MILENA KRAJNYK DE AZEVEDO

Ensaio clínico randomizado controlado comparando estratégias de transfusão de eritrócitos em pacientes com lesão encefálica traumática

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Milena Krajnyk de
Ensaio clínico randomizado controlado comparando estratégias de transfusão de eritrócitos em pacientes com lesão encefálica traumática / Milena Krajnyk de Azevedo. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson.

Descritores: 1.Anemia 2.Lesões encefálicas traumáticas 3.Transfusão de eritrócitos 4.Hemodinâmica encefálica

USP/FM/DBD-119/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

"Eu sou aquela mulher que fez a escalada da montanha da vida, removendo pedras e plantando flores".

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, homem de valores singulares que me ensinou que as melhores escolhas de nossas vidas são as mais difíceis de serem tomadas, à minha mãe, minha amiga, companheira e aliada e à minha irmã, com quem compartilho os momentos mais felizes da minha juventude.

Ao meu par, Gregor Link, companheiro e incentivador nesta jornada de mudanças e adaptações, espero caminhar contigo até o fim dos meus dias.

Aos meus queridos amigos Cícero, Aparecida e Sra. Catharina.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que torna tudo possível.

Ao Professor Doutor Luiz Marcelo Sá Malbouisson, sempre incentivador e apoiador nos momentos em que a vida exige de nós constante reconsideração de prioridades pessoais e profissionais.

Aos colegas Dr. André Gobatto, Dra. Juliana Caldas, Dr. Davi Solla e Dra. Aline Mocruha. A participação de vocês foi essencial para concretização deste projeto. Obrigada pela dedicação, tempo, trabalho, paciência e compreensão. De vocês, levo a amizade, o respeito e a admiração.

Aos colegas médicos, enfermeiros intensivistas e secretários da Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial Ana Paula Canela, Estevão Bassi, Paulo Tierno, Alexandre Kimura, Sergio, Claudia Alexandria e Clayton que contribuíram para a realização deste projeto.

A todos os familiares, esposos, esposas, mães, pais, filhos, irmãos e irmãs, os quais em um momento de profunda dor e inúmeras incertezas consentiram a inclusão de seus familiares, permitindo a realização do estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*
Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 5

3 REVISÃO DA LITERATURA 7
3.1 Anemia e Estratégias de Transfusão 8
3.2 Hemodinâmica Encefálica e Doppler Transcraniano 15

4 MÉTODOS 20
4.1 Delineamento 21
4.2 Elegibilidade 23
4.2.1 Recrutamento dos pacientes 23
4.2.2 Critérios de inclusão 24
4.2.3 Critérios de exclusão 24
4.3 Intervenção 25
4.4 *Outcomes* - Desfechos Predefinidos 27
4.5 Cálculo da Amostra 28
4.6 Randomização 29
4.7 Extração de Dados 29
4.8 Mascaramento 30
4.9 Análise Estatística 31

5 RESULTADOS 32
5.1 Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes Inclusos 33
5.2 Características do TCE 36
5.3 Perfil de Hemoglobina e Transfusão 39
5.4 Complicações Apresentadas na UTI 40
5.5 Desfechos 43
5.5.1 Desfecho primário 43
5.5.2 Desfechos secundários 45
5.6 Avaliação Neurocognitiva após 6 Meses 46
5.7 Correlação Entre o Valor de Hb e VmFSC pelo DTC 47
5.8 Resultados Complementares Obtidos pelo DTC 48

6 DISCUSSÃO 50
6.1 Limitações do Estudo 61
7 CONCLUSÕES 64
8 ANEXOS 66
9 REFERÊNCIAS 78
APÊNDICES 95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACI	-	Artéria carótida interna
ACM	-	Artéria cerebral média
ACMD	-	Artéria cerebral média direita
ACME	-	Artéria cerebral média esquerda
APACHE II	-	*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*
AR	-	Autorregulação
$AVDO_2$	-	Diferença arteriovenosa de oxigênio
AVE I/H	-	Acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico
BNM	-	Bloqueador neuromuscular
CaO_2	-	Conteúdo arterial do oxigênio
CAPPesq	-	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CD	-	Craniectomia descompressiva
CH	-	Concentrado de hemácias
$CMRO_2$	-	Taxa metabólica de oxigênio tecidual
CRASH	-	*Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury*
CvO_2	-	Conteúdo venoso de oxigênio
DC	-	Débito cardíaco
DLM	-	Desvio de linha média
DLP	-	Dislipidemia
DO_2	-	Oferta tecidual de oxigênio
DO_2/VO_2	-	Relação entre oferta e consumo de oxigênio
DTC	-	Doppler transcraniano
EPO	-	Eritropoietina
FC	-	Frequência cardíaca
FC_ADM	-	Frequência cardíaca na admissão
FSC	-	Fluxo sanguíneo cerebral
GCS	-	Escala de coma de Glasgow
GCS_Adm	-	Escala de coma de Glasgow na admissão
GCS_Cena	-	Escala de coma de Glasgow na cena do trauma
GOS	-	*Glasgow outcome scale*
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	-	Hemoglobina
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HEDA	-	Hematoma extradural agudo
HIC	-	Hipertensão intracraniana
HIP	-	Hematoma intraparenquimatoso
HiperNa	-	Hipernatremia

HipoNa	-	Hiponatremia
HSAt	-	Hemorragia subaracnóidea traumática
HSDA	-	Hematoma Subdural Agudo
Ht	-	Hematócrito
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
ICS	-	Infecção corrente sanguínea
IFO	-	Infecção de Ferida Operatória
IP	-	Índice de pulsatilidade
ISS	-	*Injury severity scor*e
ITU	-	Infecção do trato urinário
LAD	-	Lesão axonal difusa
NCx_CD	-	Craniectomia descompressiva
NCx_HEDA	-	Hematoma extra-dural
NCx_HIP	-	Hematoma intraparenquimatoso
NCx_HSDA	-	Hematoma subdural agudo
NCx_Outro	-	Outros procedimentos neurocirúrgicos
NO	-	Óxido nítrico
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PAM	-	Pressão arterial média
PAS_ADM	-	Pressão arterial sistólica na admissão
PCR	-	Parada cardiorrespiratória
PIC	-	Pressão intracraniana
PNM	-	Pneumonia
$PtbO_2$	-	Pressão parcial tecidual de oxigênio no tecido encefálico
REDCap	-	*Research Eletronic Data Capture*
SAPS 3	-	*Simplified Acute Physiology Score*
SDMOS	-	Síndrome de disfunção múltipla de órgãos e sistemas
SDRA	-	Síndrome do desconforto respiratório agudo
$SvjO_2$	-	Saturação venosa jugular de oxigênio
TACO	-	*Transfusion Associated Circulation Overload*
TBG	-	Tabagismo
TC	-	Tomografia computadorizada
TCE	-	Traumatismo crânioencefálico
TCLE	-	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEP	-	Tromboembolismo pulmonar
$TExO_2$	-	Taxa de extração tecidual de oxigênio
TQT	-	Traqueostomia
TRACS	-	*Transfusion Requirements after Cardiac Surgery*
TRAHT	-	*Transfusion Requirements After Head Trauma*
TRALI	-	*Transfusion Related Acute Lung Injury*
Trauma_Abd	-	Trauma abdominal
Trauma_Cervical	-	Trauma cervical
Trauma_ExtEPelve	-	Trauma pélvico e extremidades

Trauma_Face	-	Trauma de face
Trauma_Torácico	-	Trauma torácico
Trauma_TRM	-	Trauma raquimedular
TRICC	-	*Transfusion Requirements in Critical Care trial*
TRIM	-	*Transfusion Related Immunomodulation*
TRM	-	Trauma raquimedular
TVP	-	Trombose venosa profunda
UP	-	Úlcera por pressão
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
VmFSC	-	Velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral
VO_2	-	Consumo de oxigênio
VPT	-	Vasoespasmo pós-traumático

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Resposta circulatória cerebral adaptativa na anemia 9

Figura 2 - Resposta circulatória cerebral adaptativa na anemia após agressão encefálica. 10

Figura 3 - Posicionamento do transdutor ultrassônico..... 16

Figura 4 - Representação da análise das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico através do doppler transcraniano 17

Figura 5 - Fluxograma do estudo..... 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais pré-hospitalares e demográficas dos pacientes inclusos 35

Tabela 2 - Características do trauma encefálico nos pacientes inclusos 37

Tabela 3 - Perfil de hemoglobina e transfusão dos pacientes 39

Tabela 4 - Complicações apresentadas na terapia intensiva 41

Tabela 5 - Intervenções para controle de hipertensão intracraniana na terapia intensiva 43

Tabela 6 - Desfechos 44

Tabela 7 - Desfecho em 6 meses 46

Tabela 8 - Correlação entre valor de hemoglobina e velocidade do fluxo sanguíneo encefálico na artéria cerebral média 47

Tabela 9 - Parâmetros obtidos pelo Doppler transcraniano 48

RESUMO

Azevedo MK. Ensaio clínico randomizado controlado comparando estratégias de transfusão de eritrócitos em pacientes com lesão encefálica traumática [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: a anemia é um diagnóstico prevalente na terapia intensiva (UTI), em pacientes com lesão encefálica traumática (TCE), associado a piores desfechos. O efeito da transfusão de eritrócitos ou concentrado de hemácias (CH) em pacientes neurológicos com anemia moderada ainda permanece discutível. Até o presente momento não existem ensaios clínicos incluindo pacientes com TCE, que possam fornecer evidências sobre qual estratégia de transfusão deveria ser recomendada para esses pacientes. **Objetivos**: avaliar a factibilidade da criação de dois limiares de hemoglobina (Hb) como gatilho transfusional, randomizando-se os pacientes com TCE em dois grupos: liberal (com valor de Hb alvo pré-definido em 9 g/dL) e restritivo (Hb alvo de 7 g/dL). Os objetivos secundários foram avaliação dos desfechos mortalidade, limitação neurofuncional entre os grupos no momento da alta hospitalar e em 6 meses através da escala funcional de *Glasgow Outcome scale(GOS)*, incidência e morbidade relacionadas à ocorrência de vasoespasmo pós-traumático e complicações associadas à transfusão sanguínea. **Métodos**: trata-se de um estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado em 44 pacientes com TCE moderado e grave no momento da admissão hospitalar, realizado nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Medicina da Universidade de São Paulo entre 2014 a 2016. Foram randomizados em dois grupos pacientes adultos nos primeiros 7 dias após ocorrência do TCE durante o período de internação na UTI. Gestantes, portadores de insuficiência coronariana aguda ou crônica, testemunhas de Jeová ou com evidência de inviabilidade encefálica como GCS 3 e pupilas midriáticas foram excluídos. O período de acompanhamento dos pacientes na terapia intensiva foi de 14 dias após admissão na UTI ou alta da terapia intensiva, o que ocorresse primeiro. Nesse período, valores de hemoglobina e velocidades do fluxo sanguíneo encefálico através do método de Doppler transcraniano (DTC) foram realizados a fim de se observar o efeito da hemoglobina na hemodinâmica encefálica. Efeitos adversos relacionados à transfusão de CH, disfunções orgânicas apresentadas na UTI e hipertensão intracraniana foram notificados. **Resultados**: durante internação na UTI, o grupo liberal recebeu mais unidades de CH do que os pacientes do grupo restritivo (66 vs. 35, p=0,02). Houve uma diferença significante nos valores de hemoglobina entre os grupos liberal e restritivo durante o período de intervenção (Hb 9,3± 1,3g/dL vs 8,4± 1,0g/dL grupo restritivo, p<0,01). Foi observada correlação negativa entre

nível de Hb e velocidades de fluxo sanguíneo obtidos na artéria cerebral média pelo DTC (r= -0,265, p<0,01). A mortalidade hospitalar foi 30% no grupo restritivo *vs*. 5% liberal (p=0,05). A incidência de vasoespasmo pós-traumático foi maior no grupo restritivo (65% *vs* 19% no grupo liberal, p<0,01). Houve tendência a pior desfecho neurofuncional em 6 meses no grupo restritivo (p=0,06). **Conclusões**: foi possível e seguro criar dois diferentes limiares de hemoglobina para avaliação das estratégias transfusionais nos pacientes com TCE. O grupo restritivo recebeu menos CH durante permanência na UTI. A mortalidade hospitalar foi menor no grupo liberal, assim como o desfecho neurofuncional foi melhor no grupo liberal após 6 meses. Estudos de fase II são necessários para estabelecer recomendações de transfusão nesses pacientes.

Descritores: anemia; lesões encefálicas traumáticas; transfusão de eritrócitos; hemodinâmica encefálica

ABSTRACT

Azevedo MK. *A randomized controlled trial comparing transfusions strategies in patients with Traumatic Brain Injury* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019".

Introduction: anemia is a prevalent diagnosis among critically ill patients, as well as brain-injured (TBI) patients, where it is associated with poor outcome. The real effects from red blood cell transfusions (RBCT) and which transfusion strategy should be adopted in TBI patients remain controversial, as well as the available evidences about this theme. **Objectives**: to evaluate the feasibility and safety of two different hemoglobin (Hb) thresholds to initiate RBCT in TBI patients, we randomized the patients in two groups: liberal transfusion strategy (Hb trigger pre-defined in 9g/dL) und restrictive transfusion strategy (Hb trigger pre-defined in 7g/dL). Secondary end points were mortality between the groups, functional disability at hospital discharge and after 6 months though modified Glasgow outcome scale (GOS), incidence und morbidity related to the occurrence of posttraumatic vasospasm as well as transfusion complications. **Methods**: we designed a randomized controlled trial including 44 adults with moderated and severe TBI classified according the Glasgow coma score (GCS). The patients admitted in the Intensive Care Units (ICU) from Sao Paulo University Hospital were in the first 7 days randomized either to a restrictive or to a liberal transfusion strategy, from 2014 to 2016. Pregnancy, patients with acute or chronic coronary insufficiency, Jehovah witnesses or irreversible brain damages were excluded. The follow up period comprehended the first 14 days at the ICU or ICU discharge, whatever came first. Hemoglobin levels and brain flow hemodynamics though transcranial Doppler were performed und registered. Adverse effects and organic dysfunctions related to RBCT and intracranial hypertension were notified. **Results**: during ICU stay, liberal group received more RBCT as restrictive group (66 vs. 35, p=0,02). A hemoglobin gradient between the groups was feasible to generate (Hb 9,3± 1,3g/dL x 8,4± 1,0g/dL restrictive group, p<0,01) during the 14 days at ICU. A negative correlation between Hb thresholds and blood flow velocities from transcranial Doppler could be demonstrated (r=-0,265, p<0,01). Hospital mortality was higher in restrictive group (30% restrictive vs. 5% liberal; p=0,05). The incidence of posttraumatic vasospasm was higher in the restrictive group (65% vs 19% liberal group, p<0,01). We observed a trend to worse outcomes in six-months in restrictive group (p=0,06). **Conclusions**: it was feasible and safe to obtain a hemoglobin gradient between the two patients'

groups. The restrictive group had lower hemoglobin and received fewer RBC transfusions. Hospital mortality was lower and neurological outcome at 6 months tended to favor the liberal group. Further studies are required to establish new recommendations for TBI patients.

Descriptors: anemia; encephalic traumatic lesions; erythrocyte transfusion, encephalic hemodynamic.

1 INTRODUÇÃO

A lesão encefálica traumática ou o traumatismo cranioencefálico (TCE) é a maior causa de morte e incapacidade neurológica no mundo inteiro, atingindo com maior frequência a população jovem e profissionalmente ativa[1-4]. É considerado um problema crescente, de magnitude global, e responsável por ônus substancial ao sistema de saúde, não somente relacionado ao tratamento hospitalar, mas, também, à reinserção do indivíduo em seu contexto social, familiar e no mercado de trabalho[5,6]. A assistência médica intensiva de alta qualidade é o principal fator determinante no desfecho e na reabilitação dos pacientes após a ocorrência do trauma[5].

Segundo de Almeida *et al.*[7]:

> Dados epidemiológicos brasileiros de 2008 a 2012 indicam cerca de 125.000 admissões hospitalares/ano devido TCE, com incidência de 65,7 admissões por 100.000 habitantes/ano. A média do custo anual por despesas hospitalares somente no período da internação foi estimada em US$ 70,960,000. A faixa etária que apresentou maior mortalidade hospitalar situou-se entre 20 a 29 anos.

Para reduzir as consequências negativas epidemiológicas e socioeconômicas causadas pelo TCE, as abordagens diagnóstica e terapêutica precisam ser direcionadas à utilização adequada dos recursos de saúde durante no período de assistência hospitalar e posteriormente na reabilitação cognitiva e funcional dos pacientes com TCE.

A anemia é um achado diagnóstico frequente nos pacientes com traumatismo cranioencefálico e sua presença está associada ao elevado risco de complicações[8,9]. A transfusão de eritrócitos ou concentrado de hemácias (CH) é a intervenção terapêutica mais utilizada para aumentar o aporte de oxigênio aos tecidos e evitar

possíveis consequências deletérias da hipóxia tecidual, principalmente no parênquima encefálico[10]. Contudo, o impacto da transfusão de CH não se encontra completamente evidenciado nos pacientes que sofreram lesão encefálica traumática. Estudos recentes não fornecem evidências concisas a respeito do tratamento da anemia moderada em pacientes com TCE. Ou seja, quando a hemoglobina sérica encontra-se entre 7 g/dL a 10 g/dL, qual seria o real benefício da transfusão de CH na oxigenação tecidual e desfechos desses pacientes[5,11].

A hemoglobina (Hb) sérica é um parâmetro laboratorial avaliado de maneira sequencial nos pacientes com lesão encefálica. A redução do seu valor absoluto define o diagnóstico de anemia. O valor de referência da Hb sérica é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo considerado adequado para adultos do sexo masculino 13 g/dL, já em mulheres não gestantes e crianças maiores de 6 anos o valor há hemoglobina é de 12g/dL e para gestantes 11g/dL. Qualquer valor de hemoglobina sérica encontrado abaixo dos valores de referência supracitados, deve ser interpretado como anemia[12].

As principais causas de anemia descritas em pacientes críticos são representadas por perda sanguínea aguda, podendo esta ser oculta ou se apresentar como hemorragia externa, sepse, anormalidades no *turnover* eritrocitário, perdas associadas a flebotomias e a procedimentos invasivos, à redução da produção endógena de eritropoetina, imunomediada com consequente deficiência na disponibilização do ferro, ou a chamada anemia dilucional, secundária à sobrecarga volêmica[13-17].

As práticas transfusionais nos pacientes com TCE agudo não são uniformes, pois dependem da especialidade do médico e da gravidade da doença[18,19]. Além

disso, a terapia transfusional está associada a complicações cardiovasculares como a sobrecarga volêmica, imunológicas como a TRALI, além de efeitos inflamatórios[8].

Nessa perspectiva, planejou-se um estudo randomizado para avaliar a factibilidade da criação de dois limiares de hemoglobina e seus efeitos em relação à evolução neurofuncional a curto e longo prazo (avaliados por meio de escalas prognósticas[20]), com a finalidade de estimar o impacto na morbimortalidade dessa intervenção nos pacientes após o TCE.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo foi avaliar a viabilidade e segurança da implementação de dois diferentes limiares de hemoglobina para transfusão sanguínea em pacientes com TCE.

Os objetivos secundários foram avaliar:

a) a quantidade de concentrado de hemácias utilizadas e a ocorrência de eventos adversos nos grupos restritivo e liberal.

b) a hemodinâmica encefálica dos pacientes através da realização seriada do exame de Doppler transcraniano e possível correlação entre o valor de hemoglobina nos grupos e a velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral (VmFSC).

c) a incidência de vasoespasmo pós-trauma (VPT) e respectiva morbimortalidade nesses pacientes.

d) estimativa de morbidade e mortalidade dos pacientes que foram inclusos por meio da aplicação da escala *Extended Glasgow outcome scale* (GOS) ou escala de Glasgow ampliada (modificada), no momento da alta hospitalar e após 6 meses, comparando o tempo de internação hospitalar e em UTI entre os grupos.

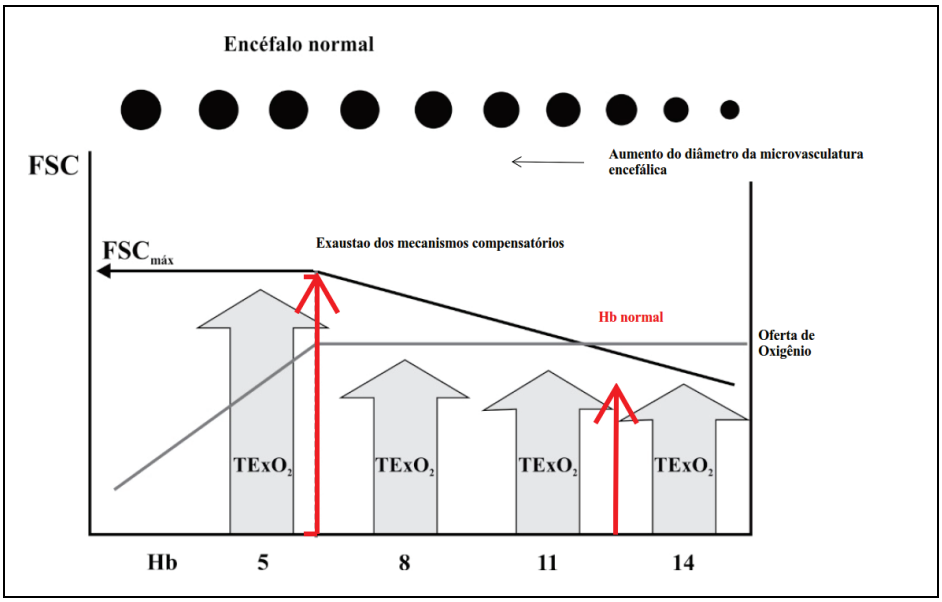
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Anemia e Estratégias de Transfusão

A primeira evidência de grande importância (e poder estatístico) sobre o limiar de hemoglobina no paciente crítico foi publicada em 1999 pelo grupo canadense no ensaio clínico *Transfusion Requirements in Critical Care Trial* (TRICC)[21], no qual a estratégia de transfusão foi segmentada em um regime restritivo, definido por hemoglobina sérica abaixo de 7g/dL e em um regime liberal, definido como valor alvo de hemoglobina 10g/dL. O estudo realizado em 838 pacientes críticos demostrou que nos dois grupos não houve diferença significativa na mortalidade em 30 dias (p=0,11), porém foi observado menor mortalidade em pacientes com escore prognóstico *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) < 20 (p=0,03) e pacientes abaixo de 55 anos (p=0,02) nos pacientes que pertenciam ao grupo de estratégia de transfusão restritiva. Em posterior análise de subgrupo de pacientes com TCE que foram inclusos no TRICC, não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto ao desfecho mortalidade em 30 dias, tempo de internação hospitalar e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS)[22]. Os autores concluíram que "[...] *não foi possível detectar melhora quanto aos desfechos relacionados à mortalidade, ao comparar as estratégias de transfusão restritiva e liberal em pacientes com TCE*"[8,22].

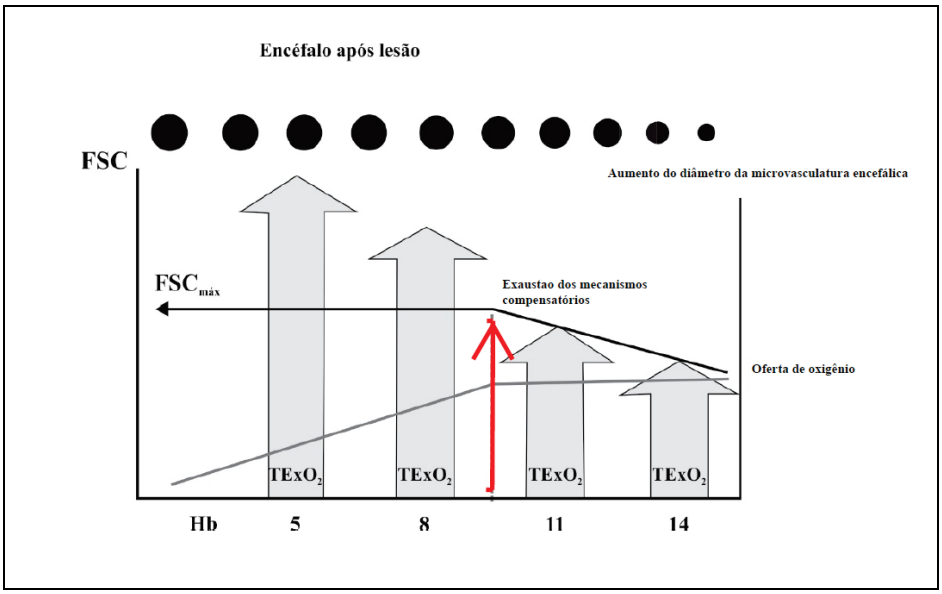
Lelubre *et al.*[8] descreveram sobre o tema estratégias de transfusão em pacientes neurocríticos, nesse sentido, abordando os principais mecanismos

fisiopatológicos da anemia após a lesão neuronal aguda (Figuras 1 e 2). Os autores descrevem que a fisiopatologia da anemia nesses pacientes permanece multifatorial, e "[...] *se a anemia é meramente um reflexo da elevada gravidade da doença de base ou um determinante significante de recuperação neurológica em tais pacientes permanece indefinido*". Os autores afirmam ainda que "[...] *não há evidência suficiente capaz de fornecer fortes recomendações do valor de hemoglobina ideal a ser atingido e qual estratégia de transfusão deve ser escolhida nesta população de pacientes*".



Fonte: modificada de Lelubre *et al*.[8]

Figura 1 - Resposta circulatória cerebral adaptativa na anemia. A redução progressiva da hemoglobina é compensada por vasodilatação microvascular, que resulta em aumento do FSC (representado pela linha preta) e a oferta cerebral de oxigênio é mantida constante (oferta tecidual de oxigênio [DO_2] representado pela linha cinza). Quando o valor de hemoglobina se encontra reduzido entre 5 g/dL e 6 g/dL, a DO_2 é progressivamente reduzida, ocorre vasodilatação máxima e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) também atinge capacitação máxima.



Fonte: modificada de Lelubre *et al.*[8]

Figura 2 - Resposta circulatória cerebral adaptativa na anemia após agressão encefálica. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é inferior ao valor basal correspondente em relação ao nível de hemoglobina. Quando a reserva cerebrovascular é comprometida, o FSC máximo ($FSC_{máx}$) é alcançado com níveis de hemoglobina entre 8 dL e 9 g/dL e vasodilatação máxima, qualquer decréscimo de hemoglobina a partir de então, contribuirá para redução da oferta de oxigênio ao tecido (DO_2, representado pela linha cinza).

Em situações de anemia em pacientes considerados normovolêmicos, ocorre ativação de mecanismos de resposta compensatória na macro e microcirculação, com objetivo de manter constante o fornecimento de oxigênio ao tecido. O principal mecanismo compensatório ativado em situações de anemia é a ativação dos chamados quimiorreceptores, situados na parede vascular arterial aórtica e carotídea e modulados pelo sistema nervoso autônomo simpático, o que resulta em aumento do débito cardíaco (DC) e da frequência cardíaca (FC)[8,23]. Outros parâmetros macro circulatórios importantes nos pacientes com lesão neurológica aguda são o FSC e a saturação venosa jugular de oxigênio ($SvjO_2$).

Entre os parâmetros micro circulatórios encefálicos ativados em resposta à hipoxemia tecidual após lesão encefálica, o mais importante é a vasodilatação cerebral

que ocorre na microcirculação neuronal, mediada pelo aumento da produção de óxido nítrico (NO), através do tecido perivascular neuronal e células endoteliais[8,23]. É importante ressaltar que a regulação da microcirculação encefálica e o efeito do NO nesta são extremamente complexos e regulados por outros componentes e sistemas[8,23,24]. Esses sistemas incluem quimiorregulação, autorregulação e acoplamento neurovascular, com a finalidade de atender à demanda metabólica cerebral local e, provavelmente, uma influência direta neurovascular autonômica[24-28]. A interação desses componentes ainda não foi completamente esclarecida e faz parte de um complexo mecanismo denominado autorregulação (AR) cerebral, conforme descrito inicialmente por Strandgaard e Paulson[29] como a habilidade do cérebro em manter o FSC constante na presença de mudanças na pressão arterial média (PAM), entre o intervalo de 50 mmHg a 150 mmHg Esse mecanismo protege o parênquima encefálico de danos causados por hipo ou hiperperfusão tecidual[27-31]. Schramm *et al.*[32] demonstraram em um estudo com 16 pacientes com TCE grave prejuízo nos mecanismos de autorregulação encefálica com nadir no quarto dia após o trauma, seguido de recuperação incompleta até o sétimo dia ($p<0,002$).

Panerai *et al.*[27] publicaram, em 2004, um estudo com 32 pacientes portadores de TCE grave, correlação significativa entre a perda dos mecanismos reguladores da autorregulação encefálica e pior desfecho clínico ($p=0,028$).

No contexto da anemia em pacientes críticos, da presença de lesão tecidual encefálica e do risco de hipóxia tecidual e deterioração neurológica secundária, variáveis relevantes devem ser mencionadas para decisão de transfusão na UTI, a saber: a oferta de oxigênio ao tecido (DO_2), o conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), o conteúdo venoso de oxigênio (CvO_2) e sua respectiva diferença arteriovenosa

($AVDO_2$), a relação entre oferta e consumo de oxigênio e consumo de oxigênio (VO_2) tecidual [DO_2/VO_2], taxa metabólica do oxigênio tecidual ($CMRO_2$), $TExO_2$ e o tônus microvascular (Figura 2). Estudos experimentais realizados na década de 1980 relataram os efeitos do hematócrito no FSC e consequentes alterações nas variáveis de oxigenação tecidual como por exemplo CaO_2 e $CMRO_2$[33,34]; Hudak *et al.*[33] descreveram que o FSC é reduzido à medida que o hematócrito aumenta.

Segundo esses autores, quando a reserva cerebrovascular é comprometida, o fluxo sanguíneo cerebral máximo ($FSC_{máx}$) é alcançado com níveis de hemoglobina entre 8 g/dL e 9 g/dL, mediante máxima vasodilatação, e qualquer decréscimo de hemoglobina a partir de então, contribuirá para redução da oferta de oxigênio ao tecido. A taxa de extração de oxigênio aumenta a fim de atender à elevada demanda metabólica tecidual no contexto hemodinâmico-encefálico pós-traumático.

Spinelli *et al.*[35] propõem a relação DO_2/VO_2 como ferramenta auxiliar de monitoração e base para decisão de transfusão na abordagem da anemia no paciente crítico. Para interpretar a razão proposta é preciso revisar alguns conceitos representados, a saber:

Conceito (a) DO_2 = Oferta de oxigênio ao tecido (encefálico)

$$DO_2 = Q \times CaO_2$$

Onde,
DO_2 = oferta (oxigênio entregue ao tecido)
Q = Fluxo sanguíneocerebral
CaO_2 = Conteúdo arterial de oxigênio

Conceito (b) CaO_2 = Conteúdo arterial de oxigênio

$$Hb \times SaO_2 \times 1{,}39$$

Onde,
SaO_2 = saturação arterial de oxigênio
Hb = Hemoglobina sérica
1,39 (ou 1,34): moles de oxigênio que 1g de hemoglobina é capaz de transportar

Conceito (c) = Razão entre oferta e consumo de oxigênio

$$\frac{DO_2}{VO_2}$$

Onde,
DO_2 = oferta de oxigênio
VO_2 = consumo de oxigênio

O conteúdo venoso de oxigênio pode ser calculado substituindo a saturação arterial de oxigênio pela saturação venosa. Alguns autores utilizam a $AVDO_2$ para inferência sobre o consumo ou a taxa de extração tecidual de oxigênio ($CMRO_2/TExO_2$)[36].

Em situações normais, o débito cardíaco é regulado de maneira a manter oferta de oxigênio, cerca de cinco vezes maior do que a taxa de seu consumo (relação DO_2/VO_2 =5:1). Quando os mecanismos compensatórios são insuficientes para atender à demanda metabólica tecidual (inversão da relação VO_2/DO_2), as células são submetidas ao estresse hipoxêmico e passam a utilizar energia não aeróbia para manter a atividade metabólica celular, assim, resultando em acidose láctica, situação descrita como crise metabólica encefálica[38].

Com o intuito de manter a oxigenação cerebral constante e evitar a hipoxemia tecidual em situações de elevada demanda metabólica, a autora Spinelli[35] sugere que a decisão da transfusão de concentrado de hemácias não deve ser baseada no valor absoluto da hemoglobina sérica do paciente, mas, sim, aplicada no cálculo da razão de maneira a manter a razão DO_2/VO_2, sendo ideal manter o quociente acima de três.

Além das variáveis metabólicas supracitadas, é importante mencionar os princípios reológicos do fluxo sanguíneo na parede vascular. Esse efeito físico é representado pela da fórmula ou Lei de Pouseuille conforme descrito a seguir.

Lei/Equação de Pouseuille:

$$Q = \frac{\Delta P \pi \mathcal{R}^4}{8.\iota.\mu} \qquad Q = \Delta P = \frac{8.\iota.\mu}{\pi.\mathcal{R}^4}$$

Onde,
Q = Fluxo sanguíneo (taxa volumétrica do fluxo)
P = diferença de pressão entre o sistema tubular (ΔP)
π = constante matemática (aproximadamente 3,1416)
ℜ = raio seccional transversal
ι = comprimento do vaso
μ = viscosidade sanguínea

De acordo com a Lei de Pouseuille, o fluxo sanguíneo (representado pela variável "Q" corresponde à diferença de pressão entre dois pontos ou "Delta P =Δ P" (de um mesmo segmento vascular), que apresenta relação inversamente proporcional ao comprimento vascular, à viscosidade sanguínea e à variação exponencial à quarta potência do raio do segmento vascular, de maneira que pequenas alterações na parede do vaso exercem grande influência no fluxo sanguíneo[8,39-41].

É importante ressaltar que a equação de Pouseuille se aplica a tubos rígidos e de raios constantes. Considerando a elasticidade da parede arterial, sua expansão a cada batimento cardíaco e a variabilidade do diâmetro do vaso, o gradiente pressórico perde acurácia nos grandes vasos[40-42].

A anemia é, portanto, um estado patológico de viscosidade sanguínea reduzida, situação que favorece o retorno venoso e reduz a resistência periférica vascular resultando em aumento de perfusão microvascular[8,39,41-43]. A correlação negativa entre a viscosidade sanguínea e o FSC, sendo o hematócrito seu principal determinante, foi analisada em 1982 por Grotta *et al.*[44] e em 1988 por Brass *et al.*[45].

3.2 Hemodinâmica Encefálica e Doppler Transcraniano

A viscosidade sanguínea pode ser definida de maneira simples, como a resistência que o fluido apresenta ao escoamento através da diferença de pressão do vaso sanguíneo, resultante do atrito entre o movimento de uma camada de fluido em relação a outra. O hematócrito mais alto e o calibre menor dos vasos aumentam a resistência e impedem seu fluxo, exigindo pressões mais altas para superar esses impedimentos[46].

A avaliação macro-hemodinâmica encefálica através das VmFSC encefálico nos sistemas carotídeos e vértebro-basilar pode ser realizada através do exame de Doppler transcraniano (DTC).

O Doppler transcraniano é um método de monitoração do FSC temporal e não invasivo, introduzido em 1982 por Aaslid[47,48] como exame complementar diagnóstico e de monitoração neurológica, que através de um transdutor ultrassonográfico de baixa frequência, avalia, em tempo real, a macro hemodinâmica encefálica, a VmFSC e suas mudanças em diferentes patologias neurovasculares, inclusive, o traumatismo crânio encefálico, principalmente em pacientes com lesões pouco representativas na tomografia de crânio e que evoluem com deterioração neurológica secundária[48-52]. As velocidades do FSC são mensuradas pelo cosseno do ângulo de inclinação formado entre o transdutor ultrassônico e a calota craniana (Figura 3), na qual a onda ultrassônica é emitida e o vetor resultante refletido é representado pelo cálculo da área sobre a curva (Figura 4), a saber[49,51]:

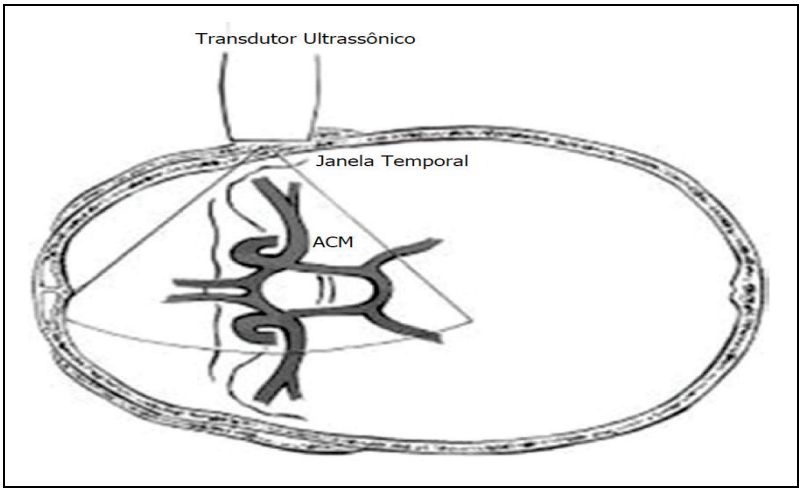
$$v = \left[{(cxf)} \Big/ {(2x\ fo\ x\ \cos\theta)} \right]$$

Onde,
V = velocidade do FSC
c = velocidade da onda ultrassônica emitida
f = onda emitida pela frequência pulsada
θ = ângulo de insonação do transdutor (formado pela onda refletida em relação à onda inicial emitida)

O ângulo de inclinação do transdutor do examinador deve ser em torno de 15 graus ou menos, pois o cosseno permanece 0,96 ou maior, então as chances de erro no ângulo para analisar as velocidades serão inferiores a 4%. A velocidade média do fluxo sanguíneo encefálico é então calculada de acordo com a fórmula que segue, a partir da área sobre a curva (Figura 4).

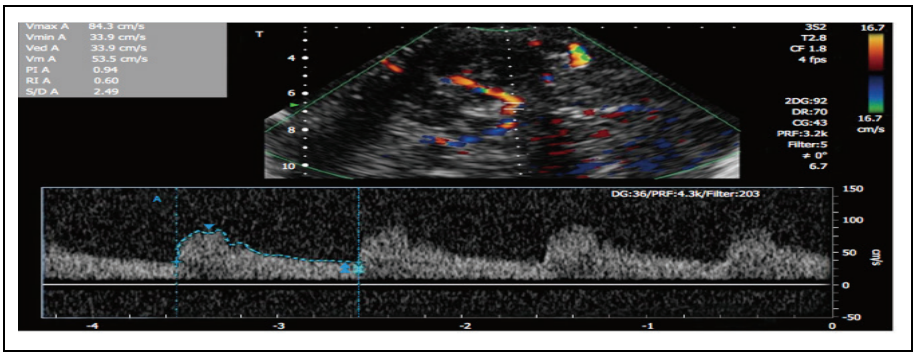
$$\text{VmFSC} = {}^{[\text{PSV} + (\text{EDV x } 2)]}/_{3}$$

Onde,
VmFSC = média da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral
PSV = pico de velocidade sistólica
EDV= fluxo diastólico final



Fonte: modificado de D´Andrea *et al.*[49]
ACM: Artéria cerebral média (no exemplo, esquerda) representada no espectro do transdutor ultrassônico na janela temporal

Figura 3 - Posicionamento do transdutor ultrassônico



Fonte: modificado de D'Andrea *et al.*[49].

Vmax: velocidade máxima; Vmed: velocidade média; Vmin: velocidade mínima; PI: índice de Pulsatilidade; RI: índice de resistência; S/D: sistólica/diastólica

Figura 4 - Representação da análise das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico através do Doppler transcraniano

Os valores de referência das VmFSC nos principais territórios arteriais encefálicos encontram-se descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Valores de referência das velocidades de fluxo sanguíneo encefálico através do Doppler transcraniano

Território arterial	Idade 20-40 anos Velocidade (cm/seg)	Idade 40-60 anos Velocidade (cm/seg)	Idade > 60 anos Velocidade (cm/seg)
Artéria cerebral anterior	56-60	53-61	44-51
Artéria cerebral média	74-81	72-73	58-59
Artéria cerebral posterior	48-57	41-56	37-47
Artéria cerebral posterior	43-51	40-57	37-47
Artéria vertebral	37-51	29-50	30-37
Artéria basilar	39-58	27-56	29-47

Fonte: Modificado de D´Andrea *et al.*[49].

A onda ultrassônica atravessa o tecido com uma velocidade aproximada de 1500 m/s e pode ser refletida por estruturas estáticas ou em movimento (as hemácias nesse caso são interpretadas como partículas em movimento). O deslocamento entre a onda emitida e a onda refletida em relação ao objeto em movimento é denominado efeito Doppler[40,46].

A avaliação do comportamento hemodinâmico encefálico através da realização sequencial do Doppler transcraniano após o TCE foi descrita em 1997 por Martin *et al.*[36]. Nesse estudo, foi realizada a monitoração evolutiva do padrão hemodinâmico encefálico e correlacionada com alterações no metabolismo cerebral em 125 pacientes com TCE, através da realização do Doppler transcraniano nas primeiras duas semanas após o trauma. As alterações metabólicas foram caracterizadas pela mensuração das variáveis $AVDO_2$, e $TExO_2$. A primeira fase foi denominada fase de hipoperfusão encefálica, que ocorre nas primeiras 24 horas após o TCE e caracteriza-se principalmente por: baixo FSC, VmFSC em território de artéria cerebral média (ACM) normal, $AVDO_2$ normal e $TExO_2$ reduzida. A segunda fase, denominada fase de hiperemia, entre 24 a 72 horas após TCE caracteriza-se por FSC elevado, baixa $AVDO_2$. Na terceira fase, chamada de fase de vasoespasmo, que acontece do quarto ao décimo quinto dia após o TCE, ocorre principalmente uma queda no FSC, aumento na VmFSC[36].

Brass *et al.*[45] descreveram o efeito do hematócrito e sua influência na velocidade de fluxo da ACM por meio do Doppler transcraniano em 45 pacientes em 1988. Foi encontrada correlação significativa ($p < 0,001$) entre hematócrito (Ht) e velocidade de fluxo sanguíneo sistólica e, entre hematócrito e velocidade média do fluxo sanguíneo na ACM dos pacientes. O autor demonstrou que o hematócrito é o principal determinante da viscosidade sanguínea e o efeito na velocidade do FSC é mais evidente quando o Ht é mais baixo.

A recomendação atual do manejo da anemia nos pacientes após TCE foi proposta por Lelubre *et al.*[8], na qual os autores consideraram os parâmetros metabólicos encefálicos também como base para decisão de transfundir pacientes

críticos, especificamente na população com TCE. Ademais, outras variáveis, como por exemplo, nível de consciência do paciente (alerta e consciente) e algumas morbidades, tais como a síndrome coronariana isquêmica aguda, devem ser ponderadas na decisão. A transfusão de hemácias precisa ser sempre considerada quando o paciente apresentar coma em conjunto com outros parâmetros metabólicos como $TExO_2$ elevada, baixa oxigenação encefálica, dado fornecido mediante monitoração da pressão parcial tecidual de oxigênio no tecido encefálico ($PtbO_2$) invasiva.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE- vide Anexo A) foram submetidos à Comissão Científica e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em sessão de 11 de março de 2015, sob Parecer número 982.527. Houve um adendo ao projeto de pesquisa para inclusão do estudo da hemodinâmica encefálica nos grupos. Por isso, a data de aprovação da CAPPesq descrita foi posterior à data de início do estudo.

As anuências no TCLE de todos os pacientes participantes foram obtidas a partir de seus familiares ou responsáveis legais, devido à inaptidão neurológica desses pacientes.

O delineamento do estudo foi realizado com a finalidade de avaliar não somente a viabilidade e segurança, mas, também, a adesão dos médicos assistentes na UTI na geração de dois diferentes limiares de hemoglobina para transfusão em pacientes com TCE moderado ou grave. A meta do presente projeto possibilitaria a futura elaboração e implantação de um protocolo de transfusão para posterior estudo multicêntrico randomizado.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado (correspondente ao grupo restritivo), *open label*, unicêntrico, paralelo, com alocação sigilosa e análise

por intenção de tratar. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov, sob o identificador NCT 02203292 em 29 de julho de 2014.

Pacientes consecutivos admitidos na UTI com diagnóstico de TCE moderado ou grave, classificados de acordo com a escala de coma de Glasgow (GCS)[53] e a avaliação da gravidade da lesão encefálica no exame de tomografia encefálica, conforme a escala tomográfica de Marshall[54], foram avaliados quanto aos critérios de inclusão. O pesquisador avaliava diariamente a elegibilidade do paciente até o sétimo dia após ocorrência do trauma, parâmetros hematológicos e então explicava detalhadamente o estudo ao paciente ou familiar responsável de maneira independente para participação no estudo.

Após assinatura do TCLE, o paciente era incluso no estudo e em seguida randomizado, via internet pelo *site* de randomização eletrônica denominado *Sealed Envelope*[55], para uma das duas estratégias de tratamento: estratégia restritiva, ou seja, o valor da hemoglobina sérica de 7 g/dL ou menor para indicar transfusão de eritrócitos, ou estratégia liberal, com valor de hemoglobina de 9 g/dL ou menor para indicar transfusão de eritrócitos.

A mensuração da hemoglobina sérica foi realizada de acordo com a rotina da Instituição HCFMUSP, pelo mesmo laboratório e seguindo a mesma metodologia laboratorial durante todo acompanhamento do estudo (EDTA- mensuração indireta-ciano-metahemoglobina). O período de acompanhamento dos parâmetros de hemoglobina e monitoração do FSC compreendia os primeiros 14 dias de internação na UTI, ou permanência na UTI (o que ocorresse primeiro). Todas as outras diretrizes de tratamento foram definidas pela equipe assistente, não sofrendo interferência dos investigadores.

O protocolo institucional de atendimento ao paciente com TCE foi adaptado aos pacientes que foram inclusos no estudo, de maneira a uniformizar as demais condutas terapêuticas e analisar os efeitos da intervenção (Apêndice A)[56]. Todos os pacientes foram monitorados de maneira sequencial com exame de DTC para avaliar a hemodinâmica encefálica, sendo este realizado em dias alternados, conforme rotina do serviço. Os valores de fluxo sanguíneo encefálico foram armazenados juntamente com parâmetros de monitoração hemodinâmica sistêmica pontual ao início do exame (PAM, saturação periférica de oxigênio, frequência cardíaca e PIC, quando presente). O examinador e o paciente (ou representante) não foram informados sobre o grupo no qual o paciente era alocado no processo de randomização.

4.2 Elegibilidade

4.2.1 Recrutamento dos pacientes

Foram avaliados quanto à elegibilidade 1034 pacientes, no período de julho de 2014 a julho de 2016, com diagnóstico de entrada politrauma, incluindo lesão encefálica traumática e, posteriormente, admitidos nos setores de UTI do HC-FMUSP, centro de Referência em Atendimento ao Paciente Politraumatizado, Nível I. Desses, 106 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo e 47 desses não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram posteriormente randomizados.

4.2.2 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis os pacientes que apresentavam os seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico clínico e tomográfico de TCE classificado como moderado ou grave (de acordo com a escala de coma de Glasgow (GCS) no momento da admissão hospitalar), presença de evidência laboratorial de redução do valor de hemoglobina sérica igual ou abaixo de 9 g/dL nos primeiros 7 dias após o trauma, contabilizados a partir da admissão hospitalar.

A randomização compreendeu o período de internação em terapia intensiva após assinatura do TCLE por um familiar responsável na Unidade de Terapia Intensiva. O TCLE foi obtido por meio de reunião de um pesquisador do estudo com o familiar responsável que consistia em esclarecimento verbal e por escrito sobre o estudo e respectivos métodos de randomização, intervenção e principais objetivos. Ao responsável após consentimento foi entregue um formulário assinado do TCLE.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão os seguintes: GCS igual a três com pupilas dilatadas e fixas bilateralmente no momento da randomização, a existência de sequela neurológica prévia conhecida, pacientes gestantes, pacientes cuja religião professada fosse Testemunhas de Jeová, diagnóstico de choque hemorrágico no momento da randomização, lesão neurológica traumática incompatível com a vida, recusa ou desistência do consentimento pelos familiares ou pelo paciente, em qualquer tempo do estudo, diagnóstico prévio de insuficiência coronariana, ausência de janela óssea temporal para monitoração sequencial por meio do DTC.

4.3 Intervenção

A intervenção do estudo foi a transfusão de concentrado de hemácias no grupo liberal, com o objetivo de manter a hemoglobina sérica no valor predefinido igual ou superior a 9 g/dL. O grupo restritivo não sofreu intervenção quando o valor da Hb se encontrava acima de 7g/dL. Ressalta-se que a quebra do protocolo do estudo seria possível em casos de hemorragia com repercussão hemodinâmica, de acordo com a decisão do médico assistente.

Assim, a realização do DTC com a finalidade de monitoração e análise da hemodinâmica encefálica nos pacientes inclusos no estudo ocorreu de forma sequencial e observacional durante a internação do paciente na UTI do HC-FMUSP. O Doppler transcraniano foi realizado por um profissional médico do Serviço de Pós-Graduação de Neurossonologia e Hemodinâmica Encefálica do HC-FMUSP a cada 48 horas, durante a internação do paciente na UTI até completar 14 dias ou alta da UTI, o que ocorresse primeiro. Foram avaliadas as VmFSCs através de transdutor ultrassônico (*Transcranial Doppler/vascular/portable Digi-LiteTM RIMED)*, de baixa frequência predefinido em 2 MHz. Em todos os pacientes foram mensuradas as VmFSC sobre as artérias carótidas internas (ACI) bilaterais, através da janela ultrassonográfica submandibular, artérias cerebrais médias segmento M1 à direita (ACMD) e à esquerda (ACME) através das janelas ósseas temporais em profundidade de 50 mm a 60 mm, em pacientes considerados estabilizados para monitoração, assim como artérias vertebrais esquerda, direita e artéria basilar através da janela óssea occipital.

As velocidades e os parâmetros vitais de monitoração foram registrados no momento do exame e, posteriormente, analisados. Não houve alteração de parâmetros ventilatórios durante o exame de Doppler Transcraniano e o valor de capnometria se manteve constante durante a monitoração.

Os índices de vasoespasmo, assim como o índice de pulsatilidade (IP) foram calculados ulteriormente, com os dados das velocidades. Valores de IP acima de 1,25 foram considerados anormais[52,57]. O vasoespasmo pós-traumático (VPT), diagnosticado através do DTC, foi classificado e descrito conforme estabelecido previamente pelos autores Martin *et al.*[36,58,59], Oertel *et al* [60] e Perrein *et al.*[61].

O cálculo do índice de pulsatilidade foi obtido por meio da seguinte fórmula[62]:

$$\text{IP:} \quad \frac{\text{Velocidade de pico sistólica} - \text{Velocidade pico diastólica}}{\text{Velocidade média: } \frac{(Velocidade\ sistólica + 2x\ Velocidade\ diastólica}{3}}$$

Onde,
IP = Índice de pulsatilidade

Os valores de referência considerados diagnósticos de vasoespasmo através do DTC foram baseados nos valores propostos por Perrein *et al.*[61].

O índice de Lindegaard[62,63] (a seguir, descrito) é um cálculo utilizado como diagnóstico de vasoespasmo no território carotídeo, pela razão entre VmFSC na ACM e VmFSC na ACI. O diagnóstico de vasoespasmo é estabelecido quando a razão entre essas variáveis é superior a 3 (ou VmFSC na ACM acima de 120 cm/seg).

Cálculo do índice de Lindegaard[62,63]:

$$\frac{Velocidade\ média\ do\ FSC\ pelo\ Doppler\ em\ cm/seg\ no\ território\ da\ artéria\ cerebral\ média\ ACM}{Velocidade\ média\ do\ FSC\ pelo\ Doppler\ em\ cm/seg\ na\ artéria\ carótida\ interna\ (ACI)}$$

O diagnóstico de vasoespasmo no território vértebro-basilar ou circulação posterior, foi proposto inicialmente por Soustiel *et al.*[64], sendo indicativo de vasoespasmo no território vértebro-basilar quando a razão entre as variáveis abaixo é superior a 2 (ou VmFSC > 90 cm/seg).

Cálculo do Índice de Soustiel *et al.*[65]:

$$\frac{Velocidade\ média\ do\ FSC\ pelo\ DTC\ em\ cm/seg\ no\ território\ vertebral(V)}{Velocidade\ média\ do\ FSC\ pelo\ DTC\ em\ cm\ /seg\ no\ território\ basilar(BA)}$$

4.4 *Outcomes* - Desfechos Predefinidos

Trata-se de um estudo de factibilidade, ou seja, o objetivo primário do estudo foi gerar dois diferentes limiares significantes de hemoglobina entre os pacientes, randomizando-os em dois grupos, nos primeiros 14 dias que sucederam o TCE, ou no período de internação na UTI, quando este foi inferior ao período predeterminado. Simultaneamente foi realizada a análise sequencial da hemodinâmica encefálica através do DTC.

De acordo com a diferença de Hb entre os grupos, seria possível a análise comparativa e prognóstica não somente em relação ao quadro neurológico dos pacientes que foram inclusos no estudo, assim como prover estimativas a respeito da morbidade e mortalidade (por meio da aplicação de escalas de avaliação neurológica) a curto (no momento da alta hospitalar) e a longo prazo (GOS 6 meses), assim como possíveis impactos no desfecho dos pacientes referentes a complicações relacionadas à intervenção (ocorrência de infecção, reações inflamatórias e congestivas associadas ao uso de hemoderivados e o tempo de permanência hospitalar). A escala de funcionalidade neurocognitiva é graduada de 1 a 5, sendo 1 considerada desfavorável (limitação neurocognitiva importante) e 5 considerada recuperação neurofuncional satisfatória (o paciente seria capaz de retornar às atividades profissionais que realizava antes do TCE sem ou com mínima limitação)[20].

Os pacientes eram convocados para comparecimento em consulta via ambulatorial, visita domiciliar ou por informação telefônica mediante questionário respondido por familiares, quando o paciente não pôde comparecer ao HC-FMUSP.

A realização sequencial do DTC fornecer dados a respeito da incidência, intensidade e duração do VPT por meio da realização dos cálculos anteriormente descritos e suas possíveis consequências a curto e longo prazo, estimadas pela aplicação das escalas neurológicas prognósticas. Avaliava-se, então, a existência de correlação entre o limiar de hemoglobina (principal determinante da viscosidade sanguínea) e os valores de Vm FSC obtidas através do DTC.

4.5 Cálculo da Amostra

Trata-se de um estudo Fase 1. A amostra foi calculada para detectar uma diferença média na concentração de hemoglobina entre os grupos, com a pretensão de obter o valor médio de hemoglobina de 8,2 g/dL no grupo restritivo e 9,4 g/dL no grupo liberal, considerando um desvio-padrão de 1,2 g/dL nos grupos baseado em dados fornecidos por estudos prévios(gradiente que deveria ser mantido durante o período de intervenção)[66].

Para assumir uma margem de superioridade (grupo tratamento x grupo não tratamento) com nível de significância α de 5% bicaudal, foi calculada uma amostra mínima de 44 pacientes (22 pacientes por grupo) para obter um poder estatístico de 90%, *pelo site* utilizado para delineamento e randomização do estudo *Sealed Envelope*[55].

4.6 Randomização

Os pacientes inclusos foram randomizados de maneira 1:1 em dois grupos: estratégia transfusional restritiva ou estratégia transfusional liberal por blocos de tamanhos variáveis. O sigilo da lista de randomização foi mantido por meio de um sistema de randomização automatizado, central, pela internet, pelo site internacional *Sealed Envelope,* (*London, UK*)[55].

O armazenamento dos dados foi realizado a partir de uma plataforma eletrônica disponível para os pesquisadores da Universidade de São Paulo (http://redcap.hc.fm.usp.br)[67]. Para manter o cegamento da pesquisa, dois pesquisadores diferentes inseriram os dados na plataforma eletrônica.

4.7 Extração de Dados

As informações sobre as características demográficas e o histórico médico eram colhidas com os familiares. Variáveis fisiológicas como pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio, capnometria, uso e nível de sedação, avaliação neurológica através da escala de coma de Glasgow (GCS)[53], exame pupilar, uso de medicações neurolépticas e condutas realizadas nos pacientes com hipertensão intracraniana, assim como dados gasométricos arteriais ou saturação venosa central foram obtidos a partir do prontuário do paciente, após assinatura do TCLE, para confecção do banco de dados, enquanto o paciente estivesse na UTI ou nos primeiros 14 dias de internação, o que ocorresse primeiro. Os escores "*Simplified Acute Physiological Score 3*" (SAPS 3)[68,69] e *Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury - trial investigators* (CRASH)[70], Injurity Severity Score (ISS)[71], International Mission for Prognosis and Clinical Trial Score (IMPACT)[72] foram obtidos por meio dos dados prontuário conforme rotina da instituição.

Informações adicionais relevantes como intercorrências graves, reoperações, achados tomográficos, complicações foram registrados até a alta hospitalar. Após a alta, os pacientes permaneceram em acompanhamento por período mínimo de 6 meses em ambulatório de neurologia com equipe multidisciplinar, com objetivo de avaliar status neurológico, funcionalidade e desfecho, mediante consultas ambulatoriais, visita domiciliar ou contato telefônico.

Eventos adversos graves, possivelmente relacionados à intervenção do estudo e sua resolução, retirada do consentimento, data e causa da morte e violação do protocolo poderiam ser revogados em qualquer momento durante a participação ou retirada do paciente do estudo.

4.8 Mascaramento

Para delineamento do estudo, os pesquisadores foram divididos a fim de realizar três tarefas, preenchendo o banco de dados do estudo em três categorias distintas: um pesquisador (cego) era responsável pela documentação diária dos níveis de hemoglobina e dados de monitoração clínica no banco de dados (REDCap[67]) e outro profissional da Pós-Graduação do Serviço de Neurossonologia do HC-FMUSP comprometia-se com a realizações seriadas do Doppler transcraniano nos pacientes inclusos no estudo e registro das velocidades obtidas no exame. Um terceiro pesquisador (não cego) era responsável pela divulgação aos médicos intensivistas sobre qual grupo o paciente fora randomizado de maneira eletrônica e independente do pesquisador pelo *site Sealed Envelope*[55], para que se mantivessem os níveis predeterminados de hemoglobina sérica durante a intervenção do estudo. O familiar responsável não era informado sobre qual grupo seria randomizado.

4.9 Análise Estatística

A análise baseou-se no princípio *intend to treat* modificado, excluindo os pacientes cujo consentimento fora retirado e com exclusão dos pacientes após configuração de erro de randomização.

As variáveis contínuas paramétricas foram expressas como média e desvio padrão ou medianas e quartis (25-75) e comparadas utilizando o *Student T Tes*t ou *Wilcoxon-Mann-Whitney test*. As variáveis categóricas foram apresentadas como absolutas e suas respectivas porcentagens comparadas através do Qui-quadrado-X^2 ou *teste exato de Fisher*. Os desfechos secundários foram considerados exploratórios e, portanto, não submetidos a testes de correção múltipla.

A análise de correlação entre os valores de VmFSC, os valores de hemoglobina entre os grupos, assim como diferenças isolaterais das velocidades encontradas em relação ao hemisfério cerebral afetado pelo TCE foi efetuada através do coeficiente de correlação linear de Pearson.

Não houve preenchimento de dados considerados incompletos no banco de dados. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significante. Os dados armazenados foram posteriormente analisados utilizando o programa estatístico IBM SPSS 24 (*The Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 24.0* - Armonk, NY: IBM Corp).

5 RESULTADOS

5.1 Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes Inclusos

No período de agosto de 2014 a junho de 2016 foram avaliados quanto à elegibilidade 1034 pacientes, dos quais 106 foram considerados elegíveis e 47 deles randomizados (Figura 5). Após randomização, três pacientes foram excluídos, dos quais um paciente o consentimento foi retirado pelos familiares antes de qualquer intervenção. Os dois pacientes restantes foram excluídos por erros de randomização (hemoglobina acima de 9 g/dL no momento da randomização e o outro por redução do nível de consciência não atribuível ao TCE). Portanto, foram inclusos 44 pacientes que permaneceram até análise final do estudo, sendo 21 pacientes alocados no grupo de estratégia de transfusão liberal e 23 pacientes no grupo restritivo (Figura 5).

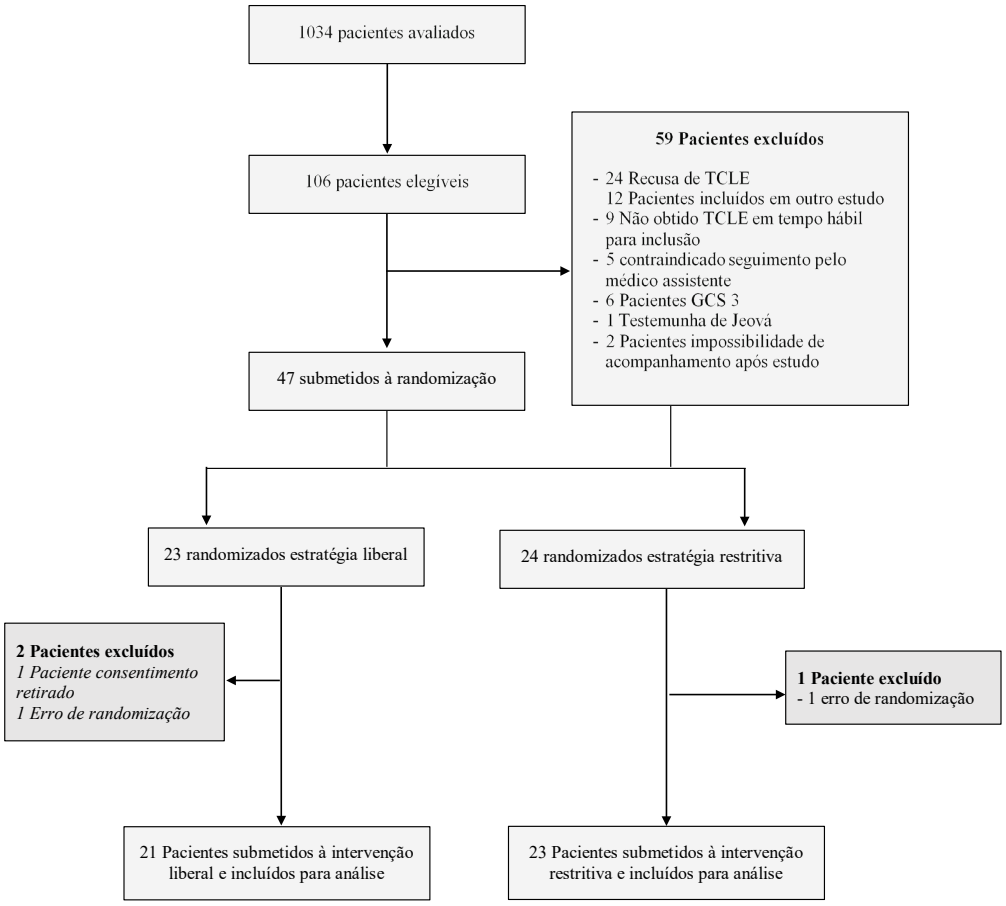


Figura 5 - Fluxograma do estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram considerados homogêneos quanto às características demográficas pré-hospitalares (Tabela 1). A idade média foi 33±11anos no grupo liberal e 36±15 anos no grupo restritivo (p=0,34). Houve predomínio do sexo masculino em ambos os grupos de estratégias de transfusão, sem diferenças significativas (p=0,61). As comorbidades observadas com maior frequência foram: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e dislipidemia, sem diferenças entre os grupos.

O exame neurológico clínico no momento da admissão hospitalar, os valores medianos de escala de coma Glasgow na cena do trauma, no tempo e meios de transporte até chegada no HCFMUSP e os principais mecanismos do trauma não apresentaram diferenças estatísticas significantes, conforme representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características basais pré-hospitalares e demográficas dos pacientes inclusos

Variável	TOTAL	Grupo		Valor p
		Liberal	Restritivo	
Idade	35 ± 13	33 ± 11	36 ± 15	0,34
Sexo feminino	4 (9)	1 (5)	3 (13)	0,61
Comorbidades				
Sem comorbidades	32 (73)	16 (76)	16 (70)	0,62
HAS	2 (4)	1 (5)	1 (5)	1,00
DM	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
DLP	1 (2)	1 (5)	0 (0,0)	0,47
TBG	2 (4)	1 (5)	1 (5)	1,00
DRC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
DPOC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
IC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
CA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Glasgow_Cena (mediana e quartis)	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (5-8)	0,74
Meio de transporte				0,46
Ambulância	22 (52)	12 (60)	10 (45)	
Helicóptero	19 (45)	8 (40)	11 (50)	
Meios próprios	1 (2)	0 (0,0)	1 (4)	
Mecanismo do trauma				0,52
Queda	15 (35)	6 (29)	9 (40)	
Acidente motociclístico	14 (33)	6 (29)	8 (3)	
Acidente automobilístico	2 (4)	2 (9)	0 (0,0)	
Atropelamento	5 (12)	3 (14)	2 (9)	
Outros	7 (16)	4 (19)	3 (14)	
Tempo do trauma à admissão (horas) (mediana e quartis)	40 (30-60)	55 (40-60)	40 (28-60)	0,098

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes mellitus*; DLP: Dislipidemia; TBG: tabagismo; DRC: Doença renal crônica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: Insuficiência cardíaca, CA: câncer em estágio ativo previamente diagnosticado

5.2 Características do TCE

No que tange às características inerentes ao TCE (Tabela 2), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em relação aos parâmetros clínicos e neurológicos no momento da admissão hospitalar, assim como parâmetros vitais obtidos mediante o prontuário no momento da admissão hospitalar, tais como pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, exame pupilar (ao menos uma pupila alterada) e anormalidades observadas na tomografia computadorizada (TC) de crânio. Sinais clínicos (como desvio de linha média) e tomográficos sugestivos de hipertensão intracraniana foram registrados. As alterações tomográficas foram classificadas de acordo com a escala tomográfica de Marshall[54]. Lesões concomitantes como a lesão axonal difusa, presença de hemorragia subaracnoidea traumática, quando evidenciadas por imagem, foram registradas. Não houve diferença estatística significante entre os grupos.

Quanto às condutas neurocirúrgicas, também, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. O tratamento conservador ocorreu em 24% dos pacientes no grupo liberal e 26% no grupo restritivo. A realização de neurocirurgia para drenagem de hematoma extra-dural, drenagem de hematoma subdural agudo e drenagem de hematoma intraparenquimatoso foram semelhantes entre os grupos. A craniectomia descompressiva foi realizada em 33% dos pacientes no grupo liberal *vs*. 44% no grupo restritivo. Outros procedimentos neurocirúrgicos foram realizados em 14% dos pacientes do grupo liberal *vs*. 9% no grupo restritivo (p=0,66). Quanto à presença de traumas associados, igualmente não foram observadas diferenças significantes, quanto à presença de trauma de face, trauma cervical, trauma torácico, trauma abdominal, trauma pélvico e trauma raquimedular.

Os escores prognósticos representados (conforme rotina da instituição e descritos anteriormente) para estimar a mortalidade na UTI incluindo variáveis fisiológicas sistêmicas foi o *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3)[68,69]. As variáveis relacionadas ao trauma neurológico e traumas associados foram calculadas por meio dos escores prognósticos CRASH (com risco de morte estimado em 14 dias e 6 meses após o trauma, obtidos pelo estudo *Corticoid Randomisation After Significant Head Injury*[70], *Injury Severity Score* [71](ISS) e *International Mission for Prognosis and Clinical Trial Score* (IMPACT)[72]. Não houve diferença estatística significante comparando-se os grupos.

Tabela 2 - Características do trauma encefálico nos pacientes inclusos

Variável	Total	Grupo		Valor p
		Liberal	Restritivo	
Glasgow_Adm (mediana e quartis)	4 (3–7)	4 (3-7)	5 (3-7)	0,92
PAS_Adm (média ± DP)	120 ± 24	118 ± 20,0	122 ± 28	0,64
FC_Adm (média ± DP)	90± 25	96 ± 28	84 ± 20	0,1
Pupila (ao menos uma alterada)	20 (46)	7 (33)	13 (59)	0,09
TC de crânio				
Cisternas comprimidas	35 (81)	17 (85,0)	18 (78)	0,70
DLM 5mm	26 (59)	10 (48)	16 (70)	0,14
LAD	14 (33)	9 (45)	5 (22)	0,10
HSAt	22 (50,0)	13 (62)	9 (39)	0,13
HIC	35 (80)	17 (81)	18 (78)	0,82
Marshall				**0,562**
I	2 (4)	0 (0,0)	2 (9)	
II	3 (7)	2 (9)	1 (4)	
III	12 (27)	8 (38)	4 (17)	
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
V	27 (61)	11 (52)	16 (70)	
VI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Continua

Conclusão

Variável	Total	Grupo		Valor p
		Liberal	Restritivo	
Neurocirurgia				
Não realizada	11 (25)	5 (24)	6 (26)	0,86
NCx_HEDA	6 (14)	4 (19,0)	2 (9)	0,40
NCx_HSDA	5 (11)	1 (5)	4 (17)	0,35
NCx_HIP	2 (5)	1 (5)	1 (4)	1,00
NCx_CD	17 (39)	7 (33)	10 (44)	0,49
NCx_Outro	5 (11)	3 (14)	2 (9)	0,66
Traumas associados				
Trauma_Face	31 (70)	16 (76)	15 (65)	0,43
Trauma_Cervical	8 (18)	6 (29)	2 (9)	0,13
Trauma_Torácico	21 (48)	11 (52)	10 (44)	0,55
Trauma_Abd	7 (16)	2 (10)	5 (22)	0,42
Trauma_ExtEPelve	22 (50)	12 (57)	10 (44)	0,36
Trauma_TRM	5 (11)	3 (14)	2 (9)	0,66
Escores prognósticos (média ± DP)				
SAPS3_AdmUTI	56 ± 13	55 ± 12	57 ± 12	0,49
CRASH_Óbito14d	40 ± 18	39 ± 18	41 ± 19	0,81
CRASH_Desfecho6m	70 ± 19	70 ± 17	70 ± 22	0,91
ISS	29 ± 9	28 ± 9	31 ± 9	0,4
IMPACT	49(15)	47(17)	52(14)	0,29
Tempo do trauma até randomização (h) (mediana e quartis)	70,9 ± 38	75,4 ± 41	64,7 ± 34	0,35

Adm: admissão; PAS: pressão arterial sistólica; DP: desvio-padrão; TC: tomografia computadorizada; DLM: desvio de linha média; LAD: lesão axonal difusa; HSAt: Hemorragia Subaracnóidea traumática; HIC: hipertensão (continuação) intracraniana; NCx: neurocirurgia; HEDA: Hematoma Extra-Dural; HSDA: Hematoma Subdural. Agudo; HIP: Hematoma Intraparenquimatoso; CD: craniectomia descompressiva; Ext: extremidades; TRM: trauma-raquimedular; 14d: 14 dias; 6m: 6 meses.

5.3 Perfil de Hemoglobina e Transfusão

O valor da hemoglobina antes da randomização não diferiu entre os grupos, sendo ele, no momento da admissão hospitalar, de 12,0 ± 2,3 g/dL no grupo liberal e 12,5 ± 1,8g/dL no grupo restritivo (p=0,53). No momento da admissão na UTI, a hemoglobina sérica era 10,1± 1,2 g/dL no grupo liberal e 10 ± 1,6 g/dL no grupo restritivo (p=0,55). Após a randomização e durante os 14 dias de acompanhamento, o valor médio da hemoglobina sérica no grupo liberal foi de 9,3 ±1,3g/dL e 8,4 ± 1,0 g/dL no grupo restritivo (p<0,01). O perfil de hemoglobina dos pacientes inclusos e as transfusões realizadas estão discriminados na Tabela 3. Os pacientes do grupo liberal ficaram em torno de 4 ± 3 dias com Hb abaixo de 9 g/dL, enquanto os pacientes do grupo restritivo ficaram 8 ±3,7 dias com Hb abaixo de 9g/dL, (p<0,01).

Tabela 3 - Perfil de hemoglobina e transfusão dos pacientes

	Grupo		Valor -p
	Liberal (21)	Restritivo (23)	
Valor de Hemoglobina (g/dL) (média ± DP)			
14-dias após admissão na UTI	9,3±1,3	8,4±1,0	<0,01
Admissão hospitalar	12,0 ± 2,3	12,5 ± 1,8	0,53
Admissão na UTI	10,1 ± 1,2	10,3 ± 1,6	0,55
Pré-randomização	7,9 ± 0,6	8,2 ± 1,0	0,34
ValHb <9g/dL (dias)	4,4 ± 3,2	8,2 ± 3,7	<0,01
Necessidade de Transfusão			
Pacientes transfundidos - n (%)	21 (100,0)	13 (57)	<0,01
CH transfundidos	66	35	0,02
CH bolsas por paciente (unidades)	3,1 ± 1,6	1,5 ± 1,7	<0,01

CH= concentrado de hemácias. UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Foram notificadas duas quebras de protocolo durante o estudo. Dois pacientes randomizados para estratégia liberal não mantiveram os valores de hemoglobina no

valor alvo por 14 dias ou até o período de alta da UTI. Um paciente foi conduzido pela equipe de terapia intensiva como restritivo após desenvolver quadro de insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA), sendo suspeitado de sobrecarga volêmica associada à transfusão (TACO) pela equipe assistente. Outro paciente randomizado para estratégia liberal teve a transfusão de concentrado de hemácias recusada por decisão do médico assistente. Os pacientes foram analisados até o final do acompanhamento do estudo como grupo liberal (*intend to treat analysis*).

Após a randomização, foram transfundidos 21 pacientes no grupo liberal (100%), enquanto 13 pacientes foram transfundidos no grupo restritivo (57%), ($p<0,01$). O número absoluto de bolsas transfundidas foi de 66 unidades no grupo liberal e 35 unidades no grupo restritivo ($p=0,02$).

5.4 Complicações Apresentadas na UTI

As principais complicações clínicas apresentadas pelos pacientes encontram-se na Tabela 4. Não houve diferença significativa quanto à incidência de complicações entre os grupos. O número total de complicações por paciente também não apresentou diferenças significativas, sendo a média de quatro eventos por paciente ($p= 0,66$).

Tabela 4 - Complicações apresentadas na terapia intensiva

Diagnóstico	Total	Grupo		Valor p
		liberal	Restritivo	
Choque Séptico	16 (36)	5 (24)	11 (48)	0,10
PNM	14 (32)	5 (24)	9 (39)	0,28
Meningite	2 (5)	1 (5)	1 (4)	1,00
IFO	1 (3)	1 (6)	0 (0,0)	1,00
ITU	2 (6)	2 (11)	0 (0,0)	0,49
ICS	5(11)	2(10)	3 (13)	0,10
SDRA	2 (6)	1 (6)	1 (6)	1,00
TEP	2 (5)	1 (5)	1 (4)	0,48
TVP	3 (9)	3 (17)	0 (0,0)	0,23
AVE I/H	2 (5)	2 (10)	0 (0,0)	0,23
PCR	7 (15)	2 (10)	5 (22)	0,22
IAM	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
TQT	21 (48)	10 (48)	11 (48)	0,10
EstadoMalNãoConvulsivo	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0,66
HipoNa	14 (32)	9 (43)	5 (22)	0,13
HiperNa	33 (75)	17 (81)	16 (70)	0,38
UP	3 (7)	1 (5)	2 (9)	1,00
Coagulopatia	22 (50)	10(48)	12 (52)	0,76
Complicação por paciente	4 ±2	4 ±2	4 ±2	0,66

PNM: pneumonia; IFO: Infecção Ferida Operatória; ITU: Infecção do Trato Urinário; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombose Venosa Profunda; AVE I/H: Acidente Vascular Isquêmico ou Hemorrágico; PCR: Parada Cardiorrespiratória; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; TQT: Traqueostomia; HipoNa: hiponatremia; HiperNa: hipernatremia; UP: Úlcera de Pressão

A incidência de choque séptico entre os grupos foi de 24% no grupo liberal *vs*. 48% no grupo restritivo (p=0,10). O foco mais prevalente de sepse foi pulmonar, observado em 24% dos pacientes no grupo liberal e 39% nos pacientes do grupo restritivo (p=0,280). Em seguida a infecção corrente sanguínea ocorreu em 10% dos pacientes no grupo liberal *vs*. 13% no grupo restritivo (p=1,00). A incidência de infecção de ferida operatória foi de 6% no grupo liberal *vs*. nenhum caso no grupo

restritivo (p=1,00) e infecção de trato urinário (ITU) 11% no grupo liberal *vs*. nenhum caso no grupo restritivo (p=0,49). A incidência de SDRA foi a mesma entre os grupos (6%, p = 1,00).

A incidência de eventos de trombose venosa profunda (TVP) foi maior no grupo liberal, porém sem significância estatística, o tromboembolismo pulmonar (TEP) foi observado em 5% dos pacientes do grupo liberal *vs*. 4% no grupo restritivo (p=0,480). A incidência de acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico (AVE I/H), a ocorrência de parada cardiorrespiratória e distúrbios do sódio não diferiram entre os grupos. A ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) não foi observada nos pacientes durante o período de acompanhamento e intervenção do estudo. Casos de desmame de ventilação mecânica difícil ou necessidade de realização de traqueostomia (TQT) tiveram incidência semelhante nos dois grupos. Úlcera de decúbito por pressão (UP), coagulopatia e estado de mal não convulsivo não apresentaram relevância estatística.

As medidas realizadas para controle de HIC entre os grupos durante o período de internação na UTI foram analisadas separadamente (Tabela 5). A média de intervenções foi 18 ± 13 no grupo liberal e 16 ± 9 no grupo restritivo (p= 0,50). Intervenções como analgesia, sedação, uso de vasopressores para manter PAM estimada pelo DTC, uso de bloqueadores neuromuscular, fármacos como manitol, barbitúricos e drenagem liquórica não diferiram entre os grupos. Intervenções como hiperventilação foram realizadas de maneira mais frequente no grupo restritivo (17% *vs*. 0%) do que no grupo liberal, mas sem significância estatística (p = 0,11). Solução salina hipertônica foi utilizada com maior frequência no grupo liberal, neste 48% *vs*. 17% no grupo restritivo (p = 0,03). O número de intervenções para controle da HIC

por dia de UTI não apresentou diferença significativa, sendo a média e desvio padrão de 1,6 ± 1,4 no grupo liberal e 1,3 ± 1,5 no grupo restritivo (p= 0,08).

Tabela 5 - Intervenções para controle de hipertensão intracraniana na terapia intensiva

	TOTAL (44)	Grupo		Valor-*p*
		Liberal (21)	Restritivo (23)	
Intervenção	43 (98)	20 (95)	23 (100)	-
Analgesia	42 (95,5)	19 (90)	23 (100)	0,22
Sedação	42 (95,5)	19 (90)	23 (100)	0,22
Vasopressores	36 (81,8)	17 (81)	19 (83)	1,00
Solução Hipertônica	14 (31,8)	10 (48)	4 (17)	0,03
Furosemida	9 (20,5)	6 (29)	3 (13)	0,27
Relaxante Neuromuscular	7 (15,9)	4 (20)	3 (13)	0,69
Hiperventilação	4 (9,1)	0 (0,0)	4 (17)	0,10
Manitol	3 (6,8)	2 (10)	1 (4)	0,59
Hipotermia	3 (6,8)	1 (5)	2 (9)	1,00
Barbitúrico	3 (6,8)	2 (10)	1 (4)	0,59
Drenagem liquórica	2 (4,5)	1 (5)	1 (4)	1,00
Número total de intervenções por paciente (média ± DP)	16,8 ± 11	18,1 ± 13	15,6 ± 9	0,46
Número de intervenções por dia de UTI (média ± DP)	1,4 ± 1,4	1,6 ± 1,4	1,3 ± 1,5	0,08

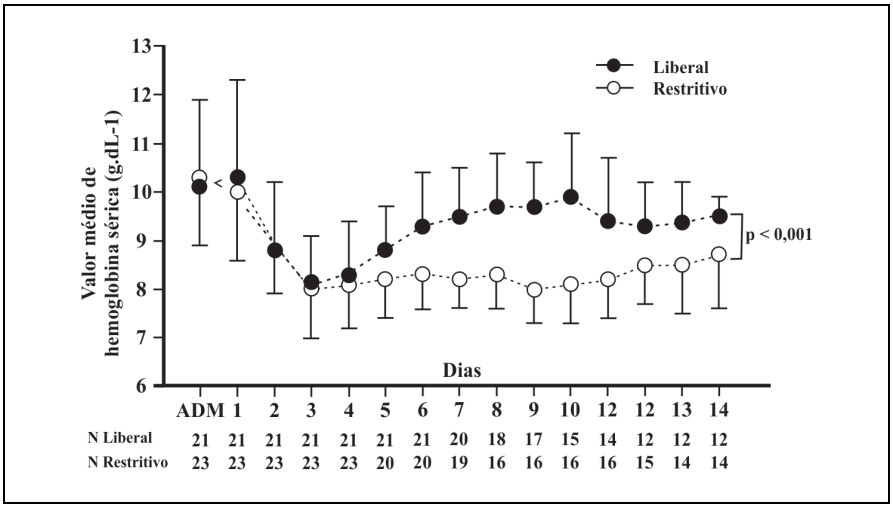
DP: desvio-padrão.

5.5 Desfechos

5.5.1 Desfecho primário

O valor da hemoglobina sérica apresentou diferença significante entre os grupos liberal e restritivo ao final dos primeiros 14 dias após randomização dos pacientes. Os valores de hemoglobina após intervenção diferiram-se gradativamente após o quarto dia, com pico em torno do décimo dia, quando a diferença obtida foi de 1,8±0,4g/dL (p<0,01), conforme representado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Perfil de hemoglobina entre os grupos durante de internação na terapia intensiva



Legenda: média dos valores de hemoglobina nos grupos liberal e restritivo durante os 14 dias após admissão (ADM) na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

A análise dos desfechos primários encontrados está representada na Tabela 6.

Tabela 6 - Desfechos

	Total (44)	Grupo		Valor p
		Liberal (21)	Restritivo (23)	
Mortalidade				
Intra-hospitalar	8 (18)	1 (5)	7 (30)	0,05
Na UTI	8 (18)	1 (5)	7 (30)	0,05
Escala de Desfecho Funcional de Glasgow modificada (GOSE) - Intra-hospitalar				
Ordinal				0,06
1 - Morte	8 (18)	1 (5)	7 (30)	
2 - Estado vegetativo	7 (16)	3 (14)	4 (17)	
3 - Limitação neurocognitiva grave	6 (14)	4 (20)	2 (9)	
4 - Limitação neurocognitiva mod	16 (36)	9 (43)	7 (30)	
5 - Recuperação satisfatória	7 (16)	4 (20)	3 (13)	
Dicotomia – 1 a 3 *vs* 4 ou 5				0,22
Desfavorável (1 a 3)	21 (48)	8 (38)	13 (56)	
Favorável (4 ou 5)	23 (52)	13 (62)	10 (44)	
Tempo de Permanência (dias) (mediana e quartis)				
UTI	16,5 (10-28)	21 (9-30)	15,5 (13-18)	0,35
Hospitalar	39 (22,5-65,5)	35 (20,5-63)	41 (23-76)	0,59

UTI: Unidade de Terapia Intensiva GOSE: Glasgow *outcome scale*; mod: moderada.
Valores entre parênteses expressam percentagem

5.5.2 Desfechos secundários

Quanto ao desfecho mortalidade, ocorreram sete óbitos na UTI no grupo restritivo e um óbito no grupo liberal, o que representa 30 *vs*. 5% nos respectivos grupos (p=0,05), conforme representado na Tabela 7. O tempo de permanência na UTI e hospitalar, expresso em mediana e quartis não apresentou significância entre os grupos, sendo a mediana relacionada ao tempo de internação em UTI de 21 dias (9-30) no grupo liberal e cerca de 15 dias (13-20,5) no grupo restritivo (p=0,35). Mediana e quartis relacionados ao tempo de internação hospitalar foi de 39 dias (22-65); sendo 35 (20,5-63) dias no grupo liberal e 41 (23-76) no grupo restritivo (p=0,59).

A avaliação funcional dos pacientes por meio da escala de GOS[20] foi realizada no momento da alta hospitalar e 6 meses após o evento TCE. A maioria dos pacientes do estudo (36%) apresentava, no momento da alta hospitalar, limitação neurocognitiva moderada, correspondente a GOS de 4, e, após 6 meses, 36 pacientes foram reavaliados, houve um óbito no grupo liberal e, entre os demais pacientes, 34% deles obtiveram recuperação satisfatória com GOS correspondente a 5. Ao avaliar a escala de GOS de maneira dicotomizada, considerando o escore de 1 a 3 como limitação neurocognitiva significativa ou desfavorável e escore 4 ou 5 como recuperação neurofuncional satisfatória ou favorável, 52% dos pacientes apresentaram recuperação considerada favorável no momento da alta hospitalar, sendo que, destes, 62% pertenciam ao grupo liberal.

5.6 Avaliação Neurocognitiva após 6 Meses

Após 6 meses, 36 pacientes foram reavaliados. Ocorreu, nesse período um óbito no grupo liberal e, dentre os demais pacientes, 34% deles obtiveram recuperação satisfatória com GOS correspondente a 5. Ao avaliar a escala de GOS de maneira dicotomizada, 52% dos pacientes apresentaram prognóstico favorável em 6 meses, sendo que, destes 62% pertenciam ao grupo liberal.

Após a alta hospitalar, houve perda de dois pacientes, um do grupo restritivo e um do grupo liberal, que foram transferidos para outro hospital (sistema privado), por conseguinte, o prontuário não se encontrou disponível para consulta no Departamento de Prontuários do HC-FMUSP. Não ocorreu notificação de óbito desses pacientes no período de acompanhamento.

O desfecho óbito (GOS 1) foi maior no grupo restritivo, no qual sete pacientes evoluíram à óbito *versus* dois pacientes no grupo liberal (p = 0,05), sendo que um dos óbitos dos pacientes pertencentes ao grupo liberal ocorreu após a alta hospitalar.

Os resultados da avaliação realizada nos pacientes após 6 meses podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7 - Desfecho em 6 meses

	Total (42)	Grupo		Valor -p
		Liberal (20)	Restritivo (22)	
Escala de Desfecho Funcional de Glasgow (GOSE)				
Ordinal				0,060
1 - Morte	9 (21,4)	2 (10)	7 (32)	
2 - Estado vegetativo	3 (7)	1 (5)	2 (9)	
3 - Limitação neurocognitiva grave	7 (17)	4 (20)	3 (14)	
4 - Limitação neurocognitiva moderada	8 (20)	3 (15)	5 (23)	
5 - Recuperação satisfatória	15 (36)	10 (50)	5 (23)	
Variáveis dicotomizadas: 1 a 3 *vs* 4 a 5				0,20
Desfavorável (1 a 3)	19 (45)	7 (35)	12 (54)	
Favorável (4 ou 5)	23 (55)	13 (65)	10 (45)	

GOSE: Glasgow *outcome scale* (*modified*)

5.7 Correlação Entre o Valor de Hb e VmFSC pelo DTC

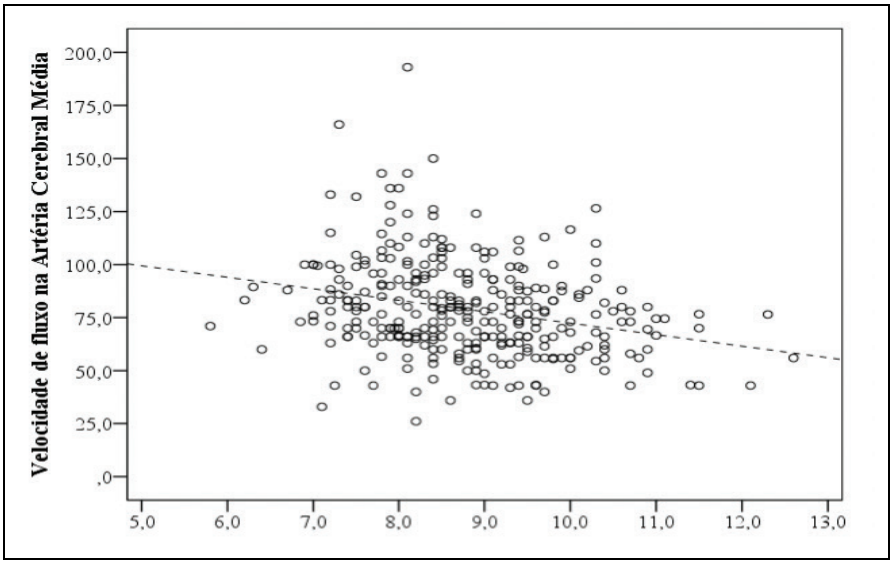
A análise da correlação estatística entre VmFSC nos territórios encefálicos avaliados pelo DTC e do valor da hemoglobina nos grupos foi realizada através do coeficiente de Pearson (Tabela 8, Gráfico 2), sendo, então, possível demonstrar correlação linear inversa entre o valor de hemoglobina e VmFSC no território vascular da ACM ipsilateral ao trauma (r=-0,265, p<0,01). O grupo restritivo apresentou VmFSC mais elevadas em todos os segmentos vasculares avaliados pelo DTC.

Tabela 8 - Correlação entre valor de hemoglobina e velocidade do fluxo sanguíneo encefálico na artéria cerebral média

		ACM_geral_média	ACM_geral_max	ACM_geral_min
HbMedia	Correlação de Pearson	-,265**	-,228**	-,291**
HbMenor	Correlação de Pearson	-,286**	-,250**	-,310**

Hb: hemoglobina (representado em g/dL); valores negativos significam correlação inversa entre as variáveis.

Gráfico 2 - Correlação entre médias de hemoglobina e velocidades médias de fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral média



Eixo x: valor hemoglobina (representado em g/dL). Eixo y velocidades médias do fluxo sanguíneo encefálico na artéria cerebral média em cm/seg.

5.8 Resultados Complementares Obtidos pelo DTC

As velocidades médias do FSC obtidas pelo DTC no território vascular anterior estão representadas na Tabela 9. Foram analisadas para correlação das variáveis bilateralmente as ACIs e ACMs. As VmFSC nesses segmentos foram maiores que as velocidades de FSC no grupo restritivo (p<0,01).

Tabela 9 - Parâmetros obtidos pelo Doppler transcraniano

VmFSC	TOTAL	Liberal	Restritivo	valor p
ACI D	34,5±7,6	33,1±7,3	35,7±7,6	<0,01
ACI E	34,9±8,3	33,2±7,9	36,2±8,4	<0,01
ACM D	79,1±24,2	70,2±21,3	86,9±23,9	<0,01
ACM E	78±22,4	72,6±22,5	82,8±21,3	<0,01
Índice de Pulsatilidade				
Direita	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	0,55
Esquerda	1,0±0,3	1,0±0,3	1,0±0,2	0,55
Principal lado afetado	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	0,59
Máximo	1,1±0,3	1,1±0,3	1,0±0,2	0,25
Índice de Lindegaard				
Direita	2,4±0,8	2,2±0,8	2,5±0,8	<0,01
Esquerda	2,3±0,8	2,3±0,8	2,4±0,7	0,21
Principal lado afetado	2,4±0,8	2,2±0,9	2,4±0,7	0,02
Máximo	2,6±0,8	2,5±0,9	2,7±0,7	0,04
Vasoespasmo				
Principal lado afetado	16	4	12	0,10
Qualquer lado	19	4(19)	15(65)	<0,01
Vasoespasmo Classificação				0,65
Leve	13(68)	3	10	
Moderado	5(26)	1	4	
Grave	1(5)	0(0)	1(6)	

ACID: artéria carótida interna direita, ACIE: artéria carótida interna esquerda, ACMD artéria cerebral média direita, ACME artéria cerebral média esquerda.

Os valores do IP não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos, quanto à incidência de vasoespasmo unilateral (p=0,55), quanto ao lado ipsilateral ao trauma (p=0,59) e quanto aos valores máximos observados (p=0,25).

A incidência geral de vasoespasmo foi menor no grupo liberal, sendo 65% no grupo restritivo e 19% no grupo liberal (p<0,01). Dentre os 19 pacientes que apresentaram vasoespasmo em algum momento durante internação na UTI, 13 deles foram classificados como leve e 10 desses pacientes pertenciam ao grupo restritivo. Um paciente apresentou vasoespasmo grave em território de ACM direita, confirmado por angiotomografia. Não houve entre os pacientes do estudo vasoespasmo em território cerebral posterior.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo almejou fornecer evidências mediante a implantação de um gradiente de hemoglobina entre dois grupos de pacientes vítimas de TCE para possibilitar a análise do impacto causado pela. anemia em pacientes com traumatismo crânio encefálico. Por meio dos dados hemodinâmicos encefálicos obtidos pelo (DTC) foi possível estudar o comportamento da macro hemodinâmica encefálica, a incidência de vasoespasmo após TCE e suas consequências quando analisadas em conjunto com os índices prognósticos. A amostra populacional do estudo foi homogênea, predominante de pacientes jovens do sexo masculino, sendo, portanto, representativa no contexto epidemiológico de TCE e contribui dessa maneira para precisão dos valores obtidos a partir da análise estatística dos desfechos encontrados.

Neste estudo, observou-se que: foi viável criar um gradiente significativo de hemoglobina em pacientes com TCE moderado e grave, o que possibilitou a análise evolutiva do comportamento da anemia nesta população; a estratégia de transfusão restritiva foi associada à maior mortalidade durante os primeiros 14 dias de tratamento na amostra populacional estudada, quando comparada com a estratégia de transfusão liberal; a manutenção de valores mais baixos de hemoglobina (grupo restritivo) esteve associada à maior incidência de vasoespasmo pós-traumático e valores elevados de velocidades de FSC, mensurados por meio do Doppler transcraniano e que houve tendência de pior prognóstico funcional neurológico a longo prazo nos pacientes com menor valor de hemoglobina (grupo restritivo) quando comparados aos do grupo liberal.

Em relação aos estudos que abordam o tema transfusão, o estudo TRICC em 1999[21] foi o RCT que analisou estratégias de transfusão liberal e restritiva em pacientes críticos (incluindo pacientes clínicos, portadores de doença coronariana, cirúrgicos, oncológicos e trauma) e demonstrou que não houve diferença de mortalidade nos grupos em 30 dias, mas em seus objetivos secundários, foi observada menor mortalidade no grupo estratégia restritiva (Hb 7g/gL) em pacientes abaixo de 55 anos e pacientes com escore de APACHE II abaixo de 20.

Outros estudos, em sua maioria observacionais sobre este tema, como o ABC *Investigators Study* (*Anemia and Blood Transfusion in Critically ill patients*)[17] demonstraram que a transfusão de hemocomponentes em pacientes críticos está associada a piores desfechos e ao aparecimento de complicações como infecção, evolução para quadros sépticos, tromboembolismo, complicações decorrentes da interação do concentrado de hemácias alogênico no sistema imunológico do paciente receptor, como por exemplo a lesão pulmonar aguda (*Transfusion Related Acute Lung Injury* [TRALI]), a sobrecarga volêmica (TACO) e o efeito imunomodulador (*Transfusion Related Immunomodulation* [TRIM]).

Ulteriormente, o estudo observacional europeu *Sepsis Ocurrence in Acutelly Ill Patientes Study* (SOAP) (incluindo parte dos autores envolvidos no estudo citado anteriormente) incluiu 3.147 pacientes com sepse, dos quais 1040 pacientes receberam em algum momento, transfusão de eritrócitos. O estudo relata que não é possível afirmar que a transfusão sanguínea está associada a piores desfechos em tais pacientes. Os pacientes que receberam transfusão de hemácias eram mais velhos, ($p=0,03$), tiveram maior tempo permanência em UTI ($p<0,001$), apresentaram maior escore de gravidade através da escala SAPS II no momento da admissão na UTI

(p<0,001), assim como mais disfunções orgânicas (SOFA escore, p<0,001). Quando esses pacientes foram categorizados (n=821) de acordo com a gravidade das disfunções apresentadas em relação a pacientes que não receberam transfusão sanguínea, a mortalidade foi maior no grupo que não recebeu transfusão de eritrócitos (p=0,004)[73].

Em um estudo de revisão sistemática também publicado em 2008, incluindo 45 estudos observacionais em pacientes críticos foi observado *odds ratio* de 1,7 para o risco de morte associado à transfusão de concentrado de hemácias[74].

Um estudo europeu multicêntrico e randomizado, publicado em 2016[16], incluiu 502 pacientes críticos com choque séptico e não demonstrou diferença significante no objetivo mortalidade em 90 dias entre os grupos restritivo (Hb mediana de 7,7 g/dL) e liberal (Hb mediana de 9,3 g/dL, p=0,44), mesmo após correção de fatores de confusão e gradiente de hemoglobina significante (p < 0,001 restritivo *versus* liberal) entre os grupos. Vale a pena ressaltar a semelhança entre o resultado observado nesse estudo com o estudo canadense TRICC[21], que também não constatou diferença significativa nos grupos com desfecho primário de mortalidade em 30 dias.

Ao analisar estudos que abordaram o paciente crítico em subpopulações, ou seja, pacientes com critérios de internação em terapia intensiva, mas com mesmo diagnóstico principal no momento da admissão na terapia intensiva, comparando as mesmas estratégias de transfusão liberal e restritiva (considerando um gradiente de hemoglobina significante entre os grupos) os resultados observados são particularmente interessantes.

O principal estudo de estratégia transfusional em pacientes no período pós-operatório de cirurgia cardíaca (do tipo revascularização coronariana) foi o estudo

brasileiro de 2010 conduzido por Hajjar *et al* denominado *Transfusion Requirements after Cardiac Surgery* (TRACS), no qual não foi observada diferença significante no desfecho mortalidade em 30 dias nos 502 pacientes inclusos, assim como secundariamente não houve aumento da incidência de complicações graves (cardíaca, renal e pulmonar) entre os grupos. Foi observada posteriormente maior ocorrência de complicações e morte no grupo liberal (*hazard ratio* 1,2; p= 0,002)[75].

Em um estudo americano multicêntrico incluindo 110 pacientes portadores de doença coronariana aguda, com gradiente significativo de Hb entre os grupos, foi observado em análise do desfecho primário do estudo o oposto, mortalidade em 30 dias mais alta no grupo restritivo (p=0,03). A causa do óbito em todos os pacientes foi cardiogênica, além disso, a ocorrência de outros eventos adversos de origem cardíaca foi mais frequente no grupo restritivo. Uma limitação do estudo talvez tenha sido a diferença de idade observada entre os grupos, com média de 74,3 anos no grupo restritivo e 67,3 anos no grupo liberal (p=0,004)[76].

Dois estudos randomizados[77,78] em um centro de referência em oncologia analisaram, nessa população de pacientes, a melhor estratégia de transfusão e observaram tendência de melhor desfecho nos pacientes randomizados para estratégia liberal. O primeiro deles, de 2015 envolveu 198 pacientes oncológicos cirúrgicos com resultados significantes no desfecho primário redução de mortalidade e complicações graves no grupo liberal (p=0,012)[77].

O segundo estudo randomizado publicado em 2017 e realizado no mesmo centro de oncologia incluiu 300 pacientes oncológicos com diagnóstico de choque séptico que, nas primeiras 6 horas após admissão na UTI, eram randomizados para estratégia de transfusão restritiva (Hb <7 g/dL) ou liberal (Hb <9 g/dL) durante a

permanência na UTI. O desfecho primário mortalidade em 28 dias mostrou tendência a benefício no grupo liberal (p=0,08). Ao analisar o desfecho mortalidade em 90 dias, foi observada menor mortalidade no grupo liberal (*hazard ratio* 0,72; p=0,03)[78]. Os autores descrevem que "[...] *esses resultados foram em direção oposta ao postulado em outros trials e precisam ser confirmados*"[78]. Os resultados encontrados foram semelhantes ao estudo citado anteriormente[77], envolvendo a mesma população de pacientes e favorecendo a estratégia de transfusão liberal.

No que tange a esse argumento, os autores Vincent e Lelubre[79] contra argumentaram, ressaltando que pacientes oncológicos são mais vulneráveis a evolução para choque séptico, sendo essa uma informação importante e "[...] *pelo contrário, os resultados do estudo de Bergamin et al. são esperados*".

Outros estudos relevantes são dois estudos do tipo revisão sistemática[80,81]. Em um deles, Desjardins *et al.*[80] concluíram que haviam poucos estudos delineados com objetivo de avaliar estratégias de transfusão e desfecho nos pacientes com TCE, sendo os estudos heterogêneos e insuficientes para fornecer evidências a respeito do limiar de hemoglobina a ser adotado para esses pacientes; no segundo estudo[81], a conclusão foi semelhante, os autores. argumentaram que os pacientes com lesão encefálica não são corretamente representados no *pool* de pacientes críticos ou se comportam de maneira diferente, possivelmente porque o tecido encefálico é extremamente dependente do débito cardíaco e por essa razão mais vulnerável a danos irreversíveis em situações de inadequada oferta de oxigênio, de maneira que as recomendações de estratégia restritiva ou liberal nesses pacientes talvez não sejam aplicáveis[5,8,80-82].

Sekhon *et al.*[9] observaram, em um estudo de coorte retrospectiva em 273 pacientes com TCE grave, que os pacientes que mantiveram Hb abaixo de 9g/dL por

período médio de 7 dias, apresentaram maior mortalidade hospitalar (p=0,03), resultados semelhantes favorecendo estratégia liberal em pacientes com TCE, resultados também descritos por Griesdale *et al.*[83], Walsh *et al.*[84] e Kramer *et al.*[85].

Os estudos randomizados em pacientes com TCE que avaliam estratégias de transfusão também não foram delineados para primariamente avaliar o limiar de hemoglobina e desfecho mortalidade na população específica de pacientes com TCE, e sim, resultam de análise *post-hoc*[66], tais como do estudo TRICC[21], no qual os autores concluíram que não foi possível estabelecer associação entre estratégias de transfusão e mortalidade nesses pacientes, inferindo secundariamente que a estratégia restritiva poderia ser benéfica nesses pacientes.

O primeiro estudo randomizado envolvendo pacientes com TCE foi realizado por Robertson *et al.*[86] incluindo 200 pacientes com TCE, mas o objetivo primário desse estudo foi de avaliar o efeito do uso de eritropoietina (EPO) em pacientes que apresentavam Hb de 7 g/dL e 10 g/dL e posterior correlação neurofuncional de acordo com a escala de coma de Glasgow modificada (GOS). Não foi observado benefício no grupo intervenção (EPO) e houve maior número de complicações trombóticas no grupo liberal, ou seja, pacientes que apresentavam limiar de hemoglobina de 10 g/dL.

Outro tema relevante que deve ser mencionado ao avaliar estratégias de transfusão é o efeito da transfusão *per se* no tecido encefálico. O objetivo da transfusão é o aumento da oferta tecidual de oxigênio e evitar lesão secundária por hipoxemia. Smith *et al.*[87] encontraram correlação positiva entre CH e aumento de $PtbO_2$ em pacientes com TCE e hemorragia subaracnoidea em um estudo observacional prospectivo. Oddo *et al.*[37] publicaram em 2012 uma análise

retrospectiva de pacientes que foram invasivamente monitorados com cateter de oximetria encefálica ($PtbO_2$) e apresentavam simultaneamente Hb<9 g/dL e $PtbO_2$< 20 mmHg correlacionando com diferentes valores de Hb, a saber: <9 g/dL, 9-10 g/dL, 10,1-11 g/dL, > 11 g/dL. O objetivo era avaliar a correlação entre anemia e baixa oxigenação encefálica com GOS dicotomizado em favorável (GOS 4-5) e não favorável (GOS 1-3). Com as devidas considerações de idade, escore APACHE II, classificação tomográfica de Marshall e escore de Glasgow, os pacientes que apresentaram desfecho desfavorável com *odds ratio* de 6,24 (p=0,008) foram os pacientes que apresentaram anemia (Hb<9 g/dL) e hipoxemia encefálica documentada por $PtbO_2$ <20 mmHg. Importante ressaltar que o grupo restritivo nesse estudo é o grupo considerado como liberal na maior parte dos desenhos de estudo com objetivo de avaliar estratégias de transfusão.

Zygun *et al.*[88] analisaram em um estudo prospectivo os efeitos do concentrado de hemácia na oximetria encefálica através da monitoração invasiva de $PtbO_2$, do índice de lactato/piruvato e os pacientes foram randomizados com diferentes limiares de transfusão: Hb 8 g/dL, Hb 9 g/dL, Hb 10 g/dL em 30 pacientes com TCE. O objetivo primário eram variações na $PtbO_2$. Houve correlação significativa entre mudança na concentração da hemoglobina e $PtbO_2$ (p=0,003), mas a melhora na $PtbO_2$ não esteve associada ao valor basal de hemoglobina, assim como não houve correlação entre a transfusão e o índice lactato/piruvato. Os autores concluíram que "[...] *a transfusão de CH melhora efetivamente a oxigenação encefálica, mas sem efeito significativo no seu metabolismo*"[88]. É provável que devido às propriedades reológicas do concentrado de hemácias desencadeiem-se alterações no tônus microvascular e no conteúdo arterial e tecidual de oxigênio,

conforme descrito em um estudo experimental realizado por Hudak *et al.*[33], no qual foi observado que o FSC reduzia-se à medida que o hematócrito aumentava, com pequena alteração da concentração arterial de oxigênio, por alterações na microcirculação.

O efeito da hemoglobina na viscosidade sanguínea influência no fluxo sanguíneo encefálico foi também estudado por Grotta *et al.*[44], que demonstraram, em 53 pacientes heterogêneos, isto é, portadores de diferentes morbidades vasculares neurológicas, e sete pacientes controle, a correlação negativa entre o valor do Ht e FSC (-0,2923, p=0,05), resultado semelhante ao observado em nosso estudo. Segundo conclusão dos autores neste trabalho[44], "[...] *a viscosidade sanguínea se correlaciona de forma negativa com o FSC, sendo o fibrinogênio e hematócrito seus principais determinantes e mudanças na viscosidade sanguínea podem ter efeito importante no FSC em regiões de fluxo baixo*".

Brass *et al.*[45] avaliaram na década de 1980 a influência do hematócrito nas velocidades do FSC na ACM através do DTC em 45 pacientes ambulatoriais (média de idade dos pacientes de 37 anos). Os autores demonstraram novamente correlação negativa significativa entre hematócrito e velocidades sistólica na ACM e entre hematócrito e velocidade média na ACM (p=0,005), sendo a correlação mais evidente com menores valores de hematócrito. Apesar de o estudo ter incluído pacientes com anemia falciforme, o efeito da correlação foi observado em todos os pacientes do estudo e, portanto, não relacionada exclusivamente a esse diagnóstico.

O presente estudo, de igual modo, demonstrou correlação negativa (R= -0,265, p< 0,01) entre Hb médio e médias de VmFSC na ACM obtidas pelo DTC. A relevância de tais achados é reforçar a idéia de que a hemoglobina constitui-se em

importante determinante da viscosidade sanguínea no contexto macrocirculatório encefálico, conforme descrito em estudos prévios[44,45], e comprovar que a transfusão sanguínea pode ser benéfica para esses pacientes, ao evitar efeitos negativos na microperfusão vascular quando as velocidades de FSC encontram-se elevadas. No caso dos pacientes com TCE, a VmFSC elevada pode ser indicativa de de vasoespasmo pós-traumático (VPT).

As velocidades médias de FSC na ACM foram significativamente mais elevadas no grupo restritivo do que no grupo liberal ($p<0,01$) assim como a incidência de vasoespasmo, definidos por VmFSC acima de 120 cm/seg ou índice de Lindegaard acima de 3 no território cerebral vascular anterior. Não foi observada, neste estudo a presença de VPT no território encefálico posterior. Estudos prévios constataram que o vasoespasmo pós-traumático foi um preditor de pior desfecho nos pacientes com TCE, resultado equiparável ao encontrado em nosso estudo[50,60,61]. O vasoespasmo pode ser interpretado como uma resposta sinérgica à hipoviscosidade sanguínea macrocirculatória, que em desencadeia a vasodilatação microcirculatória para evitar a hipoxemia no tecido encefálico.

Com base nos trabalhos descritos[87], a transfusão, além do efeito de aumentar a concentração de oxigênio no tecido encefálico ($PtOb_2$), tem o efeito de restabelecer a viscosidade sanguínea (reduzindo a resistência à perfusão tecidual) e que possivelmente, esse efeito seja mais importante do que a correção do conteúdo arterial de oxigênio propriamente dita, conforme demonstrado em pacientes com TCE grave através da observação de $PtBO_2$ abaixo de 20 mmHg ser mais frequente quando a hemoglobina se encontrava abaixo de 9 g/dL, o que não significa necessariamente a correção da hipoxemia e sim do restabelecimento do fluxo

encefálico com nível de hemoglobina maiores, mecanismo semelhante ao que ocorre na anemia falciforme, em que o vasoespasmo e VmFSC na ACM acima de 200 cm/seg são indicações absolutas (nível IA de evidência) de transfusão sanguínea na prevenção do acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) nesses pacientes[89].

A fisiopatologia do vasoespasmo, contudo, se difere, pois, o vasoespasmo na anemia falciforme é caracterizado pela polimerização da hemoglobina S, mas é importante ressaltar que o efeito da transfusão mesmo na anemia falciforme é de melhorar a perfusão regional e prevenção de AVEi em áreas de hipofluxo macrovascular encefálico, por isso pequenas elevações no valor da hemoglobina, melhoram a perfusão encefálica regional e previnem a ocorrência de AVE[89].

Em relação aos demais desfechos secundários observados no presente estudo, foi observada maior mortalidade hospitalar no grupo restritivo em comparação ao grupo liberal (p=0,05). Esse resultado difere dos resultados dos principais estudos observacionais no paciente crítico em geral. Por outro lado, estudos observacionais incluindo somente em pacientes com TCE demonstraram que, aqueles com TCE grave que mantiveram Hb abaixo de 9 g/dL por um período médio de 7 dias, independente do uso de transfusão, apresentaram maior mortalidade[9,90]. O grupo liberal também apresentou tendência a melhor desfecho tardio (6 meses) mediante escala funcional GOS (p= 0,06).

Interessante observar que estudos randomizados em populações específicas, por exemplo os estudos realizados em pacientes oncológicos, desenhados para avaliar o desfecho para melhor estratégia de transfusão e mortalidade (no momento da alta ou após 90 dias), mostraram também benefício com estratégia liberal[77,78].

O presente estudo é o primeiro de tipo randomizado que correlaciona os achados do DTC e diferentes limiares de hemoglobina especificamente em pacientes

com TCE, correlacionando estratégias de transfusão, demonstrando que pacientes neurológicos críticos podem comportar-se de maneira diferente do paciente crítico não neurológico. Os efeitos da transfusão de concentrado de hemácias podem ser benéficos para determinada população de pacientes ou prejudiciais para outra, de acordo com fatores de risco preexistentes e disfunções orgânicas presentes. Possivelmente, o benefício da transfusão nesses pacientes seja resultado da interação das propriedades reológicas entre FSC e hematócrito, e não somente do aumento da oferta de oxigênio ao tecido transportado pelas hemácias.

A gravidade das disfunções orgânicas apresentadas pelos pacientes pode ser um indicativo de possível benefício com a transfusão de CH[79].

6.1 Limitações do Estudo

Algumas limitações devem ser consideradas, como a pequena população amostral do estudo, ser unicêntrico, esses são fatores que limitam o poder estatístico de detectar pequenas diferenças nos dois grupos, ademais, os resultados do objetivo secundário podem ser considerados especulativos.

A maioria dos estudos randomizados para estudo de estratégia de transfusão também relata diferenças estatísticas na análise de seus objetivos secundários em relação a estudos observacionais. Os valores de lactato e saturação venosa mista de oxigênio, por exemplo, antes e após a transfusão sanguínea, não eram colhidos em todos os pacientes ou isso não ocorria logo após a transfusão, e não foram, portanto, considerados nesse estudo, com objetivo de não influenciar o médico assistente na intervenção e interferir o mínimo possível na rotina do serviço, de maneira a avaliar o poder da intervenção.

Uma das maiores dificuldades do estudo foi a dificuldade de recrutamento de pacientes para randomização, fato que ocorreu também no estudo TRICC[21]. A randomização dos pacientes aconteceu, em média, no quarto dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva (o paciente poderia ser randomizado até o sétimo dia após o trauma), pois houve dificuldade na obtenção do TCLE pelos familiares ao explicar os riscos da transfusão sanguínea e diante do contexto dos familiares, gravidade e evolução dos pacientes nos primeiros dias de internação na UTI, fatores que contribuiriam para o retardo do início da intervenção.

Houve dificuldade no seguimento do protocolo do estudo para manter o valor alvo da hemoglobina dos pacientes randomizados para o grupo liberal em igual ou acima de 9g/dL, especialmente nos pacientes que não apresentavam evidência de hipertensão intracraniana ou hipoxemia encefálica. Duas violações do protocolo ocorreram nos pacientes do grupo liberal, por recusa do médico assistente, considerando a intervenção como potencialmente iatrogênica, visto que as diretrizes recomendam estratégia transfusional restritiva no paciente vítima de trauma, com base em estudos em pacientes críticos com ou sem morbidades neurológicas associadas[91].

Outras limitações referem-se ao próprio método DTC, observador-dependente e os dados no estudo foram colhidos de maneira estática, não sendo possível avaliar parâmetros como autorregulação encefálica ou vasorreatividade ao dióxido de carbono (CO_2), assim como diferenças no posicionamento do transdutor ultrassônico sobre a janela óssea craniana[48-50].

Observações quanto à possível heterogeneidade entre os grupos, como por exemplo mais pacientes no grupo restritivo apresentaram choque séptico (p=0,09) e

pupilas alteradas (p=0,09) no momento da admissão, poderiam ser consideradas, mas a randomização e falta de significância estatística tornam essa possibilidade pouco provável. Conforme Vincent, e Lelubre[79] comentaram sobre o estudo randomizado de Bergamin *et al*.[78], a respeito de estratégias de transfusão em pacientes oncológicos que apresentavam choque séptico à admissão na UTI, cujo resultado favoreceu também a estratégia liberal em 90 dias: "*quanto mais grave o paciente, maior a probabilidade do paciente ser beneficiado com a transfusão"*.

7 CONCLUSÕES

A criação de um gradiente significante de hemoglobina entre os grupos de estratégias de liberal e restritivo demonstrou ser segura e viável.

O grupo restritivo apresentou de maneira significativa menor valor de hemoglobina e recebeu menos concentrado de hemácias no período de intervenção do estudo, quando comparado com o grupo intervenção (liberal). Não houve diferenças significativas quanto à incidência de complicações orgânicas não neurológicas, bem como ocorrência de eventos adversos pós-transfusionais relevantes entre os grupos.

A análise sequencial da hemodinâmica encefálica nos pacientes demonstrou correlação negativa significativa entre os valores de VmFSC e valores de hemoglobina. A incidência de vasoespasmo foi maior nos pacientes com valores mais baixos de hemoglobina (grupo restritivo) e esteve associado à maior morbimortalidade a curto e longo prazo. Pacientes com TCE moderado ou grave, que evoluíram com anemia moderada, apresentaram tendência a melhor desfecho quando transfundidos.

É importante ressaltar de maneira complementar a necessidade de estudos futuros que envolvam a análise dos efeitos da anemia em amostra populacional maior de pacientes com TCE, com isso, visando prover evidências e consolidar a decisão de transfusão nesses pacientes, para reinserção desses indivíduos na sociedade e no mercado de trabalho.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.NOME DO RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **"ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO ESTRATEGIAS DE TRANSFUSÃO LIBERAL OU RESTRITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO – TRAHT– ESTUDO PILOTO"**
2. PESQUISADORES

   NOME: Luiz Marcelo Sá Malbouisson_

   CARGO/FUNÇÃO:__Médico Supervisor__INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 82675

   UNIDADE DO HCFMUSP:_Divisão de Anestesiologia do ICHC_

   NOME: André Luiz Nunes Gobatto_

   CARGO/FUNÇÃO:__Médico__INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 146617

   NOME: Verena Ashley Neumann_

   CARGO/FUNÇÃO:__Enfermeira__INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 397670
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

   RISCO MÍNIMO □ RISCO MÉDIO □
   RISCO BAIXO x RISCO MAIOR □
4. .DURAÇÃO DA PESQUISA : 14 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do seu familiar no estudo TRAHT que tem o objetivo de comparar duas estratégias de transfusão de sangue em pacientes vítimas de traumatismo crânio encefálico (TCE) que estão internados na unidade de terapia intensiva (UTI). Antes de decidir se o seu familiar poderá participar do estudo, nós gostaríamos que você entendesse por que este estudo está sendo realizado e o que ele representa para o paciente. O pesquisador que está conversando com você irá informá-lo sobre os benefícios e riscos das estratégias de transfusão que estão sendo estudadas e você poderá então decidir quanto a participação do seu familiar no estudo TRAHT.

A anemia é bastante frequente em pacientes internados na UTI, assim como em vítimas de TCE. Atualmente, a maioria dos centros hospitalares mundialmente usa um limiar de hemoglobina (que é o exame que diagnostica a anemia) de aproximadamente 9,0 g/dL para indicar a transfusão de concentrados de hemácias em pacientes vítimas de TCE. Essa prática é baseada no resultado de estudos que mostraram que aumentar a hemoglobina de está associada a um aumento da oxigenação cerebral. Por outro lado, a transfusão de sangue tem sido associada a aumento de mortalidade, lesão pulmonar, aumento das taxas de infecção e insuficiência renal em vítimas de trauma.

Estão convidados a participar do estudo todos os pacientes com idade superior a 18 anos, com TCE moderado ou grave, na admissão hospitalar e que evoluírem com anemia (Hb < 9,0 g/dL), e estiverem recebendo tratamento para hipertensão intracraniana (que é o aumento da pressão dentro da cabeça devido ao trauma) dentro do intervalo de 7 dias entre a lesão traumática e o momento da inclusão do estudo.

Se concordar em participar, o seu familiar será sorteado para ser tratado conforme uma das duas estratégias de transfusão de sangue: uma estratégia restritiva de transfusão sanguínea, com limiar para transfusão Hb < 7,0 g/dL ou para uma estratégia liberal de transfusão com limiar para transfusão Hb < 9,0 g/dL até a alta da UTI ou, no máximo, 14 dias. Todas as outras decisões a respeito do tratamento serão definidas pela equipe assistente do paciente e não sofrerão interferência da pesquisa. O paciente ainda será acompanhado de perto durante toda a internação hospitalar e em até 6 meses para investigar se houve algum benefício ou complicação relacionada à transfusão de sangue.

Nós não podemos prometer que o estudo ajudará ao seu familiar especificamente, mas, a informação que nós obtivermos a partir deste estudo pode beneficiar futuros pacientes.

Os principais riscos da transfusão de sangue é a sua associação com um aumento da ocorrência de infecção, lesão pulmonar, edema pulmonar (água nos pulmões), e aumento da chance de morte. Por outro lado, a ausência de transfusão em pacientes com anemia está associado à ocorrência de infarto do coração, insuficiência cardíaca

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

e morte. É importante lembrar que estas complicações podem estar associadas à transfusão em si, e a participação no estudo não acrescenta risco adicional ao paciente.

Toda informação que for coletada sobre o paciente durante a pesquisa será mantida em segredo, armazenada seguramente e manuseada de maneira confidencial. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Somente os investigadores principais terão acesso aos dados do seu familiar e, se for necessário, poderão ser fornecidos às agências regulatórias nacionais. Os dados coletados durante o estudo poderão ser enviados de maneira anônima para pesquisadores associados em outros países sendo protegida de maneira integral a sua privacidade.

Se você não permitir a participação do seu familiar, a transfusão de sangue será realizada a critério da equipe que cuida do paciente na UTI, podendo utilizar qualquer nível de hemoglobina para transfusão julgarem adequado. Todo o tratamento necessário ao cuidado do paciente será mantido. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento do seu familiar na instituição.

É direito do paciente e de seus familiares serem mantidos atualizados sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase deste estudo, pois todos os procedimentos fazem parte do cuidado integral ao paciente. Também não há compensação financeira relacionada à participação.

Se você tiver uma preocupação sobre algum aspecto deste estudo, você pode pedir para falar com os pesquisadores que farão o melhor para responder as suas questões: Os investigadores principais são o Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, o Dr. André Luiz Nunes Gobatto e a Enfermeira Verena Ashley Neumann, que podem ser encontrados na Divisão de Anestesia do Instituto Central, no endereço à Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar nº 155 - 8º andar- bloco 3 - Prédio dos Ambulatórios, São Paulo – SP, CEP 05403-900 e pelo telefone: Fone: 2661-6335. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Caso o seu familiar tenha sofrido algum dano ou lesão decorrente do estudo, os pesquisadores do estudo no hospital na qual ele está sendo tratado e o hospital irão assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização, conforme previsto nos termos da lei.

Esta pesquisa não dispõe de fonte de financiamento e está sendo organizada pela Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

4

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO ESTRATEGIAS DE TRANSFUSÃO LIBERAL OU RESTRITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO – TRAHT– ESTUDO PILOTO"**

Eu discuti com o Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, o Dr. André Luiz Nunes Gobatto ou a Enfermeira Verena Ashley Neumann sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

_____

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para os responsáveis pelo projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Anexo B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO ESTRATÉGIAS DE TRANSFUSÃO LIBERAL OU RESTRITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO – ESTUDO PILOTO
Pesquisador Responsável: André Luiz Nunes Gobatto **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Milena Krajnyk de Azevedo **CAAE:** 32520914.3.0000.0068
Instituição: HCFMUSP
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12213
Número do Parecer: 982.527
Data da Relatoria: 11/03/2015
Apresentação do Projeto: Trata-se de ensaio clínico randomizado que analisará os efeitos hematimétricos e possíveis desfechos relacionados à transfusão sanguínea em pacientes com TCLE. Serão constituídos dois grupos: um com transfusão apenas se hemoglobina abaixo de 7,0mg/dl (estratégia restritiva) e outro com limiar de 9,0 mg/dl (estratégia liberal).
Objetivo da Pesquisa: Trata-se de um ensaio clínico randomizado piloto, com o objetivo de avaliar a factibilidade e segurança de estabelecer limiar para transfusão de concentrados de hemácias em pacientes com TCE moderado ou grave de 7 g/dL na UTI, como parte do projeto de elaboração de um estudo multicêntrico randomizado de não inferioridade comparando as duas estratégias.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Inalterados pela emenda encaminhada.
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O pesquisador responsável encaminhou relatório parcial. O estudo prossegue de forma adequada, com inclusão de 17 pacientes. O pesquisado responsável informa a adoção de exame de Doppler Transcraniano na rotina assistencial na unidade em que a pesquisa é desenvolvida e que os pacientes incluídos serão submetidos a esse exame não invasivo. O pesquisador solicita alterar a finalidade acadêmica do projeto para obtenção de título de doutor da aluna Milena Krajnik de Azevedo sob orientação do Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, com inclusão do pesquisador o Prof. Edson Bor Seng Shu.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados
Recomendações: Aprovar
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não

São Paulo, 11 de Março de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C - Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE COLETA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COMPARANDO ESTRATEGIAS DE TRANSFUSÃO LIBERAL OU RESTRITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO – ESTUDO PILOTO

Etiqueta do paciente

Parte 1

Variáveis demográficas	Sim	Não	Valor/Data (se aplicável)
Número no estudo			
Idade			
Sexo Masculino			
Data de admissão Hospitalar			
Data de admissão na UTI			
Circunstâncias do Trauma			
Carro			
Motocicleta			
Atropelamento			
FAF			
FAB			
Queda			
Outro			
Transporte			
Ambulância			
Helicóptero			
Carro próprio/taxi			
Outro			
Tempo do trauma até admissão hospitalar (h)			
Tempo do trauma até randomização (h)			
GCS na admissão (número)			
GCS na cena do trauma (número)			
Pupilas na admissão			
Anormais (ao menos 1 pupila)			
Normais (ambas)			
PAS na admissão			
FC na admissão			

SAPS3			
ISS			
NISS			
RTS			
CRASH			
Marshal			
Lesão Difusa I			
Lesão Difusa II			
Lesão Difusa III			
Lesão Difusa IV			
Lesão com efeito de massa evacuada			
Lesão com efeito de massa não evacuada			
Cisternas mesencefálicas na TC			
Normais			
Comprimidas			
Ausentes			
Desvio da linha mediana (>5mm) na TC			
Presença de HIC na TC (impressão subjetiva)			
Fatores de risco cardiovasculares			
HAS			
DM			
Hipercolesterolemia			
Tabagista			
IRC (Cr > 2,0)			
DPOC			
ICC			
Câncer			
Outros traumas (rever isso aqui por alguma classificação)			
Trauma torácico			
Trauma abdominal			
Trauma de extremidades			
Trauma de face			
TRM			
Procedimentos Neurocirúrgicos (pode marcar mais de 1)			
Nenhum			
Epidural/Subdural			
Contusões / Intracerebral			
Craniectomia descompressiva			

Parte 2a

Variáveis relacionada à transfusão	Sim	Não	Valor/Data (se aplicável)
Hemoglobina na admissão hospitalar			
Hemoglobina na admissão da UTI			
Hemoglobina na randomização			
Transfusões antes da randomização (n)			
Transfusões após a randomização (n)			
Concentrados de hemácias transfundidos por paciente (n)			
Violações do protocolo			
Sangramento ativo			
Dor torácica/IAM			
Outro motivo			

Parte 2b

Variáveis relacionadas à pressão intracraniana	Sim	Não	Valor/Data (se aplicável)
Duração da monitorização da PIC (h)			
Primeira PIC medida > 20			
PIC > 20 em qualquer momento			
Horas com PIC > 20 (n)			
Primeira PPC < 60			
PCC < 60 em qualquer momento			
Horas com PPC < 60			
Tratamento para HIC			
Hiperventilação			
Sedação			
Analgesia			
Bloqueador neuromuscular			
Manitol			
Salina Hipertônica			
Drenagem de líquor			
Furosemida			
Vasopressores (para PPC >60)			
Barbitúricos			

Parte 3

Variáveis relacionadas a desfechos	Sim	Não	Valor/Data (se aplicável)
Óbito na UTI (Se sim, colocar data)			
Óbito no Hospital (Se sim, colocar data)			
Óbito em 6 meses (Se sim, colocar data)			
Tempo de internação na UTI (dias)			
Tempo de internação hospitalar (dias)			
Intubação orotraqueal (Se sim, colocar data)			
Desmame da ventilação mecânica (Se sim, colocar data)			
Traqueostomia (Se sim, colocar data)			
Choque séptico			
Complicações Respiratórias			
Infiltrado pulmonar novo			
Piora da quantidade ou qualidade do escarro			
ARDS			
TEP			
Complicações Neurológicas			
AVC (Isquemia cerebral ou HIP)			
Meningite			
Morte encefálica			
Infecção de ferida operatória			
Complicações cardiovasculares			
PCR			
Hipotensão			
IAM			
Elevação isolada da Troponina			
ITU			
Hiponatremia (Na < 135)			
Hipernatremia (Na > 145)			
Úlcera de decúbito			
Coagulopatia (INR > 1,5; TTPAR > 1,5; Plaquetas < 100000)			
Novo sangramento			
GOS-E na alta Hospitalar			
1 - Morte			
2 - Estado vegetativo			
3 - Incapacidade grave “lower”			
4 - Incapacidade grave “upper”			

5 - Incapacidade moderada “lower”			
6 - Incapacidade moderada “upper”			
7 - Boa recuperação “lower”			
8 - Boa recuperação “upper”			
GOS –E em 6 meses			
1 - Morte			
2 - Estado vegetativo			
3 - Incapacidade grave “lower”			
4 - Incapacidade grave “upper”			
5 - Incapacidade moderada “lower”			
6 - Incapacidade moderada “upper”			
7 - Boa recuperação “lower”			
8 - Boa recuperação “upper”			

Anexo 1

Hemoglobina diária	Sim	Não	Valor / Data (se aplicável)
Hb média dia 1			
Hb média dia 2			
Hb média dia 3			
Hb média dia 4			
Hb média dia 5			
Hb média dia 6			
Hb média dia 7			
Hb média dia 8			
Hb média dia 9			
Hb média dia 10			
Hb média dia 11			
Hb média dia 12			
Hb média dia 13			
Hb média dia 14			

9 REFERÊNCIAS

1. Sandsmark DK. Clinical outcomes after traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(6):52.

2. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-96.

3. Yang CJ, Hsiao KY, Su IC, Chen IC. The association between anemia and the mortality of severe traumatic brain injury in emergency department. *J Trauma*. 2011;71(6):E132-5.

4. Boutin A, Moore L, Lauzier F, Chasse M, English S, Zarychanski R, McIntyre L, Griesdale D, Fergusson DA, Turgeon AF. Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: a multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014472.

5. Menon DK, Ercole A. Critical care management of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:239-74.

6. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S83-6.

7. de Almeida CE, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PA, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg*. 2016;87:540-7.

8. Lelubre C, Bouzat P, Crippa IA, Taccone FS. Anemia management after acute brain injury. *Crit Care*. 2016;20(1):152.

9. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16(4):R128.

10. Hernandez AV, Steyerberg EW, Butcher I, Mushkudiani N, Taylor GS, Murray GD, Marmarou A, Choi SC, Lu J, Habbema JD, Maas AI. Adjustment for strong predictors of outcome in traumatic brain injury trials: 25% reduction in sample size requirements in the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2006;23(9):1295-303.

11. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(1):66-74.

12. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system, Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf). [Acessed Thu May 09 2019].

13. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):333-43.

14. Lelubre C, Taccone FS. Transfusion strategies in patients with traumatic brain injury: which is the optimal hemoglobin target? *Minerva Anestesiol.* 2016;82(1):112-6.

15. Chandra S, Kulkarni H, Westphal M. The bloody mess of red blood cell transfusion. *Crit Care*. 2017;21(Suppl 3):310.

16. Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(9):1010-6.

17. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.

18. Sena MJ, Rivers RM, Muizelaar JP, Battistella FD, Utter GH. Transfusion practices for acute traumatic brain injury: a survey of physicians at US trauma centers. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):480-8.

19. Badenes R, Oddo M, Suarez JI, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, Taconne FS. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey. *Crit Care*. 2017;21(1):159.

20. Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma*. 1998;15(8):587-97.

21. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E.. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.

22. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E, Hare GM, Hébert PC. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(1):4-9.

23. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):33-42.

24. McLaren AT, Mazer CD, Zhang H, Liu E, Mok L, Hare GM. A potential role for inducible nitric oxide synthase in the cerebral response to acute hemodilution. *Can J Anaesth*. 2009;56(7):502-9.

25. Caldas J, Panerai RB, Bor-Seng-Shu E, Almeida J, Ferreira G, Camara L, Nogueira RC, Oliveira ML, Jatene FB, Robinson TG, Hajjar LA. Cerebral hemodynamic with intra-aortic balloon pump: business as usual? *Physiol Meas*. 2017;38(7):1349-61.

26. Panerai RB, Chacon M, Pereira R, Evans DH. Neural network modelling of dynamic cerebral autoregulation: assessment and comparison with established methods. *Med Eng Phys*. 2004;26(1):43-52.

27. Panerai RB, Kerins V, Fan L, Yeoman PM, Hope T, Evans DH. Association between dynamic cerebral autoregulation and mortality in severe head injury. *Br J Neurosurg*. 2004;18(5):471-9.

28. Caldas JR, Haunton VJ, Panerai RB, Hajjar LA, Robinson TG. Cerebral autoregulation in cardiopulmonary bypass surgery: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(3):494-503.

29. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke*. 1984;15(3):413-6.

30. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(2):161-92.

31. Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res*. 1964;15:Suppl:201-4.

32. Schramm P, Klein KU, Pape M, Berres M, Werner C, Kochs E, Engelhard K. Serial measurement of static and dynamic cerebrovascular autoregulation after brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23(1):41-4.

33. Hudak ML, Koehler RC, Rosenberg AA, Traystman RJ, Jones MD, Jr. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol*. 1986;251(1 Pt 2):H63-70.

34. Massik J, Tang YL, Hudak ML, Koehler RC, Traystman RJ, Jones MD, Jr. Effect of hematocrit on cerebral blood flow with induced polycythemia. *J Appl Physiol (1985)*. 1987;62(3):1090-6.

35. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and transfusion in critical care: physiology and management. *J Intensive Care Med*. 2016;31(5):295-306.

36. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*. 1997;87(1):9-19.

37. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Le Roux PD.. Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1497-504.

38. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Panerai RB.. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(5):352-6.

39. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg*. 1994;78(5):1000-21.

40. Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl J-E, Connolly F, Klingebiel R. *Neurosonology and neuroimaging of stroke : a comprehensive reference*. 2nd *edition*. ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2017.

41. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. xxxv, p1116.

42. Merrill EW, Cokelet GC, Britten A, Wells RE, Jr. Non-Newtonian Rheology of Human Blood--Effect of Fibrinogen Deduced by "Subtraction". *Circ Res*. 1963;13:48-55.

43. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemiain healthy, resting humans. *Transfusion*. 2000;40(4):457-60.

44. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*. 1982;13(3):296-301.

45. Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP. Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. *Stroke*. 1988;19(12):1466-9.

46. Alexandrov AV. *Neurovascular examination : the rapid evaluation of stroke using ultrasound waveform interpretation*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2013.

47. Aaslid R, Brubakk AO. Accuracy of an ultrasound Doppler servo method for noninvasive determination of instantaneous and mean arterial blood pressure. *Circulation*. 1981;64(4):753-9.

48. Aaslid R. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound record of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769-74.

49. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafile R, Riegler L, Cocchia R, Pezzullo E, Carbone A, Natale F, Santoro G, Caso P, Russo MG, Bossone E, Calabrò R. Transcranial Doppler ultrasonography: from methodology to major clinical applications. *World J Cardiol*. 2016;8(7):383-400.

50. Ziegler D, Cravens G, Poche G, Gandhi R, Tellez M. Use of transcranial Doppler in patients with severe traumatic brain injuries. *J Neurotrauma*. 2017;34(1):121-7.

51. Bouzat P, Oddo M, Payen JF. Transcranial Doppler after traumatic brain injury: is there a role? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(2):153-60.

52. Bouzat P, Almeras L, Manhes P, Sanders L, Levrat A, David JS, Cinotti R, Chabanne R, Gloaguen A, Bobbia X, Thoret S, Oujamaa L, Bosson JL, Payen JF, Asehnoune K, Pes P, Lefrant JY, Mirek S, Albasini F, Scrimgeour C, Thouret JM, Chartier F, Ginet M; TBI-TCD Study Investigators. Transcranial Doppler to predict neurologic outcome after mild to moderate traumatic brain injury. *Anesthesiology*. 2016;125(2):346-54.

53. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.

54. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992;9 Suppl 1:S287-92.

55. Sealed Envelope Ltd. 2012. *Power calculator for binary outcome superiority trial*. [Online] Available from: https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/ [Accessed Tue Feb 12 9].

56. Azevedo LCP TL, Ladeira JP, Martins HS, Velasco IT. *Medicina intensiva: abordagem prática*. 2ª ed. Barueri, SP: Manole; 2015. 357 p.

57. Bouzat P, Francony G, Fauvage B, Payen JF. Transcranial Doppler pulsatility index for initial management of brain-injured patients. *Neurosurgery*. 2010;67(6):E1863-4.

58. Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas K, Becker DP. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. *J Neurosurg*. 1992;77(4):575-83.

59. Martin NA, Doberstein C, Alexander M, Khanna R, Benalcazar H, Alsina G, Zane C, McBride D, Kelly D, Hovda D, et al. Posttraumatic cerebral arterial spasm. *J Neurotrauma*. 1995;12(5):897-901.

60. Oertel M, Boscardin WJ, Obrist WD, Glenn TC, McArthur DL, Gravori T, Lee JH, Martin NA. Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(5):812-24.

61. Perrein A, Petry L, Reis A, Baumann A, Mertes P, Audibert G. Cerebral vasospasm after traumatic brain injury: an update. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(11):1219-28.

62. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1986;65(3):335-44.

63. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988;42:81-4.

64. Soustiel JF, Shik V. Posttraumatic basilar artery vasospasm. *Surg Neurol*. 2004;62(3):201-6.

65. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, Tavor Y, Goldsher D. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindegaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke*. 2002;33(1):72-7.

66. McIntyre L, Hebert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E, Blajchman MJ; Canadian Critical Care Trials Group. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma*. 2004;57(3):563-8.

67. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.

68. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1336-44.

69. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.

70. Collaborators MCT, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425-9.

71. Meredith JW, Evans G, Kilgo PD, MacKenzie E, Osler T, McGwin G, Cohn S, Esposito T, Gennarelli T, Hawkins M, Lucas C, Mock C, Rotondo M, Rue L, Champion HR. A comparison of the abilities of nine scoring algorithms in predicting mortality. *J Trauma*. 2002;53(4):621-8.

72. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Perel P, Maas AI, Steyerberg EW; International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) Study Group; Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH) Trial Collaborators; Trauma Audit and Research Network (TARN). Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1609-17.

73. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Sepsis Occurrence in Acutelly Ill Patients I. Are Blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutelly Ill Patients study. *Anesthesiology*. 2008;108(1):31-9.

74. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.

75. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67.

76. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165(6):964-71.e1.

77. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U Jr, Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO Jr, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;122(1):29-38.

78. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas F, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK, Auler JOC Jr, Hajjar LA. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2017;45(5):766-73.

79. Vincent JL, Lelubre C. The sicker the patient, the more likely that transfusion will be beneficial. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):4912-4.

80. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Moore L, McIntyre LA, English SW, Rigamonti A, Lacroix J, Fergusson DA. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16(2):R54.

81. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, Lacroix J, Fergusson DA, Desjardins P, Turgeon AF. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2014;3:66.

82. Boutin A, Chasse M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, Griesdale D, Desjardins P, Lacroix J, Fergusson D, Turgeon AF. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2016;30(1):15-24.

83. Griesdale DE, Sekhon MS, Menon DK, Lavinio A, Donnelly J, Robba C, Sekhon IS, Taylor A, Henderson WR, Turgeon AF, Gupta AK. Hemoglobin Area and time index above 90 g/L are associated with improved 6-month functional outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):78-84.

84. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, Cole S, McClelland DB. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):100-9.

85. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13(3):R89.

86. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, Epo Severe TBI Trial Investigators, Baldwin A, Rivera Lara L, Saucedo-Crespo H, Ahmed O, Sadasivan S, Ponce L, Cruz-Navarro J, Shahin H, Aisiku IP, Doshi P, Valadka A, Neipert L, Waguspack JM, Rubin ML, Benoit JS, Swank P. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):36-47.

87. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, Le Roux PD. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1104-8.

88. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1074-8.

89. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339(1):5-11.

90. Al-Dorzi HM, Al-Humaid W, Tamim HM, Haddad S, Aljabbary A, Arifi A, et al. Anemia and blood transfusion in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care Res Pract.* 2015; 2015:672639.

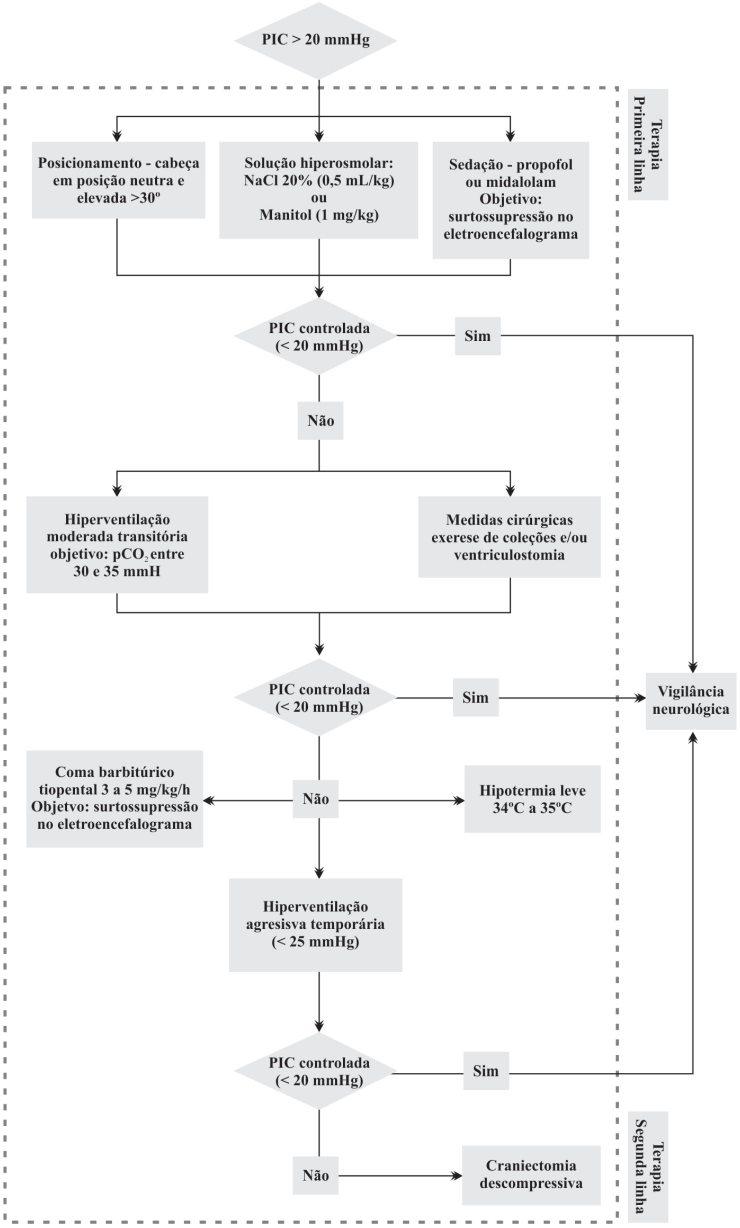
91. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hebert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine; Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.

APÊNDICES

Apêndice A - Protocolo Institucional de atendimento ao paciente com TCE e HIC (adaptado)

TCE Medidas Gerais

-Manter pressão de perfusão cerebral entre 50-70mmHg (comPIC)
-Correção da hipoxemia, normocapnia, evitar PEEP elevada
-Controle natremia –desejável 145-150mEq/L
-Controle glicemia – desejável 100-180g/dL, se necessário insulinoterapia
-Normotermia
-Anticonvulsivante profilático no TCE grave
-Evitar corticoides
-Profilaxia TEV e úlcera de estresse
-Evitar CVC cervical
-Posicionamento: Cabeceira elevada 30°e posição neutra
-Nutrição enteral precoce
-Analgesia



Fonte: Azevedo *et al.*.[56]

Apêndice B - Publicação do Estudo

PubMed | gobatto aln 2019

Format: Abstract

Full text links

Read free full text at BMC | PMC FREE Full text

See 1 citation in 2019 by Gobatto Aln:

Crit Care. 2019 Mar 12;23(1):89. doi: 10.1186/s13054-018-2273-9.

Transfusion requirements after head trauma: a randomized feasibility controlled trial.

Gobatto ALN[1,2,3], Link MA[3], Solla DJ[4], Bassi E[5,6], Tierno PF[5], Paiva W[4], Taccone FS[7], Malbouisson LM[8,9].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Anemia is frequent among patients with traumatic brain injury (TBI) and is associated with an increased risk of poor outcome. The optimal hemoglobin concentration to trigger red blood cell (RBC) transfusion in patients with TBI is not clearly defined.

METHODS: All eligible consecutive adult patients admitted to the intensive care unit (ICU) with moderate or severe TBI were randomized to a "restrictive" (hemoglobin transfusion threshold of 7 g/dL), or a "liberal" (threshold 9 g/dL) transfusion strategy. The transfusion strategy was continued for up to 14 days or until ICU discharge. The primary outcome was the mean difference in hemoglobin between groups. Secondary outcomes included transfusion requirements, intracranial pressure management, cerebral hemodynamics, length of stay, mortality and 6-month neurological outcome.

RESULTS: A total of 44 patients were randomized, 21 patients to the liberal group and 23 to the restrictive group. There were no baseline differences between the groups. The mean hemoglobin concentrations during the 14-day period were 8.4 ± 1.0 and 9.3 ± 1.3 ($p < 0.01$) in the restrictive and liberal groups, respectively. Fewer RBC units were administered in the restrictive than in the liberal group (35 vs. 66, $p = 0.02$). There was negative correlation ($r = -0.265$, $p < 0.01$) between hemoglobin concentration and middle cerebral artery flow velocity as evaluated by transcranial Doppler ultrasound and the incidence of post-traumatic vasospasm was significantly lower in the liberal strategy group (4/21, 3% vs. 15/23, 65%; $p < 0.01$). Hospital mortality was higher in the restrictive than in the liberal group (7/23 vs. 1/21; $p = 0.048$) and the liberal group tended to have a better neurological status at 6 months ($p = 0.06$).

CONCLUSIONS: The trial reached feasibility criteria. The restrictive group had lower hemoglobin concentrations and received fewer RBC transfusions. Hospital mortality was lower and neurological status at 6 months favored the liberal group.

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov, NCT02203292 . Registered on 29 July 2014.

KEYWORDS: Anemia; Transfusion; Traumatic brain injury

PMID: 30871608 PMCID: PMC6419414 DOI: 10.1186/s13054-018-2273-9

Free PMC Article

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gobatto+aln+2019

Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871608