 110 mg/dL) vem sendo associado a uma maior frequência de eventos hipoglicêmicos, os quais

também são deletérios devido à redução do aporte de glicose necessário para o metabolismo aeróbio, favorecendo a isquemia no cérebro lesionado.^(4, 63)

Assim, apesar de ainda não haver fortes evidências sobre qual o nível glicêmico ideal para os pacientes com TCE grave, os protocolos institucionais baseados em estudos observacionais têm orientado a busca pela euglicemia, não se ultrapassando o limite de 180 mg/dL.^(4, 8, 33, 34, 63)

1.1.5.10 Profilaxia de infecções

A principal causa de óbito na fase tardia após o trauma é a sepse.⁽¹⁰⁶⁾ O paciente traumatizado, e em especial o paciente com TCE grave, tem maiores chances de desenvolver infecção devido à necessidade de suporte ventilatório mecânico, ao uso de cateteres venosos profundos por tempo prolongado e à necessidade de intervenções neurocirúrgicas, os quais aumentam o risco de PAV, infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter e meningite e ventriculite, respectivamente.^(4, 10, 63, 106) Dentre estas, a PAV e as infecções do sistema nervoso central merecem destaque pela alta incidência no TCE e por estarem comprovadamente associadas e piores desfechos nestes pacientes.^(10, 63)

Além do diagnóstico precoce e do pronto tratamento adequado, é igualmente importante a prevenção destas infecções. No entanto, há poucos estudos prospectivos randomizados com resultados consistentes que direcionem medidas eficazes de profilaxia específicas para o TCE; por isso, as diretrizes atuais do BTF contemplam apenas recomendações com nível IIA e III de evidência, as quais incluem a realização de traqueostomia precocemente (3 a 7 dias) após o TCE (para reduzir o tempo de ventilação mecânica e consequentemente as chances de ocorrência de PAV) e o uso de cateteres de DVE impregnados com antimicrobianos.^(4, 10)

1.1.6 Avaliação dos desfechos clínicos após o TCE

Entre os pacientes sobreviventes a um quadro de TCE, uma das maiores preocupações que surgem é o desfecho neurológico dos mesmos, o qual irá interferir diretamente em suas capacidades física, mental, funcional e social. Avaliar esse desfecho é útil não apenas para a equipe cuidadora e para o paciente e sua família, mas também para os grupos gestores dos serviços de saúde e para a comunidade, uma vez que uma incapacidade grave e permanente

trará custos e necessidade de apoio social por toda a vida do paciente.⁽¹⁰⁷⁾ Esta avaliação, todavia, é muitas vezes complexa, pois o TCE é uma condição bastante heterogênea e também nem sempre é possível identificar quais resultados se devem diretamente ao dano cerebral e quais são decorrentes de outras lesões traumáticas ou de comorbidades prévias.⁽¹⁰⁸⁾

Visando a criação de uma ferramenta que pudesse avaliar e categorizar o desfecho funcional geral de pacientes que sofreram danos cerebrais agudos por traumatismo intracraniano ou por doenças cerebrais não traumáticas graves, Jannett e Bond⁽¹⁰⁷⁾ criaram, em 1975, a *Glasgow Outcome Scale* (ANEXO B), uma escala de cinco itens, que se tornou amplamente difundida e adotada devido sua simplicidade de execução (não necessita de questionários e nem de avaliações neurológicas e psicológicas detalhadas), sua fácil interpretação e por possibilitar a comparação entre diferentes grupos de pacientes.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ A escala não objetiva fornecer informações detalhadas sobre aspectos específicos do estado funcional do paciente, mas um resultado social geral após um período da injúria inicial (em geral seis meses).^(109, 110)

Apesar de suas vantagens, a GOS também possui pontos desfavoráveis que devem ser considerados: por não haver um protocolo estruturado de avaliação, os resultados podem variar entre avaliadores diferentes; os déficits físicos são mais valorizados que os déficits cognitivos; devido às suas amplas categorias, mudanças sutis no status funcional podem não ser identificadas.^(108, 109) Apesar destas limitações, a GOS continua sendo a escala de avaliação de desfecho mais utilizada em estudos sobre o TCE para classificar os pacientes quanto ao desfecho neurológico, sendo muitas vezes até extrapolada e aplicada também no momento da alta hospitalar.⁽¹⁰⁸⁾

As categorias da GOS e suas características clínicas estão resumidas a seguir:

- GOS 1: Morte
- GOS 2: Estado vegetativo persistente – ausência de resposta verbal e motora ao comando; pode haver respirar espontânea, períodos de abertura ocular espontânea e movimento com olhos em direção a objetos e reflexos motores a estímulos dolorosos.^(107, 110) Deve ser distinguido de outras condições que possuem responsividade reduzida, mas presente, como a síndrome *locked in*, o mutismo acinético e a afasia global.^(107, 110)
- GOS 3: Incapacidade grave – pacientes conscientes, mas que necessitam de ajuda diária para suas atividades em razão de deficiências físicas ou mentais, em geral uma combinação de ambas; muito deles permanecem institucionalizados por longos períodos.^(107, 110)

- GOS 4: Incapacidade moderada – pacientes independentes, mas incapacitados; são capazes de desenvolver a maioria das atividades do dia-a-dia sozinhos, porém possuem certas deficiências como graus de disfagia, hemiparesia ou ataxia, bem como déficits cognitivos e de memória ou alterações na personalidade.^(107, 110)
- GOS 5: Boa recuperação – pacientes capazes de retornar às suas atividades ocupacionais e sociais diárias, mesmo que com pequenos déficits neurológicos e/ou psicológicos.^(107, 110)

1.2 METABOLISMO DO SÓDIO E DA ÁGUA

O entendimento do metabolismo da água e do sódio é essencial para a compreensão da homeostase do corpo humano. A água compõe 60% da massa corporal; já o sódio é o principal íon extracelular e o mais importante soluto osmoticamente ativo.^(69, 111) A água do organismo está distribuída em dois grandes compartimentos: o intracelular e o extracelular. A água do compartimento intracelular corresponde a cerca de 40% do total do peso do indivíduo, enquanto a água do líquido extracelular corresponde a 20%. O compartimento extracelular corresponde à água do plasma sanguíneo (4%) e à água do líquido intersticial (16%).⁽⁶⁸⁾

O organismo contém cerca de 60 a 65 mEq de sódio (Na^+) por quilograma de peso corpóreo.⁽¹¹²⁾ Quarenta e três por cento do sódio é encontrado nos ossos; 2,5% estão no intersticial e apenas 2,5% estão no compartimento intracelular, estando todo o restante no compartimento extracelular.^(112, 113) No indivíduo normal, a ingestão diária de sal varia entre 50 e 90 mEq (3 a 5g) na forma de cloreto de sódio. O equilíbrio é mantido primariamente pelos rins normais, que excretam o excesso de sal. Em condições de redução de ingestão ou de perdas extrarrenais, o rim normal é capaz de reduzir a excreção de sódio para menos de 1 mEq/dia dentro de 24 horas de restrição.⁽¹¹³⁾

A água pode mover-se livremente entre os meios intra e extracelular, de acordo com a concentração das partículas osmoticamente ativas. A concentração de sódio é a maior determinante de osmolalidade plasmática, sendo, por isso, a maior responsável pela regulação e distribuição normais do volume de água total.^(111, 114) O balanço hídrico é ajustado por diferentes tipos de elementos sensores: os osmorreceptores do hipotálamo (que, juntamente

com o centro da sede respondem a pequenas variações na osmolalidade efetiva do líquido extracelular); os barorreceptores de baixa pressão, localizados no átrio direito e nas grandes veias; e barorreceptores de alta pressão, presentes no seio carotídeo. Estes, por sua vez, respondem a alterações no volume plasmático.^(69, 111, 113) São estes dois mecanismos (osmorregulação e a barorregulação) os responsáveis pela liberação do hormônio antidiurético.⁽¹¹²⁾

O hormônio antidiurético (ADH), ou vasopressina, é produzido nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, armazenado no lobo posterior da hipófise e tem a função de manter volume sanguíneo circulante e a osmolaridade sérica normais.⁽⁴²⁾ A osmorregulação da liberação do ADH ocorre quando há variações, ainda que mínimas, na osmolalidade do sódio (cuja faixa normal é de 280 a 295 mOsm/kg).⁽⁴²⁾ Quando os osmorreceptores hipotalâmicos detectam um aumento de pelo menos 1 a 2% na osmolalidade do líquido extracelular, ocorre a liberação do ADH efector pela neurohipófise, o qual irá promover a reabsorção de água nos túbulos distais e dutos coletores renais através da ativação de canais de aquaporina, resultando em uma urina mais concentrada.^(69, 112) A privação de água também provoca a liberação de endotelina-1, um potente vasoconstrictor endógeno que aumenta os níveis de ADH, contribuindo para o equilíbrio hídrico.⁽¹¹³⁾

Alterações na pressão arterial sistêmica e no volume plasmático também regulam a liberação de ADH, através da ação de barorreceptores, localizados nas veias torácicas, átrio direito, arco aórtico e seio carotídeo.⁽¹¹²⁾ Os impulsos gerados por estes receptores são levados através dos nervos vago e glossofaríngeo para os núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, levando à supressão na produção da vasopressina, em caso de hipervolemia e/ou hipertensão; ou ao aumento da produção hormonal, em casos de hipovolemia e/ou hipotensão.⁽⁴²⁾ Hipotensão e hipovolemia também levam a um aumento da atividade simpática e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual age duplamente: aumentando a retenção de sódio pela ação da aldosterona nos túbulos distais e dutos coletores, ativando a reabsorção deste íon, e aumentando a retenção hídrica pelo estímulo à liberação de ADH.⁽¹¹¹⁾ A figura 8 resume a osmorregulação e a barorregulação responsáveis pela liberação do hormônio antidiurético.

Embora o ADH seja o mais conhecido hormônio envolvido no controle do sódio, a família dos peptídeos natriuréticos, composta pelos peptídeos natriuréticos atrial (PNA), cerebral (PNC) e tipo-C (PN-c), possui um papel igualmente importante. O PNA é secretado das câmaras cardíacas (em especial átrios), em resposta à extensão muscular do coração; já o PNC está presente no parênquima cerebral e nos ventrículos cardíacos. Estes peptídeos

provocam vasodilatação e deslocamento de volume do espaço intravascular para o extracelular, levando à redução de pressão arterial.^(115, 116)

Figura 8: Reação à reposição de água. As linhas pontilhadas indicam processos positivos de conservação da água por osmorregulação. As linhas tracejadas representam a barorreregulação.

ADH: hormônio antidiurético; LEC: líquido extracelular; ROF: reflexo orofaríngeo; SNC: sistema nervoso central.⁽¹¹³⁾

O PNA aumenta a taxa de filtração glomerular através da dilatação da arteríola aferente e constrição da arteríola eferente, além de agir diretamente no nefrón, inibindo o transporte de sódio e água nos túbulos contorcidos proximais, antagonizando o ADH nos dutos coletores e bloqueando a reabsorção de sódio na porção medular do duto coletor, levando à maior excreção de sódio e redução dos níveis plasmáticos deste íon.^(115, 116)

Estes processos de regulação hídrica objetivam manter os volumes extra e intracelular constantes, mesmo diante de variações na concentração das partículas osmoticamente ativas. Em doentes neurológicos, porém, é frequente a perda destes mecanismos de adaptação e, no caso do traumatismo craniano grave, estas condições podem ser pouco toleradas, pois em geral já existe edema resultante da lesão primária.⁽¹¹²⁾

1.3 HIPERNATREMIA

A hipernatremia é definida como o distúrbio hidroeletrólítico (DHE) em que a concentração sérica de sódio é superior a 145 mEq/L.^(69, 70, 112, 117) Ela ocorre quando há perda acentuada de água livre (renal, enteral ou insensível), redução da entrada de água livre (mecanismo de sede ineficaz ou perda de acesso à água) ou por ganho aumentado de sódio, ou ainda pela combinação destas três situações.⁽¹¹⁷⁾ A hipernatremia mantida dificilmente ocorre em indivíduos saudáveis e conscientes, uma vez que o aumento da osmolaridade estimula a liberação do ADH e a sede, e a consequente ingestão de água normaliza os valores do sódio plasmático. Em idosos, crianças e pacientes com nível de consciência alterado, entretanto, este mecanismo de regulação pode falhar, levando à ocorrência do DHE.⁽¹¹⁴⁾

Os pacientes críticos, em especial os neurocríticos, apresentam frequentemente fatores de risco para o desenvolvimento de hipernatremia: alteração do nível de consciência com comprometimento da sensação de sede; perda hídrica por febre; acometimento do eixo hipotálamo-hipófise causando DI central; e uso habitual de diuréticos osmóticos e soluções salinas hipertônicas para tratamento de hipertensão intracraniana.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ Assim, nestes pacientes, a incidência deste distúrbio é considerável, o que exige (quando não é possível a prevenção), uma detecção e correção precoces.

Os sintomas causados pela hipernatremia decorrem da desidratação das células, pela saída de água do intracelular para o extracelular, e sua gravidade depende diretamente da velocidade de instalação do distúrbio (agudo ou crônico).⁽¹¹⁷⁾ Porém, para que tais sintomas ocorram, em geral, é necessário que o sódio sérico atinja valores superiores a 160 mEq/L.^(112, 118) É importante frisar que, no caso das células cerebrais, existem mecanismos de proteção contra os efeitos da hipernatremia: em uma fase inicial, que acontece em poucas horas, ocorre uma rápida entrada de eletrólitos para a célula cerebral, com consequente entrada de mais água para o seu interior. A esta resposta segue-se uma fase adaptativa mais lenta, na qual há acumulação de osmólitos no interior do neurônio, possibilitando o equilíbrio osmótico e a saída dos eletrólitos do interior da célula.^(112, 114) Deste modo, pacientes com instalação lenta do quadro de hipernatremia, podem ser assintomáticos, diferentemente dos casos de hipernatremia aguda, em que não ocorrem tais mecanismos de adaptação.

Dentre as causas de hipernatremia em pacientes críticos e, em particular, em pacientes neurocríticos, a DI central merece destaque. Esta condição ocorre quando há uma falha na liberação homeostática do ADH a partir do eixo hipotálamo-hipófise, sendo caracterizada pela

incapacidade renal de concentrar a urina e pela perda de um grande volume de urina inadequadamente diluída, com consequente aumento da osmolaridade plasmática, devido à perda desproporcional de água em relação ao sódio, com progressiva desidratação.^(69, 119, 120) Ela resulta de qualquer condição em que há prejuízo na síntese, transporte ou liberação do ADH.⁽¹¹⁹⁾ Os quadros clínicos que cursam com o DI central são pós-operatórios de cirurgias hipofisárias, TCE (quando há lesão na porção posterior da hipófise), hemorragia subaracnóidea (HSA) por aneurisma de artéria comunicante anterior, tumores de hipófise, hipertensão intracraniana, meningites, encefalites e morte cerebral.^(42, 69) Em pacientes acordados, os sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e sede, na presença de hipernatremia e de fatores predisponentes, fazem o diagnóstico de DI relativamente simples, devendo-se excluir casos de hiperglicemia.⁽¹¹¹⁾ Já em pacientes neurológicos, em especial em casos de TCE, a investigação pode exigir mais cuidado. Nesses pacientes, o diagnóstico de DI é feito na presença de: poliúria (usualmente > 3000 ml em 24 horas); hipernatremia (>145 mEq/L); alta osmolalidade sérica (>305 mOsm/kg); osmolalidade urinária baixa (<350mOsm/kg) e baixa densidade urinária (<1005 g/ml).^(42, 69, 111, 112, 117) O tratamento do DI central objetiva corrigir a deficiência de ADH e restaurar o balanço hídrico e a volemia e baseia-se na expansão volêmica e na reposição de desmopressina por via oral, nasal, subcutânea ou endovenosa.^(42, 69)

A ocorrência da hipernatremia pode causar prejuízos em órgãos e sistemas, levando a consequências deletérias para o paciente.⁽¹²¹⁾ Por ser o sódio um soluto osmoticamente eficaz, e de maior peso para a determinação da osmolaridade plasmática, a presença de hipernatremia sempre representará hiperosmolaridade.^(117, 121) A hiperosmolaridade, por sua vez, possui efeitos diversos nas funções corporais, sendo a maior repercussão no sistema nervoso. O desvio da água livre do meio intracelular para o meio extracelular, causado pela hiperosmolaridade, é capaz de levar à ruptura vascular e desidratação dos neurônios, o que pode causar manifestações confusão mental, irritabilidade, letargia e alteração no padrão do sono, fraqueza muscular e cólicas.^(28, 32, 117) Em casos mais graves e de instalação mais abrupta, podem ocorrer convulsões, hemorragias intracranianas, mielinólise pontina e extrapontina e coma.⁽⁷⁰⁾ No sistema nervoso periférico, câimbras e fraqueza muscular são possíveis, com aumento do tempo de ventilação mecânica em pacientes intubados.⁽¹¹⁷⁾

A influência da hiperosmolaridade em outros órgãos e sistemas também vem sido demonstrada. Estudos *in vitro* demonstraram que o distúrbio provoca prejuízo na utilização da glicose e na liberação da glicose dependente de glucagon; em testes em voluntários saudáveis, a elevação da osmolaridade sérica acarretou um déficit no metabolismo da glicose mediado por insulina, gerando hiperglicemia, além de reduzir a gliconeogênese hepática.^(122, 123) Em

pacientes internados por diabetes mellitus, foi observado que a presença de hiperosmolaridade elevou o risco de eventos trombóticos venosos.^(124, 125) Redução da contratilidade ventricular esquerda, rabdomiólise e insuficiência renal aguda também foram relatadas em alguns trabalhos.⁽¹¹⁷⁾

Diante de todas essas potenciais complicações, não é de se estranhar que os pacientes que desenvolvem hipernatremia apresentam piores desfechos clínicos. Naqueles internados em enfermarias, a incidência deste DHE é baixa (cerca de 1-2%) e também eles são afetados.^(117, 125, 126) Jung W.J. e colaboradores relataram, em um estudo recente que avaliou por dois anos quase 80 mil indivíduos internados em enfermaria de um hospital terciário na Coréia do Sul, que em 0,2% deles, a hipernatremia estava presente já na admissão hospitalar.⁽¹²⁷⁾ Em suas análises uni e multivariadas, os autores constataram que os sujeitos admitidos com hipernatremia moderada e grave (Na sérico maior ou igual a 151 mEq/L) eram mais idosos, tiveram maior tempo de internação e maior taxa de mortalidade, mesmo após ajuste para as variáveis de confusão. Além disso, mais de 30% dos pacientes que foram admitidos com hipernatremia leve (considerada no estudo o Na sérico entre 147 e 149) evoluíram para hipernatremia grave devido correção insuficiente ou inadequada do distúrbio.⁽¹²⁷⁾

Em uma outra pesquisa cujos participantes estavam internados em enfermaria, realizada em um hospital universitário em Shanghai, China, quase 91 mil pacientes foram avaliados consecutiva e prospectivamente por um ano.⁽¹²⁸⁾ Destes, 1727 (1,9%) apresentaram hipernatremia, sendo que a mesma já estava presente na admissão em 50,4% dos casos. Os pacientes hipernatrêmicos foram hospitalizados por diferentes doenças de base, sendo as mais frequentes as enfermidades neurológicas (5,6%), cirurgias toracocardiácas (4,6%), endocrinopatias (2,4%) e doenças do trato genitourinário (2,1%). Na análise dos desfechos, no grupo com hipernatremia houve maior incidência de insuficiência renal aguda, maior tempo de internação hospitalar, maior custo hospitalar e maior taxa de mortalidade. A análise multivariada também evidenciou que a hipernatremia foi fator de risco independente para óbito, sendo que a hipernatremia adquirida no hospital teve risco relativo duas vezes maior que aquela adquirida na comunidade.⁽¹²⁸⁾

Em pacientes críticos, internados em unidades de terapia intensiva (UTI), a incidência de hipernatremia aumenta consideravelmente (em torno de 26% nos pacientes clínicos e 10% nos cirúrgicos), com grande impacto sobre a morbimortalidade.^(71, 117) Estes pacientes muitas vezes estão com o nível e/ou conteúdo da consciência alterado, ou ainda sedados, o que dificulta sua expressão de sede. Além disso, possuem mais fatores de risco para perda de água livre, tais como o uso de diuréticos de alça, presença de DI, diurese osmótica por uso de manitol ou por

hiperglicemia, bem como as perdas extrarrenais provocadas por febre e diarreia.^(117, 126) Outro fator contribuinte é a infusão de soluções salinas para expansão volêmica ou para manutenção da euvolemia, muitas das quais, apesar de serem consideradas isotônicas, podem ser hipertônicas quando comparadas com os líquidos perdidos pelo paciente.^(117, 129)

Muitas pesquisas sobre a incidência e impacto prognóstico da hipernatremia em pacientes críticos já foram realizadas. Já em 1984, um estudo com 228 pacientes internados por trauma em UTI revelou que a hiperosmolaridade causada por hipernatremia foi fator de risco independente para maior mortalidade⁽¹³⁰⁾. Polderman e colaboradores, em 1999, publicaram uma pesquisa que estudou diretamente pacientes que desenvolveram hipernatremia em uma UTI mista.⁽¹³¹⁾ Dos 389 sujeitos incluídos, a hipernatremia (considerada neste estudo Na sérico ≥ 150 mEq/L) esteve presente 8,9% dos casos, sendo que em 64,7% destes as alterações nos valores do sódio sérico iniciaram dias antes, porém as tentativas de correção foram insatisfatórias. A mortalidade no grupo com o sódio sérico mais elevado foi 32% (contra 20,3% no grupo normonatremico), com significância estatística.⁽¹³¹⁾ Uma das maiores publicações sobre o tema foi feita nos Estados Unidos e avaliou 207702 pacientes de 344 UTIs americanas, durante janeiro de 2008 a setembro de 2010.⁽¹³²⁾ O grupo com hipernatremia foi composto por todos os participantes da pesquisa que foram admitidos na UTI com sódio sérico normal e tiveram pelo menos um valor superior a 149 mEq/L após 48 horas da admissão, encontrando-se, assim, uma incidência de 4,3%. Neste estudo, a hipernatremia também foi considerada fator de risco independente para óbito e para maior tempo de internação na UTI.⁽¹³²⁾

Em pacientes neurológicos, em especial em neurocríticos, o risco para o desenvolvimento de hipernatremia durante a internação é ainda maior.^(70, 133) Tais pacientes, além dos fatores predisponentes para hipernatremia já citados, possuem outros agravantes: o uso frequente de terapia osmótica e soluções salinas hipertônicas para o tratamento de edema cerebral e da hipertensão intracraniana; a perda hídrica por febre de origem central e o acometimento e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise, com predisposição a distúrbios hidroeletrólíticos, dentre eles o DI central.^(70, 134, 135) Além disso, por ser a hiponatremia um fator de risco bem determinado para o edema cerebral secundário em pacientes com distúrbios neurológicos graves, em alguns casos a hipernatremia é intencionalmente provocada, como forma de prevenção do edema, apesar das poucas evidências clínicas do benefício de tal prática.⁽¹³³⁻¹³⁵⁾

Estudos realizados em UTIs neurológicas sobre disnatremias e, particularmente, hipernatremia, são consistentes em demonstrar este DHE como fator de risco independente para óbito e maior tempo de internação.^(70, 134-138) Uma das maiores investigações sobre o tema foi

realizada por Aiyagari e colaboradores, em Washington, na década de 90, com a avaliação de 4296 pacientes neurocríticos, internados por doenças cerebrovasculares, traumatismo craniano, tumores, entre outros.⁽⁷⁰⁾ A incidência de hipernatremia (considerada pelos autores a presença de pelo menos um valor de Na sérico > 150 mEq/L durante a internação na UTI) foi 7,9%, sendo encontrada nesse grupo uma menor mediana do valor da ECG da admissão e maior média do valor do índice de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), além de maior taxa de mortalidade quando comparado ao grupo sem hipernatremia, em uma análise univariada (30,1% vs. 10,2%). Também foi observado que a taxa de mortalidade aumentou progressivamente quando dividido o grupo com hipernatremia em leve (Na até 155 mEq/L), moderada (Na entre 155 e 160 mEq/L) e grave (Na > 160 mEq/L). No entanto, na análise multivariada, apenas a hipernatremia grave foi considerada fator de risco independente para óbito. Em contrapartida, em uma pesquisa realizada em Pequim entre os anos de 2009 a 2012 e que analisou 519 pacientes neurocríticos, a incidência de hipernatremia (definida como Na sérico > 145 mEq/L) foi significativamente maior (34,1%), com também maior taxa de mortalidade (42%) em relação ao grupo com hiponatremia e normonatremia (17% e 16%, respectivamente).⁽¹³⁴⁾ Neste estudo, a hipernatremia foi considerada fator de risco independente para óbito, mesmo em casos mais leves.⁽¹³⁴⁾

Dentre os pacientes neurocríticos, as vítimas de traumatismo craniano grave merecem especial atenção tanto pela alta morbimortalidade referente a esta patologia como pelo papel crucial do edema cerebral e da hipertensão intracraniana como lesões secundárias nos desfechos clínicos. Como forma de prevenir o edema cerebral, criou-se uma rotina de manter os níveis de sódio destes pacientes mais elevado, a fim de evitar a saída de líquido do meio intra para o meio extracelular; além disso, há uma relutância em corrigir a hipernatremia pelo receio de piora do edema.^(70, 134, 135) Ademais, como comumente há monitorização da PIC, o diagnóstico de HIC é mais rotineiro nestes pacientes, exigindo rápido manejo, o qual, muitas vezes, inclui o uso de terapia osmótica, podendo haver aumento secundário da natremia.⁽¹³⁹⁾ A ocorrência de DI central, relacionada ou não com morte encefálica, também é frequente e contribui significativamente para a incidência de hipernatremia nestes pacientes.⁽¹⁴⁰⁾

As publicações de estudos sobre a relação entre hipernatremia e TCE são relativamente recentes. Froelich et al.⁽¹⁴¹⁾ publicaram em 2009 um estudo que avaliou prospectivamente 187 pacientes neurocríticos graves (ECG admissão <9), dos quais 30 eram vítimas de TCE, internados em uma UTI neurológica de um hospital terciário de Nova York, com o objetivo de analisar os efeitos do uso de SSH contínua, em comparação ao uso de solução salina a 0,9%. Entre os 107 pacientes que fizeram uso de SSH a 2 ou 3%, foi observada a ocorrência de

hipernatremia moderada (pelo menos um valor de Na sérico > 155 mEq/L) em 52,3% dos indivíduos, contra 16,3% no grupo de 80 pacientes que recebeu apenas solução fisiológica ($p < 0,001$).⁽¹⁴¹⁾ A frequência de hipernatremia grave (pelo menos um valor de Na sérico > 160 mEq/L) também foi maior no grupo que recebeu SSH (33,6% vs. 5%, $p < 0,001$).⁽¹⁴¹⁾ Os pacientes que desenvolveram hipernatremia moderada e grave tiveram maiores valores de ureia e creatinina após 5 dias do uso quando comparados com os pacientes que não tiveram o distúrbio ($p < 0,05$); não houve diferença em relação à ocorrência de infecções e TVP.⁽¹⁴¹⁾ O estudo, entretanto, não avaliou desfecho funcional ou mortalidade; além disso, a decisão de usar SSH ou SF 0,9% era baseada no julgamento da equipe médica e não por randomização.

Também em 2009, Maggiore et al.⁽⁷¹⁾ publicaram um estudo prospectivo observacional que contemplou 130 pacientes vítimas de TCE grave internados em uma UTI de um hospital universitário italiano e comparou o grupo de pacientes que desenvolveu hipernatremia durante a estadia na UTI (definida como Na sérico > 145 mEq/L em pelo menos duas ocasiões no mesmo dia de internação) com o grupo que não apresentou esta desordem, em relação à mortalidade no 14º dia após o trauma. A média geral dos valores do Na sérico na admissão na UTI foi 139 mEq/L, sendo que apenas 2,3% dos pacientes já apresentavam hipernatremia; entretanto, ao longo da internação, esta disnatremia ocorreu em 15,9% dos pacientes.⁽⁷¹⁾ A taxa de mortalidade na UTI foi 26,2% e a mortalidade hospitalar, 31,5%; em uma análise por regressão de Cox, a hipernatremia foi associada a um aumento de três vezes no risco de óbito, mesmo após ajuste para os dados basais ($p 0,003$). Foi também feita uma análise da influência da hipernatremia na mortalidade após ajuste para o uso de desmopressina (critério usado pelos autores para inferir a ocorrência de DI central) e, nesse caso, não se confirmou que a mesma constituía um fator de risco independente para óbito [*Hazard ratio* (HR) 0,58; IC 95% 0,07–3,67; $p 0,57$].⁽⁷¹⁾

Em 2010, Shehata et al.⁽¹⁴²⁾ apresentaram no *30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*, em Bruxelas, um estudo que incluiu 100 pacientes internados por TCE grave em uma UTI neurológica em Cairo e que objetivou avaliar se a ocorrência de hipernatremia (definida como pelo menos um valor de Na sérico > 145 mEq/L) aumentava o risco de óbito nesse grupo de pacientes. A hipernatremia foi documentada em 40% dos pacientes e a mortalidade hospitalar foi de 36%. Após ajuste para outros fatores de risco, incluindo ECG da admissão, a hipernatremia foi associada de forma independente a maior risco de óbito (HR 3,2; $p = 0,0001$).

A única produção nacional que estudou diretamente as disnatremias no traumatismo craniano foi publicado em 2011 por Paiva et al.⁽¹⁴³⁾ Oitenta pacientes com TCE moderado ou

grave isolado, internados em uma UTI do Hospital das Clínicas de São Paulo, foram acompanhados prospectivamente com o propósito de verificar a frequência de distúrbios de sódio nos mesmos. Considerou-se que o DHE estava presente caso houvesse pelo menos um valor de Na^+ sérico medido, desde a admissão hospitalar até o 30º dia de internação, < 130 mEq/L (hiponatremia) ou > 145 mEq/L (hipernatremia). Dezesesseis pacientes (20%) apresentaram hiponatremia e 20 (25%), hipernatremia⁽¹⁴³⁾. A incidência das disnatremias entre os pacientes com lesões difusas foi maior do que entre aqueles que tiveram hematoma intracerebral ($p = 0,022$).⁽¹⁴³⁾ Não foram feitas comparações entre os pacientes que desenvolveram os DHE e aqueles que se mantiveram normonatremicos em relação a desfechos clínicos.

O maior estudo que investigou a relação entre hipernatremia e TCE grave foi realizado na China e publicado por Li et al. em 2012.⁽⁷²⁾ Um total de 881 pacientes foram incluídos; hipernatremia foi definida como pelo menos um valor de Na sérico ≥ 150 mEq/L e classificada em leve ($150 \text{ mEq/L} \leq \text{Na} < 155 \text{ mEq/L}$), moderada ($155 \text{ mEq/L} \leq \text{Na} < 160 \text{ mEq/L}$) e grave ($\text{Na} \geq 160 \text{ mEq/L}$). Trinta por cento dos pacientes desenvolveram hipernatremia, a qual foi leve em 3,8% dos casos, moderada em 7,5% e grave em 18,7%. A taxa de mortalidade na UTI foi 21,8%, havendo uma associação visível entre hipernatremia e óbito: dentre os pacientes que não tiveram este DHE, apenas 2% foram a óbito; já entre os pacientes com hipernatremia leve, observou-se uma mortalidade de 20,6%; naqueles com hipernatremia moderada, a taxa foi de 42,4% e entre os que tiveram hipernatremia grave, 86,8%.⁽⁷²⁾ Em uma análise multivariada para risco de óbito em que foram avaliadas as variáveis ECG admissão, APACHE II, hipernatremia e uso de manitol, todos os níveis de hipernatremia foram fatores de risco isolados para maior mortalidade. Entretanto, apesar do grande número de pacientes avaliados e dos notáveis resultados, este estudo foi posteriormente criticado por não ter considerado em suas análises um importante fator de confusão: 96,7% dos pacientes que tiveram hipernatremia e evoluíram a óbito apresentaram DI central, o qual, em muitos casos, é um indicador de morte encefálica, o que torna, assim, a hipernatremia uma consequência e não um fator contribuinte para o óbito.⁽¹³⁹⁾

Um estudo recente trouxe resultados diferentes dos anteriormente apresentados. Em 2016, Tan et al. publicaram uma coorte retrospectiva, realizada em dois centros canadenses, que objetivou averiguar a associação entre o uso de SSH contínua e a hipernatremia com a mortalidade hospitalar.⁽¹⁴⁴⁾ Duzentos e trinta e um pacientes com TCE grave e com monitorização invasiva da PIC foram incluídos e conduzidos segundo os protocolos de BTF; se houvesse aumento da PIC para valores superiores a 20 mmHg por mais de 5 min, era iniciada

SSH a 3% em infusão contínua. O sódio sérico foi medido todos os dias às 8hs, por 14 dias, e hipernatremia foi definida pela presença de pelo menos um valor acima de 145 mEq/L. Cento e setenta e cinco pacientes (65%) adquiriram hipernatremia e este DHE foi mais frequente no grupo que fez uso de SSH contínua (82% vs. 46%, $p < 0,001$).⁽¹⁴⁴⁾ O índice de mortalidade geral foi de 26%; nas análises uni e multivariada, nem hipernatremia nem uso de SSH foram associadas à maior chance de óbito, sendo considerados preditores independentes o uso de desmopressina, o escore APACHE II e a alteração na reatividade pupilar.⁽¹⁴⁴⁾ No entanto, o valor da mediana do sódio no grupo com hipernatremia foi 146 mEq/L, com intervalo interquartil (IQ) [142-147], o que configurou, nestes pacientes, apenas uma hipernatremia leve.⁽¹⁴⁴⁾

Mais recentemente, em 2017, Vedantam et al. publicaram um estudo que avaliou retrospectivamente 588 pacientes com TCE grave, admitidos em uma UTI neurológica de Houston, Texas, entre 1986 e 2012, visando analisar a associação entre hipernatremia e mortalidade.⁽¹⁴⁰⁾ Níveis de hipernatremia foram definidos de acordo com o valor máximo de sódio apresentado durante a internação, podendo ser ausente ($\text{Na máx.} \leq 150 \text{ mEq/L}$), leve ($150 \text{ mEq/L} < \text{Na} \leq 155 \text{ mEq/L}$), moderada ($155 \text{ mEq/L} < \text{Na} \leq 160 \text{ mEq/L}$) ou grave ($\text{Na} > 160 \text{ mEq/L}$). Foram excluídos pacientes com menos que três valores de sódio durante a internação, os que fizeram uso de desmopressina, os que tiveram diagnóstico de DI central e aqueles que já apresentavam Na^+ sérico na admissão superior a 150 mEq/L. Hipernatremia foi detectada em 36,9% dos indivíduos avaliados e a taxa de mortalidade hospitalar foi de 25,2%; em uma análise multivariada por regressão de Cox, o distúrbio de sódio foi fator de risco independente para óbito, quando analisado juntamente com outros fatores (idade, ECG admissão, escore de Marshall e alteração nas pupilas à admissão).⁽¹⁴⁰⁾ A influência da hipernatremia na mortalidade ascendeu progressivamente com o grau desse distúrbio: o grupo com hipernatremia leve apresentou HR 3,4; no grupo com hipernatremia moderada a razão foi de 4,4 e no grupo com hipernatremia grave, 8,4.⁽¹⁴⁰⁾ O desfecho funcional dos sobreviventes não foi avaliado neste estudo.

Apesar da consistência dos estudos em associar a ocorrência de hipernatremia a piores desfechos clínicos em pacientes com trauma craniano grave, ainda não há dados robustos que confirmem se este DHE é um fator de risco isolado ou apenas um marcador de gravidade.⁽¹³⁹⁾ Diante de resultados ainda bastante conflitantes e da escassez de dados nacionais sobre o tema, fazem-se necessárias mais investigações e pesquisas sobre o papel da hipernatremia no desfecho neurológico e da mortalidade de pacientes com traumatismo craniano grave, como modo a melhorar o atendimento e, até mesmo, a morbimortalidade associada a esta patologia.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Identificar a incidência e os fatores preditivos da hipernatremia na fase aguda em pacientes com TCE grave, em uma amostra de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP;
- Verificar se a hipernatremia na fase aguda constitui um fator de risco independente de óbito intra-hospitalar em pacientes com TCE grave.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as características demográficas e clínicas de uma amostra de pacientes com TCE grave internados em uma Unidade de Terapia Intensiva;
- Avaliar a associação entre hipernatremia na fase aguda no desfecho funcional destes pacientes e tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar.

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, transversal, retrospectivo, unicêntrico, com revisão dos prontuários dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão e que não apresentavam nenhum critério de exclusão.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Objetivou-se neste estudo a inclusão de todos os pacientes que foram internados na UTI adulto da Unidade de Emergência (UE) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com o diagnóstico de TCE grave, no período de 1º de janeiro de 2011 a 17 de maio de 2015. Para isso, realizou-se uma triagem inicial a partir da lista de todos os pacientes que foram internados na UTI no período acima e que possuíam os seguintes diagnósticos pelo Código Internacional de Doenças (CID):

- S00 e subdivisões (traumatismo superficial na cabeça)
- S06 e subdivisões (traumatismo intracraniano)
- S09 e subdivisões (traumatismo na cabeça)
- T14 e subdivisões (traumatismo em região do corpo não especificada)
- T90 e subdivisões (sequelas de traumatismo na cabeça)
- V e subdivisões (pedestre/ocupante de veículo traumatizado em colisões)

A partir da lista, cada caso foi avaliado para definição da amostra do estudo, a partir dos critérios de inclusão e exclusão, assim definidos:

- Critérios de inclusão:
 - Idade maior ou igual a 18 anos;
 - Diagnóstico clínico e/ou tomográfico de traumatismo craniano grave, registrado em evolução médica;
 - ECG inicial < 9 (após estabilização hemodinâmica e antes do início da sedação).

- Critérios de exclusão:
 - Tempo de internação em UTI inferior a 24 horas;
 - Admissão na UTI após 5 ou mais dias do trauma;
 - História de Insuficiência Renal Crônica, tumor hipofisário ou craniofaringioma, registrada em evolução médica;
 - Prontuários com dados insuficientes.

3.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados demográficos, clínicos e radiológicos foi feita a partir da revisão dos prontuários de papel e/ou eletrônico, com o preenchimento de uma ficha padronizada. Foram registrados:

- Dados demográficos: idade, sexo e cidade de procedência
- Dados sobre o trauma: data e hora; local (perímetro urbano, zona rural ou rodovia); mecanismo (colisão moto, colisão automóvel, colisão bicicleta, atropelamento, quedas, agressões, penetrantes ou explosão); ECG na cena.
- Antecedentes pessoais: fatores de risco referidos (etilismo, tabagismo e drogadição) e história referida de hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes.
- Sintomatologia inicial: ECG na admissão na UE, tempo trauma-UE, estabilidade hemodinâmica na admissão (pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg), traumas associados (torácico, abdominal, ortopédico, pélvico e/ou trauma raquimedular)
- Escores de gravidade relacionados ao trauma:
 - RTS (*Revised Trauma Score*) – ANEXO C –: escore que leva em conta dados sobre as funções vitais do paciente, avaliados no atendimento inicial. É calculado a partir da ECG, pressão arterial sistólica e frequência respiratória apresentados pelo indivíduo na admissão hospitalar e correlaciona-se com a mortalidade precoce⁽²⁾.
 - ISS (*Injury Severity Score*) – ANEXO D –: escore que avalia as lesões apresentadas pelo paciente nas diversas regiões do corpo (geral ou externo, cabeça e pescoço, face, tórax, abdome/conteúdo pélvico, extremidades e anel pélvico), de acordo com a gravidade apresentada em cada uma delas, pontuadas de 1 a 6 (1)leve, 2) moderada, 3) grave, sem risco iminente de vida,

4) grave, com risco iminente de vida, 5) crítica, de sobrevida duvidosa e 6) quase sempre fatal). É calculado considerando-se dados clínicos, radiológicos e achados cirúrgicos, correlacionando-se, assim, com a mortalidade tardia⁽²⁾.

- Exames laboratoriais séricos na admissão: glicemia, sódio, potássio, ureia, creatinina, INR (razão de normalidade internacional), hemoglobina e plaquetas.
- Tomografia de crânio inicial: achados encontrados descritos no laudo emitido por dois radiologistas assistentes (fratura, edema cerebral, contusão cerebral, hemorragia subdural aguda, hemorragia extradural aguda, hemorragia subaracnóidea, desvio de linha média, petéquias puntiformes sugestivas de lesão axonal difusa e outros achados).
- Dados relacionados à conduta: realização de neurocirurgia de urgência ou emergência, tempo admissão hospitalar-neurocirurgia, tempo admissão hospitalar-admissão na UTI.
- Dados relacionados à evolução na UTI:
 - Escore de avaliação de gravidade APACHE II (ANEXO E): desenvolvido em 1985 com o objetivo de prever a possibilidade de recuperação em pacientes graves, baseado em três pilares: o escore fisiológico agudo (calculado a partir dos piores valores dos sinais vitais, exames laboratoriais e ECG nas primeiras 24 horas de internação da UTI), o ajuste para a idade, e o ajuste para o estado prévio de saúde⁽¹⁴⁵⁾. Apesar de não ser o índice de gravidade para doentes críticos mais atual, este escore foi escolhido por utilizar variáveis mais facilmente encontradas em uma análise retrospectiva de prontuários.
 - Uso de medicamentos: antibióticos (exceto para profilaxia), manitol e solução salina hipertônica.
 - Parâmetros clínicos: pressão intracraniana de entrada, para os pacientes monitorizados; e balanço hídrico (BH) acumulado nos primeiros sete dias de internação na UTI, calculado a partir das anotações de enfermagem e das evoluções médicas.
- Ocorrência de complicações: hipertensão intracraniana (definida por PIC > 20 mmHg em pacientes monitorizados e/ou por julgamento clínico do médico assistente), pneumonia, meningite e/ou ventriculite, insuficiência renal aguda (IRA), necessidade de hemodiálise, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome cerebral perdedora de sal e DI central. Pneumonia e meningite/ventriculite foram

consideradas presentes quando havia suspeição ou comprovação diagnóstica registradas em evolução médica, exames laboratoriais (hemograma, proteína C reativa, líquido e culturas) e/ou radiológicos (radiografia de tórax) compatíveis e tratamento antibiótico direcionado. A ocorrência de insuficiência renal aguda foi presente quando anotada em evolução médica, com exames laboratoriais (ureia e creatinina) compatíveis. O diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo foi positivo quando houve registro em evolução médica, além de exames clínicos (gasometria arterial) e radiológico concordantes. Síndrome cerebral perdedora de sal foi julgada como presente nos casos em que houve registro no prontuário, com exame laboratorial condizente (sódio urinário), poliúria e tratamento direcionado. Diabetes insípido central foi considerado presente nos casos em que houve anotação deste diagnóstico em prontuário médico, além de hipernatremia, poliúria e tratamento direcionado com desmopressina, com ou sem exames laboratoriais de sódio e osmolaridade séricas presentes.

3.4 DEFINIÇÃO DE HIPERNATREMIA

Para determinar quais pacientes desenvolveram hipernatremia na fase aguda do TCE, foram coletados os valores diários do sódio sérico de cada participante, nos primeiros sete dias após o trauma. Considerou-se o valor coletado no momento mais próximo ao horário da coleta de rotina da UTI (por volta das 08h da manhã), para maior uniformidade entre os casos. Em alguns raros casos, não houve coleta de nenhum valor do sódio sérico em alguns dias; nestas situações, foi considerado o mesmo valor do dia anterior.

A ocorrência de hipernatremia foi estabelecida como a presença de dois ou mais valores de sódio sérico, nos primeiros sete dias após o trauma, superiores a 145 mEq/L (considerado o limite superior de normalidade pelo laboratório da UE-HCFMRP). Posteriormente, optou-se por classificar a hipernatremia como leve e grave, com base em outros estudos já publicados sobre o tema. Considerou-se hipernatremia leve quando os valores de sódio se encontravam acima de 145 mEq/L e abaixo de 150 mEq/L; e hipernatremia grave, quando pelo menos um valor de sódio sérico aferido fosse igual ou maior que 150 mEq/L.

3.5 DESFECHOS AVALIADOS

Foram considerados como desfechos nesse estudo a mortalidade na UTI, mortalidade intra-hospitalar, o *Glasgow Outcome Score* na alta hospitalar, o tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica e a incidência de complicações (pneumonia, meningite ou ventriculite, insuficiência renal aguda, hemodiálise, síndrome da angústia respiratória aguda).

O GOS foi escolhido como escore de avaliação de desfecho funcional por ser um dos instrumentos de medida da capacidade funcional mais comumente utilizados nas pesquisas sobre TCE e por sua facilidade de aplicação, mesmo retrospectivamente. Neste estudo, o escore foi calculado com base nos dados de evolução médica e da equipe multiprofissional (fisioterapia, psicologia, enfermagem e fonoaudiologia), no momento da alta hospitalar, dos pacientes sobreviventes. Com base na literatura vigente, foi considerado desfecho funcional favorável os casos com GOS na alta 4 ou 5 e desfecho funcional desfavorável, GOS 1 a 3⁽⁷⁴⁾.

3.6 OCORRÊNCIA DE MORTE ENCEFÁLICA

Para a avaliação dos fatores predisponentes para hipernatremia e os fatores de risco para mortalidade e pior desfecho funcional, foram excluídos os pacientes que evoluíram com DI central e morte encefálica, devido ao viés de confusão causado por este evento.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram consideradas variáveis independentes neste estudo os dados demográficos do paciente; antecedentes pessoais; dados referentes ao trauma; sintomatologia inicial e exames laboratoriais à admissão hospitalar; traumas associados; lesões encontradas nos exames de TC crânio de admissão; cirurgias realizadas e dados referentes à evolução na UTI. Os desfechos avaliados foram a mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e desfecho neurológico estimado pelo GOS na alta hospitalar nos pacientes sobreviventes.

As variáveis quantitativas foram descritas com medidas de tendência central e dispersão, sendo utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição das mesmas; no caso de variáveis numéricas ordinais ou com valores de desvio extremo da média, a descrição foi realizada com medianas e intervalos inter-quartis. As variáveis contínuas foram descritas com medidas de média e desvio padrão e as variáveis categóricas, com

distribuição e frequência.

Na análise univariada, as diferenças entre os grupos foram testadas com o teste *t* de Student para variáveis de distribuição normal e com o teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não-normal, enquanto o teste exato de Fisher foi empregado para testar as diferenças de distribuição das variáveis categóricas. As correlações foram apresentadas com coeficientes de Pearson (variáveis numéricas contínuas) e de Spearman (variáveis numéricas categóricas). O teorema do limite central foi aplicado quando apropriado. As variáveis que tiveram associações com os desfechos com um valor de $p < 0,1$ foram selecionadas para inclusão em modelos de regressão linear na análise multivariada para os desfechos mortalidade hospitalar e GOS na alta.

Uma curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi construída com os valores máximos de sódio apresentados na fase aguda para investigar o valor mais acurado para predizer óbito, através da análise de sua estatística C (área sob a curva).

O efeito da hipernatremia leve e da hipernatremia grave nos tempos de ventilação mecânica, tempo de internação da UTI e tempo de internação hospitalar foi determinado através de uma análise de variância (ANOVA) com teste *post-hoc* de Tukey.

Para todos os testes realizados, considerou-se estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$ (bicaudal). A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 22.0.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, número do processo 683.722. Devido a sua natureza retrospectiva, foi dispensado o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido.

4. RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Entre janeiro de 2011 a maio de 2015, 628 pacientes foram internados na UTI da UE-HCFMRP com os diagnósticos considerados para a triagem inicial deste estudo. Destes, 374 foram excluídos pelas seguintes razões: em 112 pacientes não se confirmou o diagnóstico de TCE; 185 pacientes apresentaram TCE moderado ou leve; 23 pacientes permaneceram internados por menos de 24 horas na UTI; 38 foram internados na UTI após o quinto dia do trauma; 10 pacientes tinham menos de 18 anos e não foi possível ter acesso aos dados de 6 pacientes. Assim, 254 pacientes foram incluídos, como representado na figura 9:

Figura 9: Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo

Para a análise dos dados demográficos e relacionados ao trauma e a sua evolução, considerou-se todos os pacientes incluídos. Quarenta deles tiveram DI associada à morte encefálica e não foram englobados para a avaliação da incidência de hipernatremia e dos

desfechos considerados, incluindo-se, assim, 214 pacientes para esta análise. Destes, 64 (29,9%) apresentaram hipernatremia na fase aguda. As características demográficas e clínicas da população geral do estudo e dos pacientes com e sem hipernatremia estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP

Variável	Total (n=254)	Com hipernatremia (n=64)	Sem Hipernatremia (n=150)	<i>p</i>
Idade	34,11 ± 12,46	37,02 ± 13,34	33,81 ± 12,6	0,09
Sexo Masculino	228 (89,8%)	56 (87,5%)	140 (93,3%)	0,18
Procedência				
Ribeirão Preto	138 (54,3%)	30 (46,9%)	86 (57,3%)	0,407
Outros municípios	104 (43,2%)	31 (48,4%)	56 (37,3%)	
DRS-13				
Outras cidades SP	10 (3,9%)	2 (3,1%)	7 (4,7%)	
Outros estados	2 (0,8%)	1 (1,6%)	1 (0,7%)	
Local do acidente				
Perímetro urbano	208 (81,9%)	49 (76,6%)	124 (82,7%)	0,298
Rodovia	43 (16,9%)	15 (23,4%)	24 (16%)	
Zona rural	3 (1,2%)	0	2 (1,3%)	
Tipo de trauma				
Colisão moto	98 (38,6%)	23 (35,9%)	62 (41,3%)	0,43
Colisão automóvel	47 (18,5%)	14 (21,9%)	23 (15,3%)	
Quedas	37 (14,6%)	8 (12,5%)	23 (15,3%)	
Colisão ciclístico	37 (11%)	4 (6,3%)	8 (5,3%)	
Contuso	22 (8,7%)	4 (6,3%)	15 (10%)	
atropelamento				
Agressões	15 (5,9%)	11 (17,2%)	14 (9,3%)	
Penetrante	6 (2,4%)	0	4 (2,7%)	
Explosão	1 (0,4%)	0	1 (0,7%)	
ECG cena	4 [3-7]	5 [4-7]	6 [4-7]	0,17
ECG admissão	5 [3-7]	4 [3-7]	6 [3-7]	0,009
Tempo trauma UE (min)	181,9 ± 331	152,6 ± 125,6	205 ± 418,4	0,37

ECG: Escala de Coma de Glasgow

(continua)

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP (continuação)

Variável	Total (n=254)	Com hipernatremia (n=64)	Sem Hipernatremia (n=150)	<i>p</i>
Antecedentes pessoais conhecidos				
Etilismo	77 (30,3%)	25 (39,1%)	44 (30,1%)	0,207
Tabagismo	54 (21,3%)	21 (32,8%)	27 (18,4%)	0,031
Drogadição	52 (20,5%)	14 (21,9%)	30 (20,4%)	0,854
Hipertensão arterial	25 (9,8%)	11 (17,2%)	12 (8,1%)	0,058
Diabetes	10 (3,9%)	5 (7,8%)	5 (3,4%)	0,148
Exames da admissão				
Sódio	136,3 ± 4,6	136,4 ± 4,9	136,2 ± 4,2	0,75
Potássio	3,56 ± 0,56	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	0,98
Hemoglobina	12,6 ± 2,4	11,9 ± 2,4	13,07 ± 2,2	0,001
Glicemia	161,3 ± 54,4	180,2 ± 60,2	148,6 ± 41,4	< 0,001
Estáveis hemodinamicamente	221 (87%)	51 (79,7%)	142 (94,7%)	0,002
Escore de gravidade				
ISS	30,82 ± 10,4	32,78 ± 10,28	28,7 ± 9,68	0,006
RTS	5,03 ± 1,1	4,83 ± 1,1	5,36 ± 0,91	< 0,001
Achados TC crânio inicial				
Fratura	152 (59,8%)	46 (71,9%)	76 (50,7%)	0,004
Edema cerebral	131 (51,6%)	36 (56,3%)	59 (39,3%)	0,017
Contusão	115 (45,3%)	38 (59,4%)	51 (34,5%)	0,01
HSA	110 (43,3%)	28 (43,8%)	60 (40%)	0,65
HSDA	105 (41,3%)	28 (43,85)	53 (35,3%)	0,157
DLM	66 (26%)	12 (18,8%)	36 (24%)	0,478
HEDA	52 (20,5%)	23 (35,9%)	22 (14,7%)	0,001
LAD	46 (18,1%)	32 (21,5%)	11 (17,2%)	0,578
TCE isolado	83 (32,7%)	15 (23,4%)	56 (37,3%)	0,057
Politraumas	171 (67,3%)	49 (76,6%)	94 (62,7%)	
Traumas associados				
Trauma ortopédico	133 (52,4%)	39 (60,9%)	74 (49,3%)	0,136
Trauma torácico	102 (40,2%)	28 (43,8%)	52 (34,7%)	0,22
Trauma abdominal	36 (14,2%)	9 (14,1%)	19 (12,7%)	0,826
Trauma pélvico	14 (5,5%)	5 (7,8%)	5 (3,3%)	0,169
TRM	10 (3,9%)	2 (3,1%)	8 (5,3%)	0,483

TCE: traumatismo cranioencefálico; ISS: *Injury Severity Score*; RTS: *Revised Trauma Score*; TC: tomografia de crânio; HSA: hematoma subaracnóide; HSDA: hematoma subdural agudo; DLM: desvio de linha média; HEDA: hematoma extradural agudo; LAD: lesão axonal difusa; TRM: trauma raquimedular. (continua)

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP (conclusão)

Variável	Total (n=254)	Com hipernatremia (n=64)	Sem Hipernatremia (n=150)	<i>p</i>
Neurocirurgia				
Total	157 (61,8%)	45 (70,3%)	86 (57,3%)	0,092
PIC	92 (36,2%)	28 (43,8%)	56 (37,3%)	0,445
Drenagem de hematoma	70 (27,6%)	18 (28,4%)	35 (23,3%)	0,491
Craniectomia descompressiva	53 (20,9%)	16 (25%)	25 (16,7%)	0,185
DVE	5 (1,9%)	1 (1,6%)	4 (2,7%)	0,646
Outras	25 (9,8%)	8 (12,5%)	15 (10%)	0,632
Outras cirurgias				
Ortopédica	66 (26%)	19 (29,7%)	41 (27,3%)	0,742
Torácica	36 (14,2%)	12 (18,8%)	23 (15,4%)	0,55
Abdominal	17 (6,7%)	7 (10,9%)	5 (3,3%)	0,046
Face	9 (3,5%)	1 (1,6%)	8 (5,4%)	0,205
PIC admissão UTI	7 [4-14]	7 [2,75-12,75]	7 [5-12,5]	0,558
APACHE II	20 [17-24]	21 [17-25]	19 [16-22]	0,026
Uso de Manitol	62 (24,4%)	18 (28,1%)	29 (19,3%)	0,206
Uso de SSH	54 (21,3%)	15 (23,4%)	24 (16%)	0,246
Uso de Terapia Osmótica	95 (37,4%)	24 (37,5%)	46 (30,7%)	0,343

PIC: pressão intracraniana; DVE: derivação ventricular externa; UTI: unidade de terapia intensiva; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; SSH: solução salina hipertônica.

A amostra total de pacientes é composta por pacientes jovens (média de idade 34 anos), sendo a maior parte do sexo masculino (89,8%). Esta proporção se manteve entre os grupos com e sem hipernatremia, com uma tendência discreta a uma maior média de idade entre os pacientes com hipernatremia. Na população total e em ambos os grupos, a maior parte dos pacientes foi procedente de Ribeirão Preto e o perímetro urbano foi o cenário mais frequente de ocorrência dos traumas. Os acidentes de trânsito (por moto, carro, bicicleta ou atropelamentos) foram os maiores responsáveis pelos traumas avaliados (76,8% da amostra total), seguidos pelas quedas (da própria altura ou de um nível). A ECG na cena foi semelhante entre os três grupos; já para os valores encontrados na admissão hospitalar, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo com hipernatremia – mediana 4 [3-7] – e o grupo

sem hipernatremia – mediana 6 [3-7]; $p < 0,009$.

À admissão hospitalar, o valor médio do sódio sérico do grupo total de pacientes foi $136,3 \pm 4,6$, valor este muito próximo do encontrado nos grupos com e sem hipernatremia ($136,4 \pm 4,9$ e $136,2 \pm 4,2$, respectivamente); apenas 5 pacientes da amostra total (2%) já apresentavam hipernatremia na admissão hospitalar. Os valores da hemoglobina sérica, apesar de dentro da faixa de normalidade para os três grupos, foi discretamente menor no grupo com hipernatremia, com significância estatística. A glicemia sérica inicial também diferiu entre os grupos, sendo maior entre os pacientes que desenvolveram hipernatremia. A maioria dos pacientes chegou ao hospital estável hemodinamicamente (87% da amostra total). Cerca de 20% dos pacientes do grupo com hipernatremia encontrava-se instável na admissão, já no grupo sem hipernatremia, apenas 5,3% apresentava-se nesta condição.

Em relação aos índices de trauma, observou-se diferenças com significância estatística entre os grupos com e sem hipernatremia, com piores valores naquele grupo. O escore Apache II, calculado após a admissão na UTI, apesar de semelhante entre os dois grupos, foi ligeiramente maior entre os pacientes que desenvolveram o DHE, com p significativo.

As lesões primárias mais frequentemente identificadas na TC de crânio de admissão entre os 254 pacientes avaliados foram a fratura de crânio, o edema cerebral, a contusão e o HSA traumático, seguidos de HSDA, desvio de linha média, HEDA e imagens sugestivas de LAD. Esta proporção também se manteve entre os grupos com e sem hipernatremia, no entanto, algumas lesões foram mais detectadas entre os indivíduos que evoluíram com hipernatremia (fraturas, edema cerebral, contusão e HEDA), com $p < 0,05$.

Aproximadamente 67% do número total de indivíduos avaliados apresentou outros traumas associados ao TCE, sendo o trauma ortopédico o mais frequente, seguido pelos traumas torácico e abdominal. Em concordância a este fato, a cirurgia não neurológica mais observada foi a ortopédica, seguida pelas cirurgias torácicas e abdominais.

Cento e cinquenta e sete pacientes foram submetidos a algum tipo de neurocirurgia. O procedimento mais realizado foi o implante do cateter de PIC, seguido pela drenagem de hematoma. Craniectomia descompressiva foi feita em 20,9% dos sujeitos e DVE, em 1,9%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipernatremia em relação a nenhuma das intervenções neurocirúrgicas. Entre os pacientes em que houve monitorização da PIC, o valor desta na admissão na UTI foi semelhante entre todos os grupos de pacientes.

Menos da metade dos pacientes recebeu terapia osmótica (manitol e/ou SSH) durante a fase aguda do TCE, não havendo diferença entre os sujeitos que tiveram hipernatremia e os que

não apresentaram o distúrbio.

4.2 DESFECHOS CLÍNICOS

Os desfechos clínicos de interesse do estudo foram avaliados para a totalidade dos pacientes e, individualmente, para os grupos com e sem hipernatremia, como pode ser visto na tabela 2:

Tabela 2: Desfechos clínicos dos pacientes com TCE grave internados na UTI da UE/HCFMRP-USP

Desfecho	Total (n= 254)	Com hipernatremia (n=64)	Sem hipernatremia (n=150)	<i>p</i>
HIC	42 (16,5%)	14 (21,9%)	20 (13,3%)	0,152
Uso de antibiótico	211 (83,1%)	60 (93,8%)	134 (89,3%)	0,309
Pneumonia	181 (71,3%)	52 (81,3%)	116 (77,3%)	0,589
Meningite ou ventriculite	22 (8,7%)	13 (20,3%)	9 (6%)	0,003
Balanço hídrico 7dias (L)	5,1 ± 4,7	6,5 ± 4,5	4,4 ± 4,6	0,003
IRA	46 (18,1%)	16 (25%)	16 (10,7%)	0,011
Dialise	7 (2,8%)	4 (6,3%)	3 (2%)	0,11
SDRA	10 (3,9%)	4 (6,3%)	5 (3,3%)	0,633
SCPS	35 (13,8%)	5 (7,8%)	29 (19,3%)	0,035
Dias de VM	12,27 ± 9,1	15,6 ± 11,7	12,5 ± 8,09	0,025
Dias de UTI	15,75 ± 9,9	20,08 ± 12,26	16,57 ± 8,17	0,015
DIH	33,41 ± 41,8	52 ± 69,2	32,6 ± 24,5	0,003
Óbito UTI	59 (20,3%)	9 (14,1%)	10 (6,7%)	0,113
Óbito internação	68 (26,8%)	14 (21,9%)	14 (9,3%)	0,025
<i>Glasgow Outcome Scale</i>				
1	68 (26,8%)	14 (21,9%)	14 (9,3%)	0,019
2	8 (3,1%)	4 (6,3%)	4 (2,7%)	
3	26 (10,2%)	10 (15,6%)	16 (10,7%)	
4	32 (12,6%)	10 (15,6%)	22 (14,7%)	
5	120 (47,2%)	26 (40,6%)	94 (62,7%)	

HIC: hipertensão intracraniana; IRA: insuficiência renal aguda; SARA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; SCPS: síndrome cerebral perdedora de sal; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; DIH: dias de internação hospitalar

Como observado, na população total do estudo, o diagnóstico de hipertensão intracraniana foi pouco frequente, sendo feito em apenas 42 (16,5%) pacientes. Por outro lado, a maioria dos pacientes (83,1%) fez uso terapêutico de antibióticos em algum momento da internação, sendo constatada pneumonia em 71,3% dos indivíduos e meningite ou ventriculite em 8,7% dos mesmos. Outras complicações, tais como insuficiência renal aguda (IRA), necessidade de hemodiálise, síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) também ocorreram, mas em menor proporção. Em 204 pacientes (80,3%), o BH calculado na primeira semana de internação na UTI foi positivo, com valor médio de $5,1 \pm 4,7$ litros. Todos os pacientes avaliados necessitaram de ventilação mecânica em algum momento da internação, sendo o tempo médio de uso deste suporte de $12,27 \pm 9,1$ dias. O tempo médio de internação na UTI foi de $15,75 \pm 9,9$ dias e de internação hospitalar, $33,41 \pm 41,8$ dias. A taxa observada de mortalidade na UTI foi de 20,3% e de mortalidade hospitalar, 26,8% (68 pacientes). Entre os sobreviventes, observou-se um desfecho neurológico favorável (GOS 4 ou 5) em 152 pacientes (aproximadamente 60% do número total de pacientes).

Comparando-se os grupos com e sem hipernatremia em relação aos desfechos, percebeu-se que houve mais casos de meningite ou ventriculite e IRA entre os pacientes que apresentaram esta disnatremia e menos casos de SCPS, com significância estatística. O volume do BH acumulado positivo também foi maior entre os pacientes com hipernatremia, com p significativo (0,003). Ademais, estes pacientes tiveram maior tempo de ventilação mecânica, de internação na UTI e de internação hospitalar, além de uma maior taxa de mortalidade hospitalar. Entre os sobreviventes, a proporção de pacientes com GOS favorável foi maior entre os pacientes que não tiveram hipernatremia.

4.3 FATORES DE RISCO PARA HIPERNATREMIA

A partir da comparação entre os grupos de pacientes que desenvolveram hipernatremia com aqueles que não tiveram este DHE, em relação às características demográficas e clínicas e aos desfechos apresentados, foram selecionadas as variáveis independentes que constituíam possíveis preditores para a ocorrência desta disnatremia. Esta seleção englobou todas as variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada entre os dois grupos (idade; ECG admissão; histórico referido de tabagismo e de HAS; hemoglobina, glicemia e instabilidade hemodinâmica na admissão; ISS, RTS e APACHE II; fratura de crânio, edema, contusão e

HEDA na tomografia de crânio da admissão; presença de traumas associados; necessidade de neurocirurgia e BH acumulado nos primeiros sete dias). Inicialmente, estas variáveis foram estudadas entre si para identificar quais possuíam correlação positiva pelos testes de Pearson e de Spearman; posteriormente, as variáveis que não possuíam correlação entre si foram avaliadas na análise multivariada, a qual constatou que glicemia, instabilidade hemodinâmica, presença de contusão na tomografia de crânio inicial e BH acumulado em sete dias foram preditores independentes para a ocorrência de hipernatremia, entre os pacientes estudados (tabela 3).

Tabela 03: Análise multivariada por regressão logística binária: preditores de hipernatremia

Variável	OR	(IC 95%)	<i>p</i>
Glicemia	1,01	1,002 – 1,017	0,014
Instabilidade hemodinâmica	3,995	1,35 – 11,80	0,012
Contusão	3,208	1,502 – 6,853	0,003
Balanço hídrico 7 dias	1,113	1,027 – 1,206	0,009

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Variáveis incluídas no modelo: idade, ECG da admissão, glicemia da admissão, instabilidade hemodinâmica, edema cerebral na TC crânio, contusão na TC crânio e balanço hídrico acumulado em 7 dias.

4.4 HIPERNATREMIA LEVE E HIPERNATREMIA GRAVE

Dos 64 pacientes com hipernatremia, averiguou-se que 24 (37,5%) enquadravam-se no grupo com hipernatremia leve ($145 \text{ mEq/L} < \text{Na sérico} < 150 \text{ mEq/L}$) e 40 (62,5%), no grupo com hipernatremia grave ($\text{Na sérico} > 150 \text{ mEq/L}$). Os pacientes sem hipernatremia foram comparados aos dois grupos (hipernatremia leve e hipernatremia grave) em relação às principais características demográficas, clínicas e principais desfechos avaliados no estudo, como detalhado na tabela 4:

Tabela 4: Características clínicas e demográficas e desfechos – grupos sem hipernatremia, com hipernatremia leve e com hipernatremia grave

Variável	Sem hipernatremia (n=150)	Hipernatremia leve (n=24)	Hipernatremia grave (n=40)	<i>p</i>
Idade	33,81 ± 12,67	31,38 ± 11,53	38 ± 14,38	0,186
Sexo masculino	140 (93,3%)	20 (83,3%)	36 (90%)	0,241
ECG cena	6 [4-7]	5,5 [3,75-7]	4 [3-6]	0,104
Exames da admissão				
Sódio	136,27 ± 4,22	135,67 ± 6,61	136,98 ± 4,12	0,5
Hemoglobina	13,07 ± 2,23	12,23 ± 2,24	11,71 ± 2,58	0,003
Glicemia	148,66 ± 41,46	173,19 ± 55,83	184,36 ± 63,03	<0,001
Creatinina	0,99 ± 0,28	1,09 ± 0,32	1,1 ± 0,27	0,061
ECG admissão	6 [3-7]	4 [3-6]	4 [3-6,5]	0,038
Escores de gravidade				
ISS	28,7 ± 9,68	31,54 ± 10,68	33,53 ± 10,1	0,018
RTS	5,36 ± 0,91	5,08 ± 1,06	4,68 ± 1,14	<0,001
APACHE II	19,21 ± 4,43	19,75 ± 4,12	23,28 ± 6,42	0,025
Estáveis hemodinamicamente	142 (94,7%)	21 (87,5%)	30 (75%)	0,001
Politraumatizados	94 (62,7%)	18 (75%)	31 (77,5%)	0,139
TC crânio inicial				
Fratura	76 (50,7%)	16 (66,7%)	30 (75%)	0,013
Edema cerebral	59 (39,3%)	8 (33,3%)	28 (70%)	0,001
Contusão	51 (34,5%)	15 (62,5%)	23 (57,5%)	0,003
HSDA	53 (35,3%)	10 (41,7%)	18 (45%)	0,491
DLM	36 (24%)	3 (12,5%)	9 (22,5%)	0,455
HEDA	22 (14,7%)	9 (37,5%)	14 (35%)	0,002
Uso de Manitol	29 (19,3%)	3 (12,5%)	15 (37,5%)	0,024
Uso de SSH	24 (16%)	4 (16,7%)	11 (27,5%)	0,241
HIC	20 (13,3%)	2 (8,3%)	12 (30%)	0,021
Meningite ou ventriculite	9 (6%)	4 (16,7%)	9 (22,5%)	0,005
BH7 dias (L)	4,4 ± 4,6	4,9 ± 4,3	7,5 ± 4,3	0,001
IRA	16 (10,7%)	5 (20,8%)	11 (27,5%)	0,021
Dias de VM	12,51 ± 8,09	13,87 ± 8,49	16,73 ± 13,27	0,041
Dias de UTI	16,57 ± 8,17	20,08 ± 11,64	20,08 ± 12,76	0,128
DIH	32,65 ± 24,58	56,96 ± 94,65	49,1 ± 49,33	0,075
Óbito UTI	10 (6,7%)	1 (4,2%)	8 (20%)	0,021
Óbito internação	14 (9,3%)	1 (4,2%)	13 (32,5%)	0,001

ECG: Escala de Coma de Glasgow; ISS: *Injury Severity Score*; RTS: *Revised Trauma Score*; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; HSDA: hematoma subdural agudo; DLM: desvio de linha média; HEDA: hematoma extradural agudo; SSH: solução salina hipertônica; HIC: hipertensão intracraniana; BH: balanço hídrico; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; DIH: dias de internação hospitalar

O desfecho funcional estimado pelo *Glasgow Outcome Score* também foi comparado entre os três grupos, sendo encontrada uma diferença estatisticamente significativa, como demonstrado no gráfico 1:

Gráfico 1: Desfecho funcional na alta hospitalar pelo GOS – pacientes sem hipernatremia, com hipernatremia leve e com hipernatremia grave

4.5 FATORES PREDITIVOS DE ÓBITO

Dos 254 pacientes incluídos no estudo, 68 evoluíram a óbito (taxa de mortalidade geral 26,8%). Destes, 40 tiveram morte encefálica, sendo excluídos da avaliação dos fatores preditores de morte. Constatou-se que não houve diferença com relevância estatística entre os sobreviventes e os casos fatais em relação à idade, gênero e a alguns dos exames laboratoriais séricos de admissão estudados (sódio, creatinina e hemoglobina). Entretanto, observou-se maiores níveis de INR e de glicemia séricos entre os pacientes que foram a óbito em comparação aos sobreviventes. As medianas dos valores da ECG da cena e da admissão hospitalar foram menores nos pacientes não sobreviventes; os valores das escalas de gravidade, RTS e APACHE II também foram piores nos casos fatais, com $p < 0,05$; já os valores do ISS foram similares entre os dois grupos. Noventa por cento dos pacientes sobreviventes e oitenta e cinco por cento dos pacientes que foram a óbito foram admitidos na UE hemodinamicamente estáveis; a proporção entre pacientes politraumatizados e com TCE isolado também foi semelhante entre os dois grupos, sem significância estatística.

Em relação à tomografia de crânio realizada na admissão, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para nenhuma das lesões estudadas, contudo, houve uma tendência a mais casos com desvio de linha média entre os pacientes não sobreviventes. Da mesma forma, no tocante à realização de neurocirurgias em geral, não se verificou diferenças significantes entre os sobreviventes e os casos fatais, porém, quando avaliada apenas as craniectomias descompressivas, averiguou-se que estas foram mais frequentes entre os casos fatais.

Observamos uma tendência a ocorrência de hipertensão intracraniana mais frequentemente entre os pacientes que evoluíram a óbito do que entre os que sobreviveram ($p < 0,1$); todavia, esta diferença não foi tão expressiva em relação ao uso de terapia osmótica. Não se observou diferenças entre os grupos referentes às complicações infecciosas (uso de antibiótico, pneumonia e meningite ou ventriculite).

Notou-se, entre os casos não sobreviventes, uma maior ocorrência de insuficiência renal aguda; o BH positivo acumulado nos primeiros sete dias também foi maior neste grupo. Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os dois grupos em relação aos dias de ventilação mecânica, dias de internação na UTI e dias de internação hospitalar.

Também se comparou os pacientes sobreviventes e não sobreviventes quanto à ocorrência de hipernatremia e apenas de hipernatremia grave, sendo que ambos foram mais frequentes entre os indivíduos que foram a óbito ($p < 0,05$). A análise univariada dos fatores preditores de óbito está descrita na tabela 5.

Tabela 05: Análise univariada: fatores preditivos para óbito

Variável	Sobreviventes (n=186)	Óbitos (n=28)	<i>p</i>
Idade	34,18 ± 12,73	38,68 ± 13,8	0,086
Sexo masculino	170 (91,4%)	26 (92,9%)	0,795
ECG cena	6 [3,75-7]	4,5 [3-6]	<0,001
Exames da admissão			
Sódio	136,23 ± 4,52	137,07 ± 67,71	0,35
Creatinina	1,01 ± 0,29	1,09 ± 0,25	0,22
INR	1,15 ± 0,18	1,23 ± 0,24	0,042
Hemoglobina	12,8 ± 2,3	12,23 ± 2,68	0,232
Glicemia	152,85 ± 44,4	191,85 ± 67,71	<0,001
Glasgow admissão	6 [3-7]	4 [3-6]	0,015

ECG: Escala de Coma de Glasgow; INR: razão de normalidade internacional. (continua)

Tabela 05: Análise univariada: fatores preditivos para óbito (conclusão)

Variável	Sobreviventes(n=186)	Óbitos(n=28)	p
Escores de gravidade			
ISS	29,55 ± 10,18	32,43 ± 10,18	0,157
RTS	5,26 ± 0,97	4,79 ± 1,13	0,019
APACHE II	19,62 ± 4,76	21,39 ± 5,93	0,078
Estáveis			
hemodinamicamente	169 (90,9%)	24 (85,7%)	0,393
Politraumatizados	123 (66,1%)	20 (71,4%)	0,67
Trauma torácico	67 (36%)	13 (46,4%)	0,302
Trauma abdominal	24 (12,9%)	4 (14,3%)	0,84
Trauma ortopédico	98 (52,7%)	15 (53,6%)	1
TRM	8 (4,3%)	2 (7,1%)	0,507
Achados TC crânio inicial			
Fratura	106 (57%)	16 (57,1%)	1
Edema cerebral	79 (42,5%)	16 (57,1%)	0,158
Contusão	76 (41,3%)	13 (46,4%)	0,683
HSA	77 (41,4%)	11 (39,3%)	1
HSDA	68 (36,6%)	13 (46,4%)	0,403
DLM	38 (20,4%)	10 (35,7%)	0,088
HEDA	38 (20,4%)	7 (25%)	0,620
LAD	79 (42,5%)	16 (57,1%)	0,158
Neurocirurgia	113 (60,8%)	18 (64,3%)	0,836
Craniectomia descompressiva	31 (16,7%)	10 (35,7%)	0,035
Terapia Osmótica	57 (30,6%)	13 (46,4%)	0,129
HIC	26 (14%)	8 (28,6%)	0,091
Uso de antibiótico	169 (90,9%)	25 (89,3%)	0,79
Pneumonia	145 (78%)	23 (82,1%)	0,806
Meningite ou ventriculite	18 (9,7%)	4 (14,3%)	0,501
Balanço hídrico 7 dias (L)	4,6 ± 4,5	8,0 ± 3,9	<0,001
IRA	22 (11,8%)	10 (35,7%)	0,003
Dias de VM	13,34 ± 9,27	14,21 ± 10,47	0,646
Dias de UTI	17,89 ± 9,29	15,82 ± 12,02	0,293
DIH	39,01 ± 41,99	34,71 ± 55,16	0,63
Hipernatremia	50 (26,9%)	14 (50%)	0,025
Hipernatremia grave	27 (14,5%)	13 (46,4%)	<0,001

ISS: *Injury Severity Score*; RTS: *Revised Trauma Score*; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; TRM: trauma raquimedular. TC: tomografia de crânio; HSA: hematoma subaracnóide; HSDA: hematoma subdural agudo; DLM: desvio de linha média; HEDA: hematoma extradural agudo; LAD: lesão axonal difusa; HIC: hipertensão intracraniana; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; DIH: dias de internação hospitalar.

Realizou-se a análise multivariada para verificar quais dos preditores identificados eram fatores de risco independentes para óbito. Foram selecionadas as variáveis cujo valor encontrado de p fosse $< 0,1$ e, através do estudo das correlações pelos testes de Pearson e Spearman, incluídas para o modelo de regressão linear aquelas que não apresentavam correlação positiva entre si.

Como a hipernatremia e a hipernatremia grave possuíram correlação positiva, foram feitos dois modelos de regressão, cada um contendo uma destas variáveis. No modelo que incluiu a hipernatremia geral (dois valores de sódio sérico acima de 145 mEq/L), esta não se configurou como fator preditor independente para óbito; por outro lado, no modelo que utilizou a hipernatremia grave (pelo menos um valor do sódio sérico acima de 150 mEq/L), constatou-se que esta foi um dos fatores de risco independente para o desfecho em questão. Os dois modelos estão representados pelas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Modelo 1 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores preditivos para óbito

Variáveis	OR	(IC 95%)	p
Glicemia	1,014	1,005-1,022	0,001
Hipertensão intracraniana	3,037	1,074-8,592	0,036

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Variáveis incluídas no modelo: idade, glicemia da admissão, RTS, desvio de linha média na TC crânio, Hipertensão intracraniana e Hipernatremia.

Tabela 7: Modelo 2 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores preditivos para óbito

Variáveis	OR	(IC 95%)	p
Glicemia	1,011	1,002 - 1,020	0,014
Hipernatremia grave	4,532	1,798-11,423	0,001

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Variáveis incluídas no modelo: idade, glicemia da admissão, RTS, desvio de linha média na TC crânio, Hipertensão intracraniana e Hipernatremia Grave.

Diante dos resultados da análise multivariada, construiu-se uma curva ROC e calculou-se a respectiva área sob a curva (estatística C) para avaliar qual a acurácia do valor máximo de sódio em prever o óbito. Os valores da glicemia de admissão (preditor independente nos dois modelos) e do APACHE II (indicador mais universalmente utilizado para prever óbito em pacientes na UTI) também foram incluídos na curva (figura 10 e tabela 8).

Figura 10: Curva ROC para preditores de óbitos. **Tabela 8:** Estatística C para preditores de óbito

Variáveis	Área sob a curva	<i>p</i>
Glicemia	0,702 ± 0,057	0,001
Na ⁺ máximo	0,681 ± 0,061	0,003
APACHE II	0,57 ± 0,065	0,255

Através da análise da curva C, criou-se também um gráfico em que se cruzou a sensibilidade e a especificidade de cada valor máximo de sódio sérico encontrado para identificar qual valor possui a melhor relação sensibilidade *vs.* especificidade, sendo encontrado o valor de 145,5 mEq/L (gráfico 2).

Gráfico 2: Sensibilidade vs. especificidade dos valores máximos de sódio sérico como preditor de óbito

4.6 FATORES DE RISCO DE PARA GOS DESFAVORÁVEL

Com base na padronização existente na literatura vigente, considerou-se GOS desfavorável os valores de 1 a 3 no escore (óbito, estado vegetativo permanente e incapacidade grave). Primeiramente, fez-se uma análise univariada de possíveis fatores de risco para este desfecho, a qual está detalhada na tabela 9:

Tabela 9: Análise univariada – fatores preditores de GOS desfavorável.

Variável	GOS 1-3 (n=62)	GOS 4-5 (n=152)	<i>p</i>
Idade	37,05 ± 14,6	33,84 ± 12,11	0,1
Sexo masculino	55 (88,7%)	141 (92,8%)	0,415
ECG cena	4,5 [3-6,75]	6 [4-7]	0,054
Exames da admissão			
Sódio	136,87 ± 3,85	136,12 ± 4,66	0,263
Creatinina	1,05 ± 0,29	1,01 ± 0,18	0,377
INR	1,2 ± 0,2	1,14 ± 0,18	0,049
Hemoglobina	12,1 ± 2,59	12,98 ± 2,21	0,013
Glicemia	179,47 ± 57,87	149,46 ± 43,54	<0,001
ECG admissão	4 [3-6]	6 [3-7]	0,002

ECG: Escala de Coma de Glasgow; INR: razão de normalidade internacional. (continua)

Tabela 9: Análise univariada – fatores preditores de GOS desfavorável (conclusão)

Variável	GOS 1-3 (n=62)	GOS 4-5 (n=152)	<i>p</i>
Escores de gravidade			
ISS	32,18 ± 10,21	29 ± 9,83	0,035
RTS	4,89 ± 1,12	5,33 ± 0,93	0,004
APACHE II	21,92 ± 5,65	18,99 ± 4,37	<0,001
Estáveis			
hemodinamicamente	54 (87,1%)	139 (91,4%)	0,323
Politraumatizados	42 (67,7%)	101 (66,4%)	1
Achados TC crânio inicial			
Fratura	38 (61,3%)	84 (55,3%)	0,45
Edema cerebral	36 (58,1%)	59 (38,8%)	0,015
Contusão	27 (45%)	62 (40,8%)	0,644
HSA	25 (40,3%)	63 (41,4%)	1
HSDA	30 (48,4%)	51 (33,6%)	0,045
DLM	16 (25,8%)	32 (21,4%)	0,473
HEDA	16 (25,8%)	29 (19,1%)	0,274
LAD	11 (18%)	32 (21,1%)	0,708
Neurocirurgia	43 (69,4%)	88 (57,9%)	0,125
Craniectomia descompressiva	19 (30,6%)	22 (14,5%)	0,012
Terapia Osmótica	24 (38,7%)	46 (30,3%)	0,262
HIC	16 (25,8%)	18 (11,8%)	0,022
Uso de antibiótico	59 (95,2%)	135 (88,8%)	0,148
Pneumonia	54 (87,1%)	114 (75%)	0,066
Meningite ou ventriculite	10 (16,1%)	12 (7,9%)	0,085
Balanço hídrico 7 dias (L)	6,8 ± 4,0	4,3 ± 4,0	0,001
IRA	18 (29%)	14 (9,2%)	0,001
Dias de VM	17,52 ± 11,82	13,07 ± 6,86	<0,001
Dias de UTI	20,66 ± 12,6	16,38 ± 7,92	0,003
DIH	56,73 ± 74,44	30,99 ± 16,61	<0,001
Hipernatremia	28 (45,2%)	36 (23,7%)	0,003
Hipernatremia grave	22 (35,5%)	18 (11,8%)	<0,001

ISS: *Injury Severity Score*; RTS: *Revised Trauma Score*; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; TC: tomografia de crânio; HSA: hematoma subaracnóide; HSDA: hematoma subdural agudo; DLM: desvio de linha média; HEDA: hematoma extradural agudo; LAD: lesão axonal difusa; HIC: hipertensão intracraniana; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; DIH: dias de internação hospitalar.

Como é possível perceber na tabela 9, os fatores que foram associados a um GOS desfavorável, com relevância estatística ($p < 0,05$) foram o INR, hemoglobina e glicemia séricos de admissão, a ECG de admissão, os índices de gravidade (ISS, RTS e APACHE II), a presença de edema cerebral e HSDA na TC de crânio de admissão, a realização de craniectomia descompressiva, o diagnóstico de HIC, a ocorrência de pneumonia e IRA, o BH positivo

acumulado e a ocorrência de hipernatremia e hipernatremia grave. Estas variáveis, juntamente com aquelas que tiveram uma tendência a apresentar associação com o GOS desfavorável ($p < 0,1$), foram utilizadas em modelos de regressão binária linear, para análise multivariada, após estudo das correlações existentes. Assim como na análise multivariada dos preditores de óbito, também se construiu para este desfecho dois modelos, um avaliando entre as variáveis a hipernatremia geral e no outro, a hipernatremia grave. No primeiro modelo, foram fatores preditivos independentes para GOS a glicemia de admissão, a ocorrência de pneumonia e de hipernatremia; no segundo, os fatores independentes foram fatores preditivos independentes para GOS a glicemia de admissão, a ocorrência de pneumonia e de hipernatremia; no segundo, os fatores independentes foram a glicemia de admissão, a ocorrência de pneumonia e de hipernatremia grave (tabelas 10 e 11).

Tabela 10: Modelo 1 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores de risco para GOS desfavorável

Variável	OR	(IC 95%)	<i>p</i>
Glicemia	1,01	1,003 – 1,018	0,008
Pneumonia	3,115	1,179 – 8,231	0,022
Hipernatremia	2,592	1,261 – 5,327	0,01

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Variáveis incluídas no modelo: idade, glicemia da admissão, RTS, pneumonia e hipernatremia.

Tabela 11: Modelo 2 da análise multivariada por regressão logística binária – fatores de risco para GOS desfavorável

Variável	OR	(IC 95%)	<i>p</i>
Glicemia	1,011	1,003-1,019	0,005
Pneumonia	3,102	1,146-8,397	0,026
Hipernatremia grave	3,933	1,732-8,921	0,001

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Variáveis incluídas no modelo: idade, glicemia da admissão, RTS, pneumonia e hipernatremia grave.

4.7 INFLUÊNCIA DA HIPERNATREMIA NOS TEMPOS DE VM, DE INTERNAÇÃO NA UTI E DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Entre os pacientes sobreviventes, avaliou-se a influência da hipernatremia adquirida na fase aguda do TCE nos tempos de ventilação mecânica, de internação na UTI e de internação hospitalar. Os pacientes com hipernatremia grave tiveram maior tempo de VM e de internação

na UTI, quando comparado aos que não desenvolveram hipernatremia ou que apresentaram apenas a forma leve deste distúrbio, com $p = 0,01$. Em contrapartida, o tempo de internação hospitalar foi mais longo tanto para os pacientes que adquiriram hipernatremia leve como para aqueles que adquiriram a forma grave do DHE, com $p = 0,038$. Estas diferenças podem ser melhores visualizadas no gráfico 3:

Gráfico 3: Influência da hipernatremia leve e hipernatremia grave nos tempos de VM, tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar.

VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; DIH: dias de internação hospitalar.

5. DISCUSSÃO

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS GERAIS

Apesar da amostra geral do presente trabalho não representar a totalidade dos pacientes vítimas de TCE grave atendidos da UE-HCFMRP, em virtude dos critérios de inclusão e exclusão adotados, observamos que muitos dos dados demográficos encontrados são compatíveis com a literatura vigente sobre o tema.

A predominância do sexo masculino, por exemplo, é um padrão em diversos estudos que avaliaram pacientes com TCE, independente da gravidade. Em uma revisão que analisou vinte trabalhos sobre a epidemiologia geral do TCE no Brasil, referentes a dados coleta dos entre 1992 a 2009, Gaudêncio e Leão constataram que, entre os estudos que abrangeram a população adulta, a frequência de pacientes do sexo masculino variou de 74,5 a 87,6%.⁽²²⁾ De modo similar, em uma revisão mais recente que englobou oito artigos sobre dados epidemiológicos brasileiros sobre o TCE, publicados entre 1993 e 2015, observou-se que os homens representaram a maioria dos indivíduos em todos os trabalhos, com uma frequência média de 80,5%.⁽²⁰⁾ Em outras regiões do mundo, também se relata uma maior prevalência do sexo masculino entre as vítimas de TCE: de acordo com dados de 2015 do CDC, de uma maneira geral, mais homens que mulheres são atendidos nos prontos-socorros nos EUA por TCE, com uma maior proporção masculino/feminino (M/F) na faixa etária de 10 a 14 anos (3:1) e menor proporção em idosos com mais de 75 anos (1.01/1); em uma revisão que abrangeu 23 estudos sobre a epidemiologia do TCE na Europa, a proporção M/F encontrada variou de 1,46:1 a 3:1.^(1, 146) Entre os estudos que avaliaram apenas TCE grave em adultos, o predomínio da população masculina entre as vítimas se mantém: em um ensaio clínico multinacional sobre o uso de progesterona no TCE – estudo PROTECT – em que foram avaliados 1193 pacientes com TCE grave, os homens representaram 78,6% da amostra.⁽¹⁴⁷⁾ No estudo de Li et al. sobre hipernatremia e TCE grave, 881 pacientes foram incluídos, dos quais 696 (79%) eram do gênero masculino.⁽⁷²⁾ Esta predominância masculina presente em todas as publicações sobre o trauma craniano pode ser explicada pela maior exposição dos homens a circunstâncias de risco como imprudência no trânsito, consumo de bebidas alcoólicas, profissões insalubres (tais como a construção civil) e situações de violência.^(20, 23)

Também por motivos de maior exposição a situações de risco (imprudência no trânsito, incluindo o consumo de bebidas alcoólicas antes da condução; trabalhos fora de casa; uso de

drogas ilícitas e envolvimento em contextos de violência e agressões físicas, entre outros), a população jovem também é a mais prevalente em estudos clínicos e epidemiológicos sobre o TCE.^(1, 20, 146) Na revisão brasileira conduzida por Magalhães et al.⁽²⁰⁾, a faixa etária mais frequente entre os artigos avaliados foi de indivíduos entre 20 e 40 anos. Avaliando apenas os pacientes com TCE que foram necessitaram de terapia intensiva, dos quais 67,7% tiveram TCE grave, Ruy e Rosa encontraram uma média de idade de 34,6 anos, bem próximo ao detectado em nosso estudo.⁽³⁶⁾ Os estudos epidemiológicos europeus também referem maiores incidências de TCE na faixa etária entre 15 e 40 anos, porém a população idosa aparece com frequência entre as mais acometidas devido à maior proporção de pessoas com idade mais avançada nesta região.⁽¹⁾ Os dados do CDC nos EUA mostram que as faixas etárias mais frequentemente vítima de TCE neste país variam de acordo com as causas do trauma: crianças e idosos sofrem mais TCE por quedas, enquanto que violência e acidentes de trânsito afetam mais pessoas entre 15 a 40 anos.⁽¹⁴⁶⁾ Quando avaliados apenas pacientes que sofreram TCE grave, a população adulta também é a mais frequente, com pequenas variações entre as regiões geográficas estudadas: em um estudo feito em Florianópolis que avaliou 576 pacientes com TCE grave, 74% da amostra tinha entre 12 e 40 anos; no trabalho de Maggiore et al., na Itália, com 130 pacientes, a média de idade foi maior (51,8 anos); no estudo chinês de Li et al., a mediana da idade dos 886 pacientes incluídos foi 46 anos; já nos estudos de Shehata et al. (Egito), Tan et al. (Canadá) e Vedantam et al. (EUA), as médias de idade encontradas foram 36, 34 e 36,4 anos, respectivamente.^(7,71,72,140, 142, 144)

Um pouco mais da metade dos pacientes avaliados neste estudo foi procedente de Ribeirão Preto e mais de 90%, dos municípios do DRS-13. Este resultado foi diferente do encontrado anteriormente em um estudo publicado em 2009 sobre a caracterização dos pacientes traumatizados atendidos da UE-HCFMRP no ano de 2006 e 2007, em que 76,2% e 74,4% dos pacientes, respectivamente, foram procedentes de Ribeirão Preto; entretanto, neste trabalho, foram considerados todos os traumas e não apenas o TCE.⁽²⁹⁾

No nosso estudo, os acidentes de trânsito foram os principais causadores de TCE na população estudada, compreendendo 76,7% de todas as causas, similarmente ao visto em outros estudos brasileiros e de outras regiões do mundo. Segundo a OMS, em 2012 os acidentes de trânsito eram a nona principal causa de mortes no globo, com uma previsão de que até 2030, eles passem a ser a sétima causa, o que demonstra que esse ainda é um problema de saúde pública em ascensão.⁽⁶⁾ Nas revisões brasileiras sobre a epidemiologia do TCE, observa-se que os acidentes de trânsito são responsáveis por 30 a 40% dos traumas, acompanhados de perto pelas quedas da própria altura ou de um nível, no entanto, vale ressaltar que tais revisões

englobam pacientes de todas as faixas etárias (incluindo população pediátrica) e com TCE leves, moderados e graves, o que explica a menor proporção dos acidentes de trânsito em relação às demais causas.^(20, 22) No trabalho de Ruy e Rosa⁽³⁶⁾, em que foram incluídos apenas pacientes internados em UTI, os acidentes de trânsito corresponderam a 75,3% dos mecanismos de trauma e em um estudo que avaliou 550 pacientes com TCE grave, com idade igual ou superior a 13 anos, internados em hospitais da Bolívia e do Equador, os acidentes de trânsito abrangeram 76,3% de todos os traumas, valores bem semelhantes aos encontrados em nosso trabalho.⁽¹⁴⁸⁾ As razões pelas quais os acidentes relacionados ao trânsito são tão prevalentes em nosso país incluem fatores humanos (dirigir sob o efeito de álcool, estresse e/ou cansaço, ou ainda em uso de aparelho de telefone móvel), fatores relacionados ao sistema viário (má sinalização, manutenção precária das estradas, pouca iluminação) e fatores relacionados ao próprio veículo, como a manutenção inadequada dos mesmos e a falta de *air bags* em alguns modelos mais populares.⁽¹⁴⁹⁾ Os acidentes envolvendo motocicletas merecem especial atenção por ser o mais prevalente em muitos estudos, incluindo o nosso, o que pode ser explicado pelo aumento progressivo da frota destes veículos em nosso país, em virtude de seu baixo custo e agilidade em congestionamentos, e pela direção nem sempre prudente por parte de seus condutores.^(22, 149, 150)

Em 114 pacientes da amostra total foi relatada a presença de comorbidades (hipertensão arterial ou diabetes) ou de hábitos prévios (etilismo, tabagismo ou uso de drogas ilícitas), não sendo possível afirmar com certeza que os demais pacientes não possuíam tais antecedentes, visto que se trata de uma coleta retrospectiva dos dados. Entretanto, a baixa frequência de hipertensão e diabetes é esperada pela baixa idade média do grupo estudado.

5.2 DADOS CLÍNICOS GERAIS

A avaliação neurológica inicial realizada pela aplicação da ECG na cena e na admissão hospitalar revelou valores dentro do esperado, por se tratar apenas de TCE grave, com uma tendência a uma melhor pontuação na admissão hospitalar em relação à cena, provavelmente pela influência do atendimento e estabilização clínicas iniciais. Em outros estudos que incluíram somente pacientes com TCE grave, foram constatados valores variados: no trabalho de Maggiore et al., a mediana da ECG de admissão foi 3 [3-7]; Li et al. e Wells et al. descreveram medianas da ECG de 7 [4-8] e 7 [4-7], respectivamente; já no estudo de Tan et al., a mediana referida foi 6 [3-8].^(71, 72, 144, 151)

Apesar da alta gravidade revelada pelos índices de trauma em nosso estudo, quase 90% dos pacientes foi admitida na UE hemodinamicamente estável, o que demonstra um bom atendimento pré-hospitalar, na maioria das vezes realizado pela equipe do SAMU. Instituído no Brasil em 2003 como parte da Política Nacional de Redução da Morbimortalidade por Acidentes e Violências, o SAMU tem aumentado progressivamente sua abrangência, sendo visto atualmente como um importante ponto positivo desta política na queda das taxas de mortalidade por causas externas no país.⁽¹⁴⁹⁾

Um fato interessante observado na nossa pesquisa é que a maior parte dos pacientes avaliados apresentava exames séricos dentro da faixa de normalidade na admissão hospitalar, incluindo o sódio sérico: dos 254 sujeitos incluídos, apenas 5 já chegaram com sódio sérico maior que 145 mEq/L, o que evidencia que, na maioria dos casos em que se detectou hipernatremia, a mesma foi adquirida durante a internação.

Em relação aos achados da tomografia de crânio inicial, todos os pacientes apresentaram pelo menos uma das lesões investigadas. As fraturas cranianas foram as mais frequentemente visualizadas, em virtude de termos considerados qualquer tipo de fratura, inclusive as de base de crânio; no estudo latino-americano de Bonzo et al., estas lesões foram as terceiras mais encontradas, após HSA traumático e contusão.⁽¹⁴⁸⁾ Maggiore et al. também identificaram o HSA traumático e a contusão como as lesões mais frequentes em sua amostra, porém não há relato da frequência de fraturas neste estudo.⁽⁷¹⁾ Em nosso trabalho, edema cerebral e desvio de linha média foram detectadas já na admissão em 51,6% e 26% dos pacientes, respectivamente. A frequência destas lesões varia nos estudos com TCE grave; Shehata et al., por exemplo, relataram haver edema cerebral visível na TC de crânio em apenas 15% dos seus pacientes; já Bonow et al. descreveram que esta complicação estava presente em 77% dos casos estudados.^(142, 148)

Na terceira edição das diretrizes para o manejo de pacientes com TCE grave da BTF publicada em 2007, recomendava-se a monitorização da PIC em todos os pacientes com TCE grave e presença, na tomografia de crânio inicial, de edema, hematomas, contusão, herniação ou compressão de cisternas, com nível II de evidência.⁽¹⁵²⁾ Na quarta edição das diretrizes, publicada em 2016, esta recomendação foi citada, porém com a consideração de que não há evidências robustas que a suportem; entretanto, a orientação de usar monitorização da PIC no manejo de pacientes com TCE grave com risco para HIC, com o objetivo de reduzir a mortalidade em 14 dias está presente nesta diretriz, com nível IIB de evidência.⁽¹⁰⁾ Dentre os 254 pacientes avaliados em nosso estudo, somente 20 tiveram em sua TC de crânio inicial apenas fraturas e/ou HSA traumático; os 234 (92,1%) restantes apresentaram lesões

intracranianas que poderiam cursar com HIC. Contudo, observamos em só 36,2% da amostra foi feita a inserção do cateter para monitorização invasiva da PIC. Esta baixa proporção foi bastante similar ao relatado no estudo realizado em hospitais da Bolívia e Equador, no qual, dos 550 sujeitos avaliados, observou-se que houve monitorização invasiva da PIC em 201 (36,5%); já em um estudo prospectivo francês que também incluiu 332 pacientes com TCE grave, houve monitorização da PIC em 87% destes.^(148, 153) A pequena proporção de pacientes monitorizados em nossa amostra pode ser explicada pelo perfil socioeconômico do país, com limitação ao acesso a cateteres e monitores, e à falta de um protocolo institucional com indicações precisas à monitorização da PIC.

Em virtude do pouco número de pacientes monitorizados, o diagnóstico de hipertensão intracraniana também foi escasso e, conseqüentemente, o uso de terapia osmótica também foi pouco frequente. Dentre as outras complicações avaliadas, chama a atenção o uso de antibióticos e prováveis infecções subjacentes: quase 90% da nossa casuística fez uso de antimicrobianos com o intuito curativo (e não profilático), sendo feito diagnóstico presumido ou confirmado de pneumonia em 71,3% dos indivíduos estudados. Esta alta incidência de pneumonia inclui tanto os casos de pneumonia aspirativa adquirida durante o trauma como os casos de PAV (precoce ou tardia), sendo por isso superior às frequências relatadas na maioria dos estudos sobre pneumonia no TCE grave (41 a 65%), por estes em geral avaliarem apenas os casos de PAV.⁽¹⁵⁴⁾ Medidas de intensificação das medidas de prevenção de PAV e de outras infecções são necessárias como forma de reduzir a morbimortalidade associada às infecções no TCE; além disso, é importante que haja uma melhor investigação diagnóstica para diferenciar os casos não infecciosos (como pneumonite química aspirativa ou colonização bacteriana no trato urinário, por exemplo) das infecções propriamente ditas, a fim de se prevenir a resistência bacteriana induzida pelo uso indiscriminado de antimicrobianos.

A taxa de mortalidade da amostra geral deste estudo foi 26,8%, estando dentro da faixa de valores encontrados em outros estudos realizados apenas com pacientes com TCE grave: Vedantam et al. relataram que 25,2% de sua amostra evoluiu a óbito; no trabalho de Tan et al., a mortalidade foi de 26%; no estudo chinês de Li et al., houve menos óbitos (21,8%); já nas publicações de Bonow et al., Shehata et al. e de Wells et al., taxas maiores foram descritas (28,3%, 36% e 41%, respectivamente).^(72, 140, 142, 144, 148, 151) No entanto, vale ressaltar que esta taxa não representa a mortalidade dos pacientes com TCE grave admitidos em nosso serviço, visto que pacientes que foram a óbito na sala de trauma, antes da transferência para a UTI ou aqueles que morreram nas primeiras 24 horas de internação foram excluídos deste estudo.

5.3 FATORES DE RISCO PARA HIPERNATREMIA

Cento e três pacientes (40,6%) da população geral incluída neste estudo apresentaram hipernatremia, segundo os critérios por nós adotados. Destes, 39 pacientes desenvolveram DI e evoluíram para morte encefálica, sendo excluídos da análise dos fatores de risco para esta disnatremia, bem como das análises da influência da hipernatremia na morbimortalidade dos pacientes estudados. A incidência deste DHE encontrada em nosso estudo é superior à encontrada na maioria dos trabalhos que avaliaram a ocorrência de hipernatremia em pacientes com TCE: Maggiore et al. descreveram em seu estudo que 15,9% tiveram hipernatremia; no trabalho de Shehata et al., a incidência foi de 40%; Paiva et al. observaram hipernatremia em 25% dos pacientes de sua amostra; Li et al., em 35% e Vedantam et al., 36,9%; já em sua publicação, Tan et al. detectaram que 65% dos indivíduos desenvolveram hipernatremia.^(71, 72, 140, 142-144) Esta diferença nas frequências desta disnatremia pode ser explicada pelos diferentes critérios de inclusão e exclusão dos pacientes em cada estudo e pelas diferentes definições adotadas para hipernatremia.

Em uma análise univariada, notamos que os seguintes parâmetros tiveram associação com a ocorrência de hipernatremia, com significância estatística: ECG na admissão hospitalar, história conhecida de tabagismo, glicemia de admissão, instabilidade hemodinâmica à admissão, índices de trauma e de gravidade na UTI (ISS, RTS e APACHE II) com valores menos favoráveis, presença de fratura, contusão, edema cerebral e/ou HEDA na tomografia de crânio inicial e BH acumulado mais positivo na primeira semana de internação. Comparando com as outras publicações sobre hipernatremia e TCE, observamos alguns pontos semelhantes e outros divergentes: Li et al. descreveram que os pacientes que tiveram hipernatremia apresentaram menores valores na ECG na admissão hospitalar e piores valores de APACHE II, entretanto, apresentaram também BH acumulado mais negativo e usaram maiores doses de manitol.⁽⁷²⁾ Em suas análises, Paiva et al. expuseram apenas que os pacientes com hipernatremia tiveram mais lesões difusas na tomografia de crânio inicial que lesões focais; já Vedantam et al. referiram encontrar associação positiva entre hipernatremia e menores valores na ECG de admissão hospitalar, maior taxa de pupilas arreativas na admissão e maior ocorrência de cirurgia de craniectomia descompressiva, sem distinção em relação ao uso de manitol.^(140,143) Em nenhum destes estudos, no entanto, houve uma análise multivariada para identificar quais os fatores de risco independentes para a presença de hipernatremia.

Em nossa análise multivariada para os fatores de risco para o desenvolvimento de

hipernatremia, encontramos, após identificação das variáveis correlatas, que a glicemia de admissão hospitalar, a instabilidade hemodinâmica à admissão hospitalar, a presença de contusão cerebral na TC de crânio inicial e o BH acumulado positivo na primeira semana foram as variáveis associadas de forma independente à hipernatremia (tabela 03).

Como já percebido pela análise univariada do nosso estudo e nos resultados de outros estudos que avaliaram a ocorrência de hipernatremia em pacientes críticos, pacientes mais graves cursam mais comumente com hipernatremia, o que pode explicar a associação entre a instabilidade hemodinâmica na admissão e a presença deste DHE. Esta relação entre pacientes mais graves e a hipernatremia foi bem documentada em um estudo realizado por Ijzendoorn et al., em que 97 pacientes críticos não neurológicos foram avaliados visando identificar se somente a oferta de sódio e o BH eram suficientes para explicar a origem da hipernatremia adquirida na internação, considerada pelos autores pelo menos um valor de Na sérico ≥ 143 mEq/L.⁽¹⁵⁵⁾ Os pesquisadores constataram que a média da quantidade de sódio infundida foi semelhante entre os grupos com e sem hipernatremia, bem como o BH, que ficou discretamente positivo em ambos os grupos. Entretanto, os pacientes que tiveram hipernatremia apresentavam maior valor de APACHE IV e pior valor no SOFA (*sequential organ failure assessment score*), o que demonstra maior gravidade neste grupo. Os autores concluíram que a etiologia da hipernatremia adquirida durante a internação é complexa e que pacientes mais graves devem possuir mecanismos intrínsecos, de provável origem inflamatória, que predispõem à retenção de sódio e a esta disnatremia.⁽¹⁵⁵⁾

A associação entre a presença de contusão cerebral na TC de crânio inicial e a ocorrência de hipernatremia encontrada em nosso estudo não foi anteriormente avaliada em outros trabalhos que avaliaram as disnatremias no TCE. Acreditamos que a maior incidência deste DHE após a contusão pode ser explicada por dano direto ao eixo hipotálamo-hipófise secundário a esta lesão cerebral, com distúrbio na osmorregulação sistêmica. A glicemia de admissão também foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipernatremia, possivelmente por ser, em nosso trabalho, um marcador de gravidade, devido à sua associação com a mortalidade e com pior desfecho neurológico. Além disso, estados hiperglicêmicos podem provocar diurese osmótica, o que também contribui para a origem deste DHE.⁽¹²⁹⁾

Ao contrário do que poderia ser esperado, em nossa amostra não percebemos associação com significância estatística entre o uso de terapia osmótica (manitol e SSH) e o desenvolvimento de hipernatremia. Como já mencionado anteriormente, a hipernatremia observada em nossos pacientes foi, na maioria dos casos, adquirida durante a internação hospitalar, o que torna outras fontes de sódio usadas em pacientes críticos (fluidos de

ressuscitação, soros de manutenção, dieta enteral e parenteral, infusões rápidas em acessos venosos e arteriais, transfusões, fluidos para expansão volêmica e soros para diluição de medicamentos) potenciais agentes, principais ou adjuvantes, na origem da hipernatremia.⁽¹⁵⁶⁾ Alinhada a esta hipótese, está o resultado encontrado que evidenciou uma associação positiva entre o BH positivo e a hipernatremia (havendo inclusive uma relação linear entre o volume total do BH acumulado e a gravidade da hipernatremia, como visto na tabela 4). Por limitações da coleta retrospectiva dos dados, não temos informações sobre quais outras soluções foram infundidas (além da terapia osmótica) e suas respectivas concentrações de sódio, nem tampouco dados sobre a concentração urinária de sódio, o que ajudaria a elucidar a relação entre o excesso de sódio associado ao BH positivo. Sabemos, entretanto, que na UTI onde foi realizada este estudo, a solução padrão para expansão volêmica, manutenção hídrica e diluição de medicamentos é a solução salina a 0,9% (soro fisiológico) e acreditamos que o BH positivo apresentado pelos pacientes se deve ao excesso de infusão desta solução.

A correlação entre o uso de soro fisiológico (SF) e a ocorrência de hipernatremia vem sido recentemente relatada na literatura. Em 1999, Kahn descreveu uma série de sete casos de pacientes graves internados em uma UTI em Nova York que desenvolveram hipernatremia associada à hipervolemia.⁽¹⁵⁷⁾ O autor relata que, apesar de ter sido ofertado aos pacientes outras soluções contendo sódio por via endovenosa e pela dieta enteral, a maior concentração do íon foi administrada através da infusão de SF (cuja concentração de sódio é 154 mEq/L, maior que a concentração sérica fisiológica); foi também observado que os pacientes em questão evoluíram com ganho de peso, o que revelou uma incapacidade dos mesmos em excretar o excesso de sódio infundido através das soluções.⁽¹⁵⁷⁾ Bihari et al., por sua vez, publicaram em 2012 um estudo que objetivou verificar se a quantidade de sódio ofertada a 20 pacientes críticos, em ventilação mecânica, de uma UTI australiana estava dentro do recomendado de 1 a 2 mEq/kg/dia.⁽¹⁵⁶⁾ A quantidade total de sódio infundida aos pacientes foi medida rigorosamente durante cinco dias; após este período, os autores constataram que o valor diário mediano de sódio administrado foi 225,5 mEq (151-355 mEq) e que houve uma correlação positiva entre a quantia administrada deste eletrólito e o BH positivo. As maiores fontes de sódio foram os soros de diluição de medicamentos (22,2%), medicamentos que continham sódio (21,6%), as infusões rápidas em acessos venosos e arteriais (17,4%), dieta enteral (17%) e expansão volêmica (16%), sendo percebido o uso predominante de SF em várias destas fontes; catorze pacientes evoluíram com hipernatremia (sódio sérico > 145 mEq/L).⁽¹⁵⁶⁾

Em 2014, dois artigos foram publicados sobre hipernatremia causada pelo excesso de infusão de SF. Choo et al. avaliaram 207 pacientes internados em uma UTI geral em Amsterdã,

dos quais 57 evoluíram com hipernatremia (considerada pelos autores sódio sérico > 150 meq/L).⁽¹⁵⁸⁾ Quando comparados aos indivíduos que se mantiveram normonatremicos, os pesquisadores averiguaram que, no grupo com hipernatremia, houve maior infusão de SF em soluções de diluição de medicamentos e em soros usados para manter cateteres abertos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao volume de SF usado para expansão volêmica.⁽¹⁵⁸⁾ Louw et al., por sua vez, avaliaram a incidência de hipernatremia em 95 pacientes com sepse grave internado em uma UTI clínica em Hershey, Pensilvânia e observaram que 31% destes tiveram este DHE (definido como pelo menos um valor aferido de sódio sérico > 145 mEq/L).⁽¹⁵⁹⁾ Nas primeiras 48 horas após a admissão na UTI, o volume de SF infundido nos pacientes hipernatrêmicos foi 111 ± 50 mL/kg e nos pacientes normonatremicos, 92 ± 42 mL/kg ($p < 0,05$), não havendo diferença na ocorrência de diarreia, uso de diuréticos e glicemia entre os dois grupos. Uma análise por regressão logística linear apontou que, nas primeiras 48 horas, para cada 50 mL/kg de SF infundido, a chance de desenvolver hipernatremia foi 1,61 vezes maior (IC: 0,98-2,62, $p = 0,06$).⁽¹⁵⁹⁾

Apesar de isotônico em relação ao plasma, o SF é hipernatrêmico em relação a este, o que justifica o aumento do sódio sérico observado após sua utilização, principalmente em pacientes que apresentam alterações em sua osmorregulação, por perda do reflexo de sede (ou impedimento em referi-la), falha na ação do hormônio antidiurético, danos nos glomérulos renais com menor excreção do soluto ou pela combinação destes fatores.^(157, 159, 160) Além desta complicação, já é bem estabelecido que o uso excessivo de SF está associado à acidose metabólica hiperclorêmica em pacientes críticos, além do risco relativos à hipervolemia, como edema pulmonar e de alças intestinais, o que exige um uso cauteloso desta solução.⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾

5.4 ASSOCIAÇÃO DA HIPERNATREMIA COM A MORTALIDADE

A partir da análise univariada que comparou os pacientes sobreviventes aos que evoluíram a óbito (excetuando-se os que tiveram morte encefálica), identificamos que a ECG na cena, os exames de INR e glicemia séricos na admissão hospitalar, a ECG da admissão, o índice RTS, a realização de craniectomia descompressiva, o BH acumulado na primeira semana de internação e a hipernatremia e hipernatremia grave foram as variáveis que tiveram associação estatisticamente significativa com uma maior mortalidade. Estas variáveis, juntamente com as que tiveram $p < 0,1$ na análise univariada, foram avaliadas em dois modelos

de análise multivariada, após análise das correlações existentes; no primeiro modelo, foram avaliados idade, glicemia da admissão, RTS, desvio de linha média na TC crânio, hipertensão intracraniana e hipernatremia e apenas a glicemia e a hipertensão intracraniana foram fatores de risco independentes para óbito; já no segundo modelo, que incluiu idade, glicemia da admissão, RTS, desvio de linha média na TC crânio, hipertensão intracraniana e hipernatremia grave, os fatores de risco independentes identificados foram a glicemia de admissão e a hipernatremia grave, tendo esta um OR (*odds ratio*) 4,532 e IC (intervalo de confiança) 1,798-11,423. O sódio sérico máximo também se mostrou um bom preditor de óbito intra-hospitalar pela análise da curva ROC (figura 10 e tabela 8).

Como já mencionado anteriormente, a hipernatremia vem sendo reconhecida como fator de risco independente para óbito em vários estudos realizados em pacientes críticos, neurocríticos e com TCE.^(71, 125, 126, 128, 132, 135, 136, 138, 140, 142, 163, 164) Em alguns destes estudos, também foram avaliados separadamente os grupos que desenvolveram hipernatremia leve ou grave (ou ainda, leve, moderada e grave). Alansari et al., por exemplo, avaliaram retrospectivamente 864 pacientes críticos cirúrgicos e observaram que a hipernatremia grave ($\text{Na} > 155 \text{ mEq/L}$) teve maior associação com a mortalidade quando comparada à hipernatremia leve ou moderada; além disso, entre os pacientes com hipernatremia que sobreviveram, a média do valor máximo de sódio apresentado foi 148 mEq/L, enquanto que entre os pacientes com este DHE que evoluíram a óbito, a média do valor máximo do sódio foi 158 mEq/L, com $p < 0,001$.⁽¹⁶⁴⁾ Darmon et al., por sua vez, investigaram a incidência de hipernatremia leve (Na sérico entre 146 e 150 mEq/L) e de hipernatremia grave (sódio $> 150 \text{ mEq/L}$) em 8441 pacientes críticos gerais e concluíram que ambos os grupos apresentaram maior mortalidade, com o HR da hipernatremia grave maior que o encontrado para a hipernatremia leve (2,67 vs. 2,03).⁽¹²⁶⁾ Em um estudo que avaliou 450 pacientes neurocríticos, Hu et al. observaram que a taxa de mortalidade no grupo de pacientes com hipernatremia grave (sódio $\geq 155 \text{ mEq/L}$) foi superior à do grupo com hipernatremia leve ($145 < \text{sódio} < 155 \text{ mEq/L}$) e à do grupo normonatremico (54,95% vs. 10,14% vs. 0,4% respectivamente, $p < 0,001$); além disso, o valor máximo de sódio foi um fator de risco independente para óbito.⁽¹³⁸⁾ Resultados semelhantes foram encontrados por Vedantam et al., os quais avaliaram a incidência de hipernatremia leve ($145 < \text{sódio} < 150 \text{ mEq/L}$), moderada ($150 \leq \text{sódio} < 155 \text{ mEq/L}$), grave ($155 \leq \text{sódio} < 160 \text{ mEq/L}$) e muito grave (sódio $> 160 \text{ mEq/L}$) em 588 pacientes com TCE grave, sendo constatado um aumento progressivo do índice de mortalidade entre esses grupos.⁽¹⁴⁰⁾

As razões pelas quais a hipernatremia está associada a um aumento das chances de óbitos em pacientes com TCE ainda não estão totalmente elucidadas. A hiperosmolaridade

correlacionada à hipernatremia provoca desidratação celular, levando a disfunções neurológicas (incluindo lesões na bainha de mielina com morte neuronal), endócrinas, imunológicas e musculoesqueléticas, as quais podem predispor a piores desfechos.^(117, 125, 132, 140) O estado hiperosmolar também está associado a quadros de insuficiência cardíaca congestiva, hipocalemia, coagulopatias, edema pulmonar e insuficiência renal.^(141, 165) Além disso, o aumento do sódio sérico pode provocar redução da contratilidade ventricular cardíaca, déficit na utilização da glicose e na gliconeogênese e disfunção renal por vasoconstrição e queda da taxa de filtração glomerular.^(117, 140) Em casos de hipernatremia crônicas (instaladas há mais e 48 horas), ocorre a produção de osmóis idiogênicos nos neurônios, os quais podem alterar patologicamente a homeostase dos íons intracelulares, com repercussão na estrutura neuronal e nos processos de neurotransmissão; ademais, nestas situações, a correção rápida da hipernatremia pode levar a um edema cerebral rebote, agravando o quadro.^(165, 166) Por fim, sabe-se que a hipernatremia é frequentemente associada à hipercloremia, a qual predispõe quadros de acidose metabólica.⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾

5.5 ASSOCIAÇÃO DA HIPERNATREMIA COM DESFECHO FUNCIONAL, TEMPO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA, TEMPO DE INTERNAÇÃO NA UTI E DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

O desfecho funcional dos pacientes do nosso estudo foi avaliado através da estimativa do GOS na alta hospitalar e, tanto na análise univariada como nos modelos de regressão linear na análise multivariada, a hipernatremia (leve e grave) foi associada a um desfecho neurológico desfavorável (tabelas 9, 10 e 11). Esta associação também foi percebida em estudos que avaliaram a hipernatremia em pacientes neurocríticos. Beseoglu et al. avaliaram retrospectivamente 264 pacientes internados por HSA aneurismática em relação à incidência de hipernatremia, definida como sódio sérico > 145 mEq/L e constataram que este DHE foi considerado um fator independente para piores valores na escala de Rankin modificada doze meses após a alta hospitalar, com OR 1,209 e $p < 0,001$.⁽¹³⁷⁾ Em seu estudo com pacientes neurocríticos, Hu et al. observaram que a mediana do GOS na alta da UTI e na alta hospitalar foi maior no grupo normonatremico em relação aos pacientes que desenvolveram hipernatremia, sendo que o grupo com hipernatremia leve ($145 < \text{sódio} < 155$ mEq/L) teve também melhores valores que o grupo com hipernatremia grave ($\text{sódio} \geq 155$ mEq/L), com $p < 0,001$.⁽¹³⁸⁾ Também avaliando pacientes neurocríticos, Spatenkova et al. investigaram 1583

pacientes e detectaram que 75% dos sujeitos que tiveram hipernatremia (sódio > 150 mEq/L, excluídos os que tiveram DI) apresentaram GOS desfavorável na alta, contra 33,4% no grupo com normonatremia (sódio entre 135 e 150 mEq/L) e 32,7% no grupo com hiponatremia (sódio < 135 mEq/L), com $p < 0,001$.⁽¹³⁶⁾ Similarmente, Imaizumi et al. incluíram em sua pesquisa 346 pacientes com doenças cerebrovasculares e estudaram a ocorrência de hipernatremia (sódio ≥ 150 mEq/L) e seus efeitos sobre os desfechos clínicos, sendo identificado que, na alta hospitalar, os pacientes que não tiveram esta disnatremia apresentaram melhor desfecho funcional pela escala de Rankin modificada (mediana 5, IQ 4-6) em comparação aos que desenvolveram hipernatremia (mediana 3, IQ 2-4, $p < 0,001$).⁽¹³⁵⁾

Em nossa avaliação, a hipernatremia leve e grave foram associadas a um maior tempo de ventilação mecânica, de internação na UTI e de internação hospitalar (gráfico 3). Esta associação também foi percebida em outros estudos, em variadas populações (pacientes críticos gerais, pacientes neurocríticos e pacientes com TCE grave).^(125, 126, 128, 132, 134, 136, 138, 140, 163)

A associação aqui descrita entre a ocorrência de hipernatremia e pior morbidade pode ser justificada pelos efeitos deletérios causados por este DHE sobre as funções neurológicas e musculoesqueléticas, levando a um maior tempo de dependência de ventilação mecânica e maior dependência funcional, além de todos outros efeitos adversos a ela atribuídos, os quais contribuem também para tempos de internação mais prolongados.⁽¹³⁵⁾ Entretanto, não podemos deixar de considerar que, em todos os estudos citados, incluindo o nosso, os pacientes com hipernatremia são também os pacientes mais graves da amostra, uma vez que possuem, entre outras variáveis, piores valores nos índices prognósticos e menores pontuações na ECG de admissão, o que gera um importante viés de confusão.

5.6 LIMITAÇÕES

Este estudo possui algumas limitações que devem ser enumeradas. Primeiramente, trata-se de um estudo de centro único, o que limita a extensão dos resultados encontrados a outras populações. Por seu desenho observacional e retrospectivo, alguns dados não puderam ser coletados e não foi possível atribuir relação de causa e efeito entre a hipernatremia e os desfechos estudados. O BH aqui descrito foi apenas o valor total bruto anotado em prontuário, não sendo discriminados os volumes de entrada e de saída, os tipos de soluções utilizadas e não sendo consideradas as perdas insensíveis.

A avaliação da hipernatremia foi feita através dos valores séricos diários na primeira

semana após o trauma, não sendo ponderada a duração do distúrbio ou se houve ou não correção para valores normais. Do mesmo modo, a aplicação do GOS foi feita por estimativa a partir das informações do prontuário médico na alta hospitalar, não havendo uma aplicação direta da escala ao paciente e nem uma avaliação posterior (três ou seis meses após o trauma).

Por fim, mesmo tendo sido feitas análises multivariadas por regressão linear, ainda podem existir fatores de confusão residuais relacionadas à gravidade do trauma que não foram considerados e que só poderiam ser eliminados em um estudo randomizado cego.

5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com suas limitações, este estudo chama a atenção para um distúrbio comum em pacientes com TCE, muitas vezes até induzido ou não corrigido, e que tem se mostrado, em diversas pesquisas observacionais, associado a piores desfechos clínicos, incluindo maior mortalidade. Mostramos, através dos fatores de risco encontrados, que a hipernatremia pode possivelmente ser evitada através de um controle mais rigoroso da quantidade de sódio oferecido ao paciente, sem que seja preciso usar soluções hipotônicas, as quais são sabidamente deletérias em casos de trauma craniano.

A realização de um estudo prospectivo e randomizado, em que este controle estrito da quantidade de sódio ofertada seja realizado, comparando-se à terapêutica vigente, é imperativa para distinguir se a hipernatremia é realmente fator causador destes piores desfechos ou apenas um marcador de gravidade.

6. CONCLUSÕES

- A hipernatremia na fase aguda do TCE grave é um distúrbio prevalente, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com glicemia elevada na admissão hospitalar, instabilidade hemodinâmica na admissão hospitalar, contusão cerebral na TC de crânio inicial e com BH acumulado na primeira semana mais positivo;
- A hipernatremia grave na fase aguda está independentemente associada à maior taxa de mortalidade em pacientes com TCE grave;
- A amostra de pacientes com TCE grave deste estudo, apesar de não representar o universo de pacientes com TCE grave de nossa instituição, possui características demográficas e clínicas semelhantes a outras populações descritas em estudos sobre o tema, principalmente em relação à faixa etária, gênero, mecanismo do trauma e ECG na admissão hospitalar;
- A hipernatremia na fase aguda está independentemente associada a um pior desfecho funcional pela GOS na alta hospitalar e está associada a maiores tempos de ventilação mecânica, internação na UTI e internação hospitalar.

REFERENCIAS

1. TAGLIAFERRI, F. et al.. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. **Acta Neurochir , n. Wien**), v. 148, n. 3, p. 255-68, 2006.
2. PEREIRA JR, G.A. et al. Índices de trauma. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 32, p. 237-50, julho/setembro1999.
3. SUBCOMMITTEE, A. et al. Advanced trauma life support , n. ATLS®): the ninth edition. **J Trauma Acute Care Surg**, v. 74, n. 5, p. 1363-6, 2013.
4. DASH, H.H.; V. CHAVALI, S. Management of traumatic brain injury patients. **Korean J Anesthesiol**, v. 71, n. 1, p. 12-21, 2018.
5. LING, G.S.; V. MARSHALL, S.A. Management of traumatic brain injury in the intensive care unit. **Neurol Clin**, v. 26, n. 2, p. 409-26, 2008.
6. WORLD HEALTHY ORGANIZATION. Injuries and Violence: The facts. 2014.
7. MARTINS, E.S.; V. COUTINHO, M. Estudo de 596 Casos Consecutivos de Traumatismo Craniano Grave em Florianópolis-1994-2001. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 15, n. 1, p. 15-8, 2003.
8. MANGAT, H.S. Severe traumatic brain injury. **Continuum , n. Minneap Minn**), v. 18, n. 3, p. 532-46, 2013.
9. BRUNS, J.V.; HAUSER, W.A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, v. 44, suppl 10, p. 2-10, 2003.
10. CARNEY, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. **Neurosurgery**, v. 80, n. 1, p. 6-15, 2017.
11. MELO, J.R.T. et al. Características dos pacientes com trauma cranioencefálico na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 62, n. 3, p. 711-5, 2004.
12. LOLLIS, S.S. et al. Disorders of consciousness. Em: Elsevier, editor. **Handbook of Critical Neurology**, p. 217-29, 2008.
13. GAWRYSZEWSKI, V.P. et al. Morbidity and mortality from external causes in Brazil, 2000. **Cad Saude Publica**, v. 20, n. 4, p. 995-1003, 2004.
14. The Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Atlanta. Disponível em:
[https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/tbi_report_to_congress_epi_and_rehab-a.pdf]. Acesso em 10 dez. 2017.
15. TATE, R.L. et al. Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in an Australian community. **Aust N Z J Public Health**, v. 22, n. 4, p. 419-23, 1998.

16. WANG, C.C. et al. Brain injury due to head trauma: epidemiology in urban areas of the People's Republic of China. **Arch Neurol**. 1986;43, n. 6):570-2.
17. ANNONI, J.M. et al. Severe traumatic brain injury - epidemiology and outcome after 3 years. **Disabil Rehabil**, v. 14, n. 1, p. 23-6, 1992.
18. LANGLOIS, J.A. et al. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths, 2002-2006. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury/>
Acesso em 15 dez. 2017.
19. MACHADO NETO, C.D. et al. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. **Temas em saúde**, v. 2016:386-403.
20. MAGALHÃES, A.L.G. et al. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil . **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 53, n.2, p.15-22, 2017.
21. SHIVAJI, T. et al. The epidemiology of hospital treated traumatic brain injury in Scotland. **BMC Neurol**, v. 4, n. 2, 2014.
22. GAUDÊNCIO, T.G, v. LEÃO, G.M. A Epidemiologia do Traumatismo Crânio-Encefálico: Um Levantamento Bibliográfico no Brasil. **Rev Neurocienc**, v. 21, n. 3, p. 427-34, 2013.
23. ELOIA, S.C. et al. Análise epidemiológica das hospitalizações por trauma cranioencefálico em um hospital de ensino. **Sanare**, v. 10, n. 2, p. 34-9, 2011.
24. MAAS, A.I. et al. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 8, p. 728-41, 2008.
25. MATAMOROS, M.R. Biomecânica do Traumatismo Cranioencefálico. In: Stávale M, editor. **Bases da Terapia Intensiva Neurológica: fisiopatologia e princípios terapêuticos**. São Paulo, SP, editora Santos, p. 137-60, 2011.
26. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. **Informações epidemiológicas e mortalidade**. Disponível em : <http://datasus.gov.br>.
Acesso em 02 set. 2017.
27. FUKUJIMA, M.M. O Traumatismo Cranioencefálico na Vida do Brasileiro. **Rev Neurocienc**, v. 21, n. 2, p. 173-4, 2013.
28. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. Disponível em: <https://site.hcrp.usp.br/>.
Acesso em 20 out. 2017.
29. PEREIRA JR, G.A. et al. Caracterização dos pacientes traumatizados atendidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo utilizando os índices de gravidade RTS, ISS E TRISS, em 2006/2007. **Bepa**, vol. 6, n. 62, p. 4-11, 2009.

30. Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar. RELATÓRIO DE DADOS DO TRAUMA - TCE, HCFMRP-UE, 2017.
31. JUUL, N. et al. Clinical management of patients with head injury. **Current Anaesthesia & Critical Care**, vol. 20, p. 132–7, 2009.
32. CABRERA, H.T.N. Traumatismo cranioencefálico. In: Schettino G, editor. **Paciente Crítico – diagnóstico e tratamento**. Barueri, SP: Manole; 2012. p. 759-71.
33. GENTILE, J. et al. Condutas no paciente com trauma crânioencefálico. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 1, p. 74-82, 2011.
34. HELMY, A. et al. Traumatic brain injury: intensive care management. **Br J Anaesth**, v. 99, n. 1, p. 32-42, 2007.
35. TEASDALE, G. V.; JENNETT. B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, v. 2, n. 7872, p. 81-4, 1974.
36. RUY, E.L, V. ROSA, M.I. Perfil dos pacientes com traumatismo cranioencefálico. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 40, n. 3, p; 17-9, 2011.
37. SMITS, M. et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. **Ann Intern Med**, v. 146, n. 6, p. 397-405, 2007.
38. Atendimento ao Paciente Vítima de Traumatismo Cranioencefálico Leve. **Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais**, 2013.
Disponível em: http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php/docman/Protocolos_Clinicos-1/4-001-atendimento-ao-paciente-vitima-de-traumatismo-cranioencefalico-leve-tce-leve-1/file
Acesso em 15 jan. 2018.
39. HEEGAARD, W. V.; BIROS, M. Traumatic brain injury. **Emerg Med Clin North Am**, v. 25, n. 3, p. 655-78, 2007.
40. GHAJAR, J. Traumatic brain injury. **Lancet**, v. 356, n. 9233, p. 923-9, 2000.
41. HADDAD, S.H.; V. ARABI, Y.M. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. **Scand J Trauma Resusc Emerg Med**, v. 20, n. 12, 2012.
42. JOHN, C.A.; DAY, M.W. Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury. **Crit Care Nurse**, v. 32, n. 2, p. 1-7, 2012.
43. RODRIGUES, T. et al.. Bases fisiopatológicas do traumatismo crânioencefálico e insuficiência hipofisária pós-traumática **Biosaúde**, v. 10, n. 2, p. 129-46, 2008.
44. STOCCHETTI, N. et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. **Lancet Neurol**, v. 16, n. 6, p. 452-64, 2017.

45. PEARN, M.L. et al. Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. **Cell Mol Neurobiol**, v. 37, n. 4, p. 571-85, 2017.
46. PAIVA, W. et al. Mecanismos de Lesão Cerebral no Traumatismo Cranioencefálico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 1, p. 75-81, 2009.
47. VELLA, M.A. et al. Acute Management of Traumatic Brain Injury. **Surg Clin North Am**, v. 97, n. 5, p. 1015-30, 2017.
48. MARQUEZ DE LA PLATA, C. et al. Magnetic resonance imaging of diffuse axonal injury: quantitative assessment of white matter lesion volume. **J Neurotrauma**, v. 24, n. 4, p. 591-8, 2007.
49. STAVALE, M, v. PATRIOTA, G. Isquemia Encefálica Global e as Cascatas Vasodilatadora e Bioquímica. In: Stavale M, editor. **Hemodinâmica Encefálica: Fisiopatologia em Neurointensivismo e Neuroanestesia**. São Paulo: Santos, Santos Ed., p. 1-14, 2013.
50. STAVALE M. Estudo Sistematizado das Três Cascatas Isquêmicas Encefálicas. In: Stavale M, editor. **Hemodinâmica Encefálica: Fisiopatologia em Neurointensivismo e Neuroanestesia**. São Paulo: Santos: Santos Ed., p. 15-22, 2013.
51. SCHMITT, S, V. DICHTER, M.A. Electrophysiologic recordings in traumatic brain injury. **Handb Clin Neurol**, v. 127, p. 319-39, 2015.
52. RONNE-ENGSTROM, E, V.; WINKLER, T. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity. **Acta Neurol Scand**, v. 114, n. 1, p. 47-53, 2006.
53. LEÃO, A.A. Spreading depression activity in the cerebral cortex. **J Neurophysiol**, v. 7, p. 359-90, 1944.
54. HARTINGS, J.A. et al. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. **Brain**, v. 134, . 5, p. 1529-40, 2011.
55. WINKLER, E.A. et al. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. **Neurosurg Clin N Am**, v. 27, n. 4, p. 473-88, 2016.
56. PEREZ-BARCENA, J. et al. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. **Crit Care Clin**, v. 30, n. 4, p. 735-50, 2014.
57. STAVALE, M, V.; PATRIOTA, G. Hemodinâmica Encefálica na Hipertensão Intracraniana e Hemodinâmica das Ondas de Pulso e das Ondas Patológicas. In: Stavale M, editor. **Hemodinâmica Encefálica: Fisiopatologia em Neurointensivismo e Neuroanestesia**. São Paulo: Santos, p. 47-82, 2013.
58. GODOY, D.A. et al. Practical Approach to Posttraumatic Intracranial Hypertension According to Pathophysiologic Reasoning. **Neurol Clin**, v. 35, n. 4, p. 613-40, 2017.

59. STOCCHETTI, N. V.; MAAS, A.I. Traumatic intracranial hypertension. **N Engl J Med**, v. 371, n. 10, p. 972, 2014.
60. NORDSTRÖM, C.H. et al. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. **Anesthesiology**, v. 98, n. 4, p. 809-14, 2003.
61. STOCCHETTI, N. et al. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. **J Trauma**, v. 40, n. 5, p. 764-7, 1996.
62. BRATTON, S.L. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. **J Neurotrauma**, v. 24, suppl 1, p. S7-13, 2007.
63. DAVANZO, J.R. et al. Management of Traumatic Brain Injury. **Surg Clin North Am**, v. 97, n. 6, p. 1237-53, 2017.
64. SPAITE, D.W. et al. The Effect of Combined Out-of-Hospital Hypotension and Hypoxia on Mortality in Major Traumatic Brain Injury. **Ann Emerg Med**, v. 69, n. 1, p. 62-72, 2017.
65. MANLEY, G. et al. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. **Arch Surg**, v. 136, n. 10, p. 1118-23, 2001.
66. RAFIQ, M.F. et al. Serum electrolyte derangements in patients with traumatic brain injury. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 25, n. 1-2, p. 162-4, 2013.
67. RHONEY, D.H; PARKER D. Considerations in fluids and electrolytes after traumatic brain injury. **Nutr Clin Pract**, v. 21, n. 5, p. 462-78, 2006.
68. CINTRA, E. Níveis séricos de arginina vasopressina e distúrbios de sódio e água em pacientes com lesão cerebral grave. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006.
69. TISDALL, M. et al. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 18, n. 1, p. 57-63, 2006.
70. AIYAGARI, V. et al. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? **J Crit Care**, v. 21, n. 2, p. 163-72, 2006.
71. MAGGIORE, U. et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. **Crit Care**, v. 13, n. 4, R110, 2009.
72. LI, M. et al. Hypernatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. **Injury**, v. 44, n. 9, p. 1213-8, 2013.
73. PASQUINA, P. et al. Moderate-to-severe traumatic brain injury. **Semin Neurol**, v. 34, n. 5, p. 572-83, 2014.
74. MARMAROU, A. et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. **J Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 270-80, 2007.

75. LARSON, M.D.; BEHREND S M. Portable infrared pupillometry: a review. **Anesth Analg**, v. 120, n. 6, p. 1242-53, 2015.
76. COURET, D. et al. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. **Crit Care**, v. 20, p. 99, 2016.
77. COCKERHAM, G.C. et al. Eye and visual function in traumatic brain injury. **J Rehabil Res Dev**, v. 46, n. 6, p. 811-8, 2009.
78. HÄRTL, R. et al. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. **J Trauma**, v. 60, n. 6, p. 1250-6, 2006.
79. MAAS, A.I. et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. **J Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 303-14, 2007.
80. INGEBRIGTSEN, T.V.; ROMNER. B. Routine early CT-scan is cost saving after minor head injury. **Acta Neurol Scand**, v. 93, n. 2-3, p. 207-10, 1996.
81. SERVADEI, F. et al. The value of the "worst" computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium. **Neurosurgery**, v. 46, n. 1, p. 70-5, 2000.
82. OERTEL. M. et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. **J Neurosurg**, v. 96, n. 1, p. 109-16, 2002.
83. HUISMAN, T.A. et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 25, n. 3, p. 370-6, 2004.
84. NARAGHI, L. et al. Is CT Angiography of the Head Useful in the Management of Traumatic Brain Injury? **J Am Coll Surg**, v. 220, n. 6, p. 1027-31, 2015.
85. JAGER, T.E. et al. Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. **Acad Emerg Med**, v. 7, n. 2, p. 134-40, 2000.
86. DIKMEN, S.S. et al. Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 84, n. 10, p. 1449-57, 2003.
87. DAVIS, D.P. Prehospital intubation of brain-injured patients. **Curr Opin Crit Care**, v. 14, n. 2, p. 142-8, 2008.
88. SOBUWA, S. et al. Outcomes following prehospital airway management in severe traumatic brain injury. **S Afr Med J**, v. 103, n. 9, p. 644-6, 2013.
89. DAVIS, J.W. et al. Clearing the cervical spine in obtunded patients: the use of dynamic fluoroscopy. **J Trauma**, v. 39, n. 3, p. 435-8, 1995.
90. BHALLA, T. et al. Perioperative management of the pediatric patient with traumatic brain injury. **Paediatr Anaesth**, v. 22, n. 7, p. 627-40, 2012.

91. STAVALE, M.V.; MANDEL, M. Manipulação Terapêutica da Hemodinâmica e do Volume Sanguíneo Encefálicos como Tratamento da Hipertensão Intracraniana. In: Stavale M, editor. **Hemodinâmica Encefálica: Fisiopatologia em Neurointensivismo e Neuroanestesia**. São Paulo: Santos: Santos Ed, p. 273-310, 2013.
92. CARICATO, A. et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. **J Trauma**, v. 58, n. 3, p. 571-6, 2005.
93. DUNHAM, C.M. et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality. **Int J Burns Trauma**, v. 4, n. 1, p. 14-24, 2014.
94. ODDO, M. et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 128, 2016.
95. ROBERTS, D.J. et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. **Crit Care Med**, v. 39, n. 12, p. 2743-51, 2011.
96. GU, J.W. et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. **J Crit Care**, v. 29, n. 2, p. 287-90, 2014.
97. PENG, Y. et al. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. **Oncotarget**, v. 8, n. 40, p. 69012-9, 2017.
98. CADENA, R. et al. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. **Neurocrit Care**, v. 27, n. Suppl 1, p. 82-8, 2017.
99. CHESNUT, R.M. et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. **N Engl J Med**, v. 367, n. 26, p. 2471-81, 2012.
100. BRATTON, S.L. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. **J Neurotrauma**, v. 24, Suppl 1:S37-44, 2007.
101. JANTZEN, J.P. Prevention and treatment of intracranial hypertension. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 21, n. 4, p. 517-38, 2007.
102. WEED, L, V. MCKIBBEN, P. Experimental alteration of brain bulk. **Am J Physiol**, v. 48, p. 531-58, 1919.
103. HUTCHINSON, P.J. et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. **N Engl J Med**, v. 375, n. 12, p. 1119-30, 2016.
104. SCOTT, L.P. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. **J Intensive Care Soc**, v. 18, n. 3, p. 236-8, 2017. Editorial.

105. ROVLIAS, A, V. KOTSOU, S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. **Neurosurgery**, v. 46, n. 2, p. 335-42, 2000.
106. MORGAN, A.S. Risk factors for infection in the trauma patient. **J Natl Med Assoc**, v. 84, n. 12, p. 1019-23, 1992.
107. JENNETT, B.; V. BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet**, v. 1, n. 7905, p. 480-4, 1975.
108. STOCCHETTI, N, V. ZANIER, E.R. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 148, 2016.
109. WILSON, J.T. et al. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. **J Neurotrauma**, v. 15, n. 8, p. 573-85, 1998.
110. JENNETT, B. et al. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 44, n. 4, p. 285-93, 1981.
111. BRADSHAW, K, V. SMITH, M. Disorders of sodium balance after brain injury **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 8, n. 4, p. 129-33, 2008.
112. WRIGHT, W.L. Sodium and fluid management in acute brain injury. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 12, n. 4, p. 466-73, 2012.
113. GOLDMAN, L, V. BENNET, J.C. Distúrbios de Osmalidade. In: Cecil, editor. **Tratado de Medicina Interna**. Philadelphia, PA: Guanabara Koogan; p. 605-12, 2000.
114. ABREU, C.P. Hipernatremia: uma revisão. **Medicina Interna**, v. 9, n. 2, p. 100-10, 2002.
115. FRASER, J.F, V. STIEG, P.E. Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. **Neurosurgery**, v. 59, n. 2, p. 222-9, 2006.
116. BETJES, M.G. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. **Eur J Intern Med**, v. 13, n. 1, p. 9-14, 2002.
117. LINDNER, G, V. FUNK, G.C. Hypernatremia in critically ill patients. **J Crit Care**, v. 28, n. 2, p. 216.e11-20, 2013.
118. OLMOS, R. Distúrbios hidroeletrólitos. In: Schettino G, editor. **Paciente Crítico – diagnóstico e tratamento**. Baureri, SP: Manole; p. 663-81, 2012.
119. MAKARYUS, A.N, V. MCFARLANE, S.I. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. **Cleve Clin J Med**, v. 73, n. 1, p. 65-71, 2006.
120. DI IORGI, N. et al. Diabetes insipidus-diagnosis and management. **Horm Res Paediatr**, v. 77, n. 2, p. 69-84, 2012.

121. CAPATINA, C. et al. Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury. **J Clin Med**, v. 4, n. 7, p. 1448-62, 2015.
122. KOMJATI, M. et al. Effect of hyperosmolality on basal and hormone-stimulated hepatic glucose metabolism in vitro. **Eur J Clin Invest**, v. 19, n. 2, p. 128-34, 1989.
123. BRATUSCH-MARRAIN, P.R, V. DEFRONZO, R.A. Impairment of insulin-mediated glucose metabolism by hyperosmolality in man. **Diabetes**, v. 32, n. 11, p. 1028-34, 1983.
124. KEENAN, C.R. et al. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. **J Thromb Haemost**, v. 5, n. 6, p. 1185-90, 2007.
125. O'DONOGHUE, S.D. et al. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. **Anaesthesia**, v. 64, n. 5, p. 514-20, 2009.
126. DARMON, M. et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 25, n. 8, p. 2510-5, 2010.
127. JUNG, W.J. et al. Severity of community acquired hypernatremia is an independent predictor of mortality. **Intern Emerg Med**, v. 12, n. 7, p. 935-40, 2017.
128. HU, J. et al. Dysnatremia is an Independent Indicator of Mortality in Hospitalized Patients. **Med Sci Monit**, v. 23, p. 2408-25, 2017.
129. HOORN, E.J. et al. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, n. 5, p. 1562-8, 2008.
130. KAUKINEN, L. et al. Outcome and risk factors in severely traumatised patients. **Ann Chir Gynaecol**, v. 73, n. 5, p. 261-7, 1984.
131. POLDERMAN, K.H. et al. Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? **Crit Care Med**, v. 27, n. 6, p. 1105-8, 1999.
132. WAITE, M.D. et al. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. **J Crit Care**, v. 28, n. 4, p. 405-12, 2013.
133. HUTTO, C, v. FRENCH, M. Neurologic Intensive Care Unit Electrolyte Management. **Nurs Clin North Am**, v. 52, n. 2, p. 321-9, 2017.
134. ZHANG, Y.Z. et al. Incidence and mortality prognosis of dysnatremias in neurologic critically ill patients. **Eur Neurol**, v. 73, n. 1-2, p. 29-36, 2015.
135. IMAIZUMI, T. et al. The association between intensive care unit-acquired hypernatraemia and mortality in critically ill patients with cerebrovascular diseases: a single-centre cohort study in Japan. **BMJ Open**, v. 7, n. 8, 2017.
136. SPATENKOVA, V. et al. The Impact of a Standardized Sodium Protocol on Incidence and Outcome of Dysnatremias in Neurocritical Care. **J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg**, v. 76, n. 4, p. 279-90, 2015.

137. BESEOGLU, K. et al. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 123, p. 164-8, 2014.
138. HU, B. et al. Prognostic value of ICU-acquired hypernatremia in patients with neurological dysfunction. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 35, p. e3840, 2016.
139. KOLMODIN, L. et al. Hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. **Ann Intensive Care**, v. 3, n. 1, p. 35, 2013.
140. VEDANTAM, A. et al. Morbidity and mortality associated with hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury. **Neurosurg Focus**, v. 43, n. 5, p. E2, 2017;.
141. FROELICH, M. et al. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. **Crit Care Med**, v. 37, n. 4, p. 1433-41, 2009.
142. SHEHATA, M. et al. Impact of hypernatremia on patients with severe traumatic brain injury. In: 30TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, 2010, Brussels, Belgium: **Critical Care**, p. S120.
143. PAIVA, W.S. et al. Serum sodium disorders in patients with traumatic brain injury. **Ther Clin Risk Manag**, v. 7, p. 345-9, 2011.
144. TAN, S.K. et al. The effect of continuous hypertonic saline infusion and hypernatremia on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. **Can J Anaesth**, v. 63, n. 6, p. 664-73, 2016.
145. KNAUS, W.A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, v. 13, n. 10, p. 818-29, 1985.
146. FAUL, M. CORONADO V. Epidemiology of traumatic brain injury. **Handb Clin Neurol**, v. 127, p. 3-13, 2015.
147. SKOLNICK, B.E. et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. **N Engl J Med**, v. 371, n. 26, p. 2467-76, 2014.
148. BONOW, R.H. et al. The Outcome of Severe Traumatic Brain Injury in Latin America. **World Neurosurg**, v. 111, p. e82-e90, 2018.
149. REICHENHEIM, M.E. et al. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1962-75, 2011.
150. MOURA, J.C. et al. Perfil clínico-epidemiológico de traumatismo cranioencefálico do Hospital de Urgências e Traumas no município de Petrolina, estado de Pernambuco. **Arq Bras Neurocir**, v. 30, n. 3, p. 99-104, 2011.
151. WELLS, D.L. et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. **Crit Care**, v. 16, n. 5, p. R193, 2012.

152. BRAIN TRAUMA FOUNDATION. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. **J Neurotrauma**, v. 24, Suppl 1, p. S1-106, 2007.
153. ASEHNOUNE, K. et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury , n. Corti-TC, p. a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. **Lancet Respir Med**, v. 2, n. 9, p. 706-16, 2014.
154. ESNAULT, P. et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. **Neurocrit Care**, v. 27, n. 2, p. 187-98, 2017.
155. VAN IJZENDOORN, M.C. et al. The Development of Intensive Care Unit Acquired Hyponatremia Is Not Explained by Sodium Overload or Water Deficit: A Retrospective Cohort Study on Water Balance and Sodium Handling. **Crit Care Res Pract**, v. 2016, p. 9571583, 2016.
156. BIHARI, S. et al. Inadvertent sodium loading in critically ill patients. **Crit Care Resusc**, v. 14, n. 1, p. 33-7, 2012.
157. KAHN, T. Hyponatremia with edema. **Arch Intern Med**, v. 159, n. 1, p. 93-8, 1999.
158. CHOO, W.P. et al. Normal saline to dilute parenteral drugs and to keep catheters open is a major and preventable source of hyponatremia acquired in the intensive care unit. **J Crit Care**, v. 29, n. 3, p. 390-4, 2014.
159. VAN DE LOUW, A. et al. Early intensive care unit-acquired hyponatremia in severe sepsis patients receiving 0.9% saline fluid resuscitation. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 58, n. 8, p. 1007-14, 2014.
160. BESEN, B.A. et al. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: An overview. **World J Crit Care Med**, v. 4, n. 2, p. 116-29, 2015.
161. LI, H. et al. 0.9% saline is neither normal nor physiological. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 17, n. 3, p. 181-7, 2016.
162. GUIDET, B. et al. A balanced view of balanced solutions. **Crit Care**, v. 14, n. 5, p. 325, 2010.
163. NICOLINI, E.A. et al. Could dysnatremias play a role as independent factors to predict mortality in surgical critically ill patients? **Medicine , n. Baltimore**, v. 96, n. 9, p. e6182, 2017.
164. ALANSARI, M.A. et al. Acquired hyponatremia in a general surgical Intensive Care Unit: Incidence and prognosis. **Saudi J Anaesth**, v. 10, n. 4, p. 409-13, 2016.
165. RYU, J.H. et al. Induced and sustained hyponatremia for the prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. **Neurocrit Care**, v. 19, n. 2, p. 222-31, 2013.

166. KAHLE, K.T. et al. Continuous hyperosmolar therapy for traumatic brain injury-associated cerebral edema: as good as it gets, or an iatrogenic secondary insult? **J Clin Neurosci**, v. 20, n. 1, p. 30-1, 2013.

ANEXOS

ANEXO A – ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Função	Pontos
Abertura ocular: <ul style="list-style-type: none"> • espontânea • a sons • a dor • nenhuma 	4 3 2 1
Melhor resposta motora: <ul style="list-style-type: none"> • obedece a comandos • localiza dor • flexão com retirada • flexão normal • extensão • nenhuma 	6 5 4 3 2 1
Melhor resposta verbal: <ul style="list-style-type: none"> • orientado • fala desconexa • palavras inapropriadas • sons incompreensíveis • nenhuma 	5 4 3 2 1

Adaptado de Teasdale et al.⁽³⁵⁾

ANEXO B – GLASGOW OUTCOME SCALE

=====

1 MORTE**2 ESTADO VEGETATIVO****3 INCAPACIDADE SEVERA**

(Capaz de seguir comandos, incapaz de viver independentemente)

4 INCAPACIDADE MODERADA

(Capaz de viver independentemente, incapaz de voltar ao trabalho ou escola)

5 INCAPACIDADE LEVE / BOA RECUPERAÇÃO

(Capaz de voltar ao trabalho ou escola)

=====

Adaptado de JENNETT, B, V. e BOND, M.⁽¹⁰⁷⁾

ANEXO C – REVISITED TRAUMA SCORE

Escores do RTS para cada parâmetro					
Escala de Coma de Glasgow	Valor	Pressão Sistólica (mmHg)	Valor	Frequência Respiratória (ipm)	Valor
13 - 15	4	> 89	4	10 - 29	4
9 - 12	3	76 - 89	3	> 29	3
6 - 8	2	50 - 75	2	6 - 9	2
4 - 5	1	1 - 49	1	1 - 5	1
3	0	0	0	0	0

$$\text{RTS} = 0,9368 \times \text{E.C.G.v} + 0,7326 \times \text{PASv} + 0,2908 \times \text{FRv}$$

(onde v é o valor correspondente às variáveis medidas na admissão do paciente).

Probabilidade de sobrevida para RTS de números inteiros	
RTS	Probabilidade de sobrevida (PS)
8	0,988
7	0,969
6	0,919
5	0,807
4	0,605
3	0,361
2	0,172
1	0,071
0	0,027

Fonte: PEREIRA JR, G.A. et al.⁽²⁾

ANEXO D - INJURY SEVERITY SCORE

Índice de gravidade das lesões		
REGIÃO DO CORPO AFETADA	GRAVIDADE	VALOR
Externo e/ou geral	Leve	1
	Moderada	2
	Grave, sem risco iminente de vida	3
	Grave, com risco iminente de vida	4
	Crítica, de sobrevida duvidosa	5
	Quase sempre fatal	6
Cabeça e/ou couro cabeludo	Leve	1
	Moderada	2
	Grave, sem risco iminente de vida	3
	Grave, com risco iminente de vida	4
	Crítica, de sobrevida duvidosa	5
	Quase sempre fatal	6
Tórax	Leve	1
	Moderada	2
	Grave, sem risco iminente de vida	3
	Grave, com risco iminente de vida	4
	Crítica, de sobrevida duvidosa	5
	Quase sempre fatal	6
Abdome e/ou órgãos pélvicos	Leve	1
	Moderada	2
	Grave, sem risco iminente de vida	3
	Grave, com risco iminente de vida	4
	Crítica, de sobrevida duvidosa	5
	Quase sempre fatal	6
Extremidade e/ou pelve óssea	Leve	1
	Moderada	2
	Grave, sem risco iminente de vida	3
	Grave, com risco iminente de vida	4
	Crítica, de sobrevida duvidosa	5
	Quase sempre fatal	6

$$ISS = A^2 + B^2 + C^2$$

(onde A, B e C são os três valores mais altos em segmentos corpóreos diferentes)

Fonte: PEREIRA JR, G.A. et al.⁽²⁾

ANEXO E – ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUTION II

ESCORE FISIOLÓGICO AGUDO										
VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura Axilar (°C)		≥ 41	39 – 40.9		38,5 – 38,9	36 – 38.4	34 – 35,9	32-33,9	30 – 31,9	≤29,9
PAM (mmHg)		≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FC		≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR		≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxi- genação	D (A – a) O ₂ p/ FiO ₂ > 0.5	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
	Pa O ₂ p/ FiO ₂ ≤ 0.5					> 70	61-70		55-60	< 55
pH ARTERIAL		≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Na sérico (mMol/L)		≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K sérico (mMol/L)		≥ 7	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina sérica (mg/100 ml)		≥ 3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematócrito (%)		≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leucócitos (total/mm³)		≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1 – 2,9		< 1
Escala de Glasgow		15 – (valor observado ECG)								

AJUSTE PARA IDADE	
< 44	0
45 a 54	2
55 a 64	3
65 a 74	5
> 75	6

AJUSTE PARA O ESTADO PRÉVIO DE SAÚDE	
Hepática	Cirrose comprovada por biópsia
Cardiovascular	Grupo IV da classificação NYHA
Respiratório	DPOC (hipercarbia, oxigênio domiciliar)
Renal	Díalise crônica
Imunológico	Imunocomprometimento
Acrescente 2 pontos para cirurgia eletiva ou neurocirurgia, 5 pontos para cirurgia de urgência	

MORTALIDADE HOSPITALAR (%)		
Escore APACHE II	Não cirúrgico	Cirúrgico
0-4	4	1
5-9	8	3
10-14	15	7
15-19	24	12
20-24	40	30
25-29	55	35
30-34	73	73
≥ 35	85	88

Fonte: KNAUS, W.A. et al⁽¹⁴⁵⁾