

# onova Inglaterra Diário *de* medicamento

estabelecido em 1812

22 de setembro de 2016

vol. 375 não. 12

## Ensaio de craniectomia descompressiva para trauma intracraniano Hipertensão

PJ Hutchinson, AG Kolias, IS Timofeev, EA Corteen, M. Czosnyka, J. Timothy, I. Anderson, DO Bulters, A. Belli, CA Eynon, J. Wadley, AD Mendelow, PM Mitchell, MH Wilson, G. Critchley, J. Sahuquillo, A. Unterberg, F. Servadei, GM Teasdale, JD Pickard, DK Menon, GD Murray e PJ Kirkpatrick,

para os colaboradores do ensaio RESCUEicp\*

### abstrato

#### FUNDO

O efeito da craniectomia descompressiva nos resultados clínicos em pacientes com hipertensão intracraniana traumática refratária permanece obscuro.

#### MÉTODOS

De 2004 a 2014, distribuímos aleatoriamente 408 pacientes, de 10 a 65 anos de idade, com lesão cerebral traumática e pressão intracraniana elevada refratária (> 25 mm Hg) para serem submetidos à craniectomia descompressiva ou receber cuidados médicos contínuos. O desfecho primário foi a classificação na Escala Estendida de Resultados de Glasgow (GOS-E) (uma escala de 8 pontos, variando de morte a “boa recuperação superior” [sem problemas relacionados a lesões]) aos 6 meses. A medida do desfecho primário foi analisada com método ordinal baseado no modelo de probabilidades proporcionais. Se o modelo fosse rejeitado, isso indicaria uma diferença significativa na distribuição do GOS-E, e os resultados seriam relatados de forma descritiva.

#### RESULTADOS

A distribuição do GOS-E diferiu entre os dois grupos ( $P < 0,001$ ). A suposição de probabilidades proporcionais foi rejeitada e, portanto, os resultados são relatados de forma descritiva. Aos 6 meses, as distribuições do GOS-E foram as seguintes: óbito, 26,9% entre 201 pacientes do grupo cirúrgico versus 48,9% entre 188 pacientes do grupo médico; estado vegetativo, 8,5% versus 2,1%; incapacidade grave inferior (dependente de terceiros para cuidados), 21,9% versus 14,4%; incapacidade grave superior (independente em casa), 15,4% versus 8,0%; incapacidade moderada, 23,4% versus 19,7%; e boa recuperação, 4,0% versus 6,9%. Aos 12 meses, as distribuições do GOS-E foram as seguintes: morte, 30,4% entre 194 pacientes cirúrgicos versus 52,0% entre 179 pacientes médicos; estado vegetativo, 6,2% versus 1,7%; incapacidade grave menor, 18,0% versus 14,0%; incapacidade grave superior, 13,4% versus 3,9%; incapacidade moderada, 22,2% versus 20,1%; e boa recuperação, 9,8% versus 8,4%. Os pacientes cirúrgicos tiveram menos horas do que os pacientes médicos com pressão intracraniana acima de 25 mm Hg após a randomização (mediana, 5,0 vs. 17,0 horas;  $P < 0,001$ ), mas tiveram uma taxa maior de eventos adversos (16,3% vs. 9,2%,  $P = 0,03$ ).

#### CONCLUSÕES

Aos 6 meses, a craniectomia descompressiva em pacientes com traumatismo cranioencefálico e hipertensão intracraniana refratária resultou em mortalidade mais baixa e taxas mais altas de estado vegetativo, incapacidade grave mais baixa e incapacidade grave superior do que os cuidados médicos. As taxas de incapacidade moderada e boa recuperação foram semelhantes nos dois grupos. (Financiado pelo Medical Research Council e outros; número RESCUEicp Current Controlled Trials, ISRCTN66202560.)

Os nomes completos dos autores, títulos acadêmicos e afiliações estão listados no Apêndice. Envie solicitações de reimpressão ao Dr. Hutchinson na Divisão de Neurocirurgia, Box 167, Universidade de Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0QQ, Reino Unido, ou em [pjah2@cam.ac.uk](mailto:pjah2@cam.ac.uk).

\* Uma lista completa de investigadores no ensaio de Avaliação Randomizada de Cirurgia com Craniectomia para Elevação Incontrolável de Pressão Intracraniana (RESCUEicp) é fornecida no Apêndice Suplementar, disponível em [NEJM.org](http://NEJM.org).

Este artigo foi publicado em 7 de setembro de 2016, em [NEJM.org](http://NEJM.org).

**N Engl J Med** 2016;375:1119-30.

DOI: 10.1056/NEJMoa1605215

Copyright © 2016 Sociedade Médica de Massachusetts.

**A** após lesão cerebral traumática (TCE), a pressão intracraniana pode ser elevada devido a um efeito de massa de hematomas intracranianos, contusões, edema cerebral difuso ou hidrocefalia.<sup>1</sup> A hipertensão intracraniana pode levar à isquemia cerebral pela redução da pressão de perfusão cerebral.<sup>2</sup> A hipertensão intracraniana após TCE está associada a um risco aumentado de morte na maioria dos estudos.<sup>3,4</sup> A monitorização da pressão intracraniana e a administração de intervenções para diminuir a pressão intracraniana são rotineiramente utilizadas em pacientes com TCE, apesar da falta de evidência de nível 1.<sup>5</sup>



Uma tomada rápida é disponível em  
**NEJM.org**

A craniectomia descompressiva é uma cirurgia que também aprovou o ensaio. procedimento em que uma grande parte do crânio é removido e a dura-máter subjacente é aberta.<sup>6</sup> A craniectomia descompressiva primária refere-se a deixar um grande retalho ósseo para fora após a evacuação de um hematoma intracraniano na fase inicial após um TCE.<sup>7,8</sup> A reconstrução craniana é realizada algumas semanas a meses depois com osso autólogo (o retalho ósseo removido é armazenado na parede abdominal do paciente ou em um freezer) ou um implante (titânio ou outro material sintético). Uma craniectomia descompressiva secundária é usada como parte de protocolos terapêuticos escalonados que são frequentemente usados em unidades de terapia intensiva (UTIs), a fim de controlar o aumento da pressão intracraniana e garantir uma pressão de perfusão cerebral adequada após o TCE.<sup>7,8</sup> Por exemplo, no ensaio Craniectomia Descompressiva (DECRA),<sup>9</sup> pacientes que tiveram pressão intracraniana superior a 20 mm Hg por mais de 15 minutos (contínua ou intermitentemente) dentro de um período de 1 hora, apesar de intervenções otimizadas de primeiro nível, foram aleatoriamente designados para craniectomia descompressiva bifrontal precoce e tratamento padrão ou para tratamento padrão cuidado sozinho. Os autores descobriram que a craniectomia descompressiva estava associada a resultados mais desfavoráveis do que apenas o tratamento padrão. Alternativamente, a craniectomia pode ser realizada como intervenção de último nível quando a pressão intracraniana permanece elevada apesar de todas as outras medidas.<sup>10,11</sup>

Realizamos o ensaio Randomized Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intracranial Pressure (RESCUEicp) para avaliar a eficácia da craniectomia como intervenção de última linha em pacientes com TCE e hipertensão intracraniana refratária.

## Métodos

### Design e supervisão do teste

Neste estudo internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, de superioridade e randomizado, comparamos a craniectomia descompressiva secundária de última camada com o tratamento médico continuado para hipertensão intracraniana refratária após TCE. A aprovação ética no Reino Unido foi obtida em 2003 do comitê de ética em pesquisa de Cambridgeshire 4 (anteriormente conhecido como comitê de ética em pesquisa multicêntrico do Leste); comitês de ética em todas as outras instituições participantes

Como o estudo incluiu pacientes com TCE grave, o consentimento informado por escrito foi obtido do parente mais próximo ou de uma pessoa designada para dar consentimento na admissão do paciente. Um comitê diretor independente e um comitê independente de monitoramento de dados e ética revisaram o ensaio regularmente para avaliar a conduta, o progresso e a segurança.

O protocolo do ensaio, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org, foi elaborado de forma colaborativa pelas Divisões de Neurocirurgia e Anestesia da Universidade de Cambridge, médicos colaboradores e o European Brain Injury Consortium. Detalhes completos do protocolo foram publicados anteriormente.<sup>11</sup> Os investigadores atestam a integridade e precisão dos dados e das análises e a fidelidade deste relatório ao protocolo do ensaio e ao plano de análise estatística.

### Participantes e locais de teste

Para serem randomizados no estudo, os pacientes deveriam ter entre 10 e 65 anos de idade, ter um TCE com tomografia computadorizada (TC) anormal do cérebro, ter um monitor de pressão intracraniana já instalado e ter pressão intracraniana elevada (> 25 mm Hg por 1 a 12 horas, apesar das medidas dos estágios 1 e 2, conforme definido abaixo e na Fig. 1). Pacientes submetidos a operação imediata para evacuação de hematoma intracraniano poderiam ser incluídos, desde que a operação não fosse uma craniectomia (ou seja, o retalho ósseo fosse substituído ao final do procedimento). Pacientes com pupilas fixas e dilatadas bilaterais, diátese hemorrágica ou

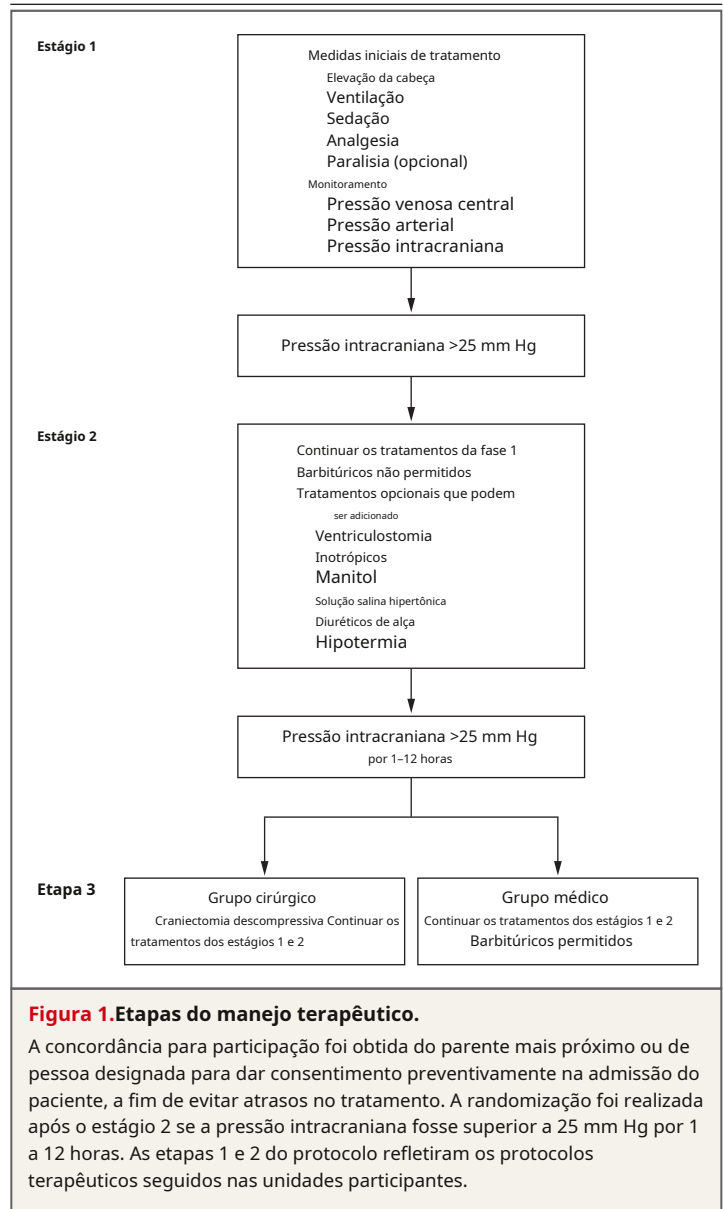
júri que foi considerado insustentável foram excluídos. Os locais de ensaio foram hospitais que prestam cuidados neurocientíficos agudos para pacientes com TCE grave e que oferecem serviços neurocirúrgicos 24 horas por dia (ver Apêndice Suplementar, disponível em NEJM.org).

### Intervenções e Randomização

Os pacientes foram tratados em UTIs de acordo com um protocolo que visava manter uma pressão intracraniana de 25 mm Hg ou menos, aplicando os tratamentos de maneira gradual (fig. 1). A etapa inicial (estágio 1) incluiu sedação, analgesia e elevação da cabeça; a paralisia neuromuscular era opcional. Outros alvos incluíam pressão de perfusão cerebral (a diferença entre a pressão arterial média e a pressão intracraniana) superior a 60 mm Hg, normotermia, normoglicemia, hipocapnia leve (pressão parcial de dióxido de carbono arterial [PaCO<sub>2</sub>], 4,5 a 5,0 kPa [34 a 38 mm Hg]) e oxigenação adequada (saturação de oxigênio, >97%). Se a pressão intracraniana não fosse controlada, as opções do estágio 2 incluíam ventriculostomia (se um dreno ventricular externo ainda não tivesse sido inserido para monitoramento da pressão intracraniana),

Se a pressão intracraniana permanecesse acima de 25 mm Hg por 1 a 12 horas, apesar dessas medidas, então, no estágio 3 do protocolo, os pacientes eram aleatoriamente designados para serem submetidos à craniectomia descompressiva com terapia médica ou para receber terapia médica continuada com a opção de adicionar barbitúricos ao tratamento. reduzir a pressão intracraniana. Os pacientes foram submetidos à randomização, na proporção de 1:1, com utilização de blocos permutados de tamanhos aleatórios e com estratificação de acordo com o local do ensaio. Para garantir a ocultação, os tamanhos dos blocos não foram divulgados. Os participantes foram submetidos à randomização com o uso de um serviço central de randomização por telefone. A ocultação das atribuições dos grupos de estudo foi garantida, pois o serviço não divulgou o código de randomização até o paciente atingir o estágio 3 do protocolo.

O tratamento cirúrgico foi realizado em grandes unidades



craniectomia frontotemporoparietal lateral (hemicraniectomia), que foi recomendada para pacientes com inchaço hemisférico unilateral, ou craniectomia bifrontal, que foi recomendada para pacientes com inchaço cerebral difuso que afetou ambos os hemisférios em estudos de imagem. O tipo exato de craniectomia ficou a critério dos cirurgiões. Detalhes da técnica cirúrgica recomendada são fornecidos no protocolo. Além disso, foi recomendado que

a cirurgia deve ser realizada no máximo 4 a 6 horas após a randomização.

Os pacientes que foram designados para receber apenas tratamento médico poderiam ser submetidos a uma craniectomia descompressiva posteriormente, caso sua condição piorasse ainda mais, a critério dos médicos responsáveis pelo tratamento. Da mesma forma, os pacientes que foram submetidos à craniectomia descompressiva poderiam receber infusão de barbitúricos em caso de deterioração adicional de sua condição.

## Resultados

A medida do desfecho primário foi avaliada com o uso da Escala Estendida de Glasgow (GOS-E) 6 meses após a randomização.<sup>12</sup> O GOS-E é uma escala de resultados globais que avalia a independência funcional, o trabalho, as atividades sociais e de lazer e as relações pessoais. Suas oito categorias de resultados são as seguintes: morte, estado vegetativo (incapaz de obedecer a comandos), incapacidade grave inferior (dependente de outros para cuidados), incapacidade grave superior (independente em casa), incapacidade moderada inferior (independente em casa e fora de casa), mas com alguma deficiência física ou mental), incapacidade moderada superior (independente em casa e fora de casa, mas com alguma deficiência física ou mental, com menos perturbações do que incapacidade moderada inferior), boa recuperação inferior (capaz de retomar as atividades normais com alguma lesão), problemas relacionados) e boa recuperação superior (sem problemas). Os detalhes são fornecidos no Apêndice Suplementar.

No Reino Unido, o escritório do ensaio em Cambridge enviou os questionários GOS-E aos participantes sobreviventes. Se nenhuma resposta fosse recebida, um membro da equipe do estudo entraria em contato com o paciente ou cuidador por telefone para preencher o questionário. Nas unidades internacionais, a equipe local era responsável pelos processos acima. Dois investigadores da equipa de ensaio, que desconheciam as atribuições do grupo de ensaio, julgaram centralmente os resultados com base nos questionários GOS-E, independentemente um do outro, de acordo com uma abordagem padronizada.<sup>13</sup> As divergências foram resolvidas por consenso entre eles ou com a consulta de um terceiro investigador da equipe de ensaio que também desconhecia as atribuições do grupo de ensaio.

Os desfechos secundários foram os seguintes: resultados do GOS-E 12 e 24 meses após a randomização; mortalidade aos 6, 12 e 24 meses após a randomização; qualidade de vida aos 6, 12 e

24 meses após a randomização; Pontuação da Escala de Coma de Glasgow (ECG) na alta do hospital de neurociências; avaliação do controle da pressão intracraniana; tempo na UTI; tempo de alta do hospital de neurociências; e avaliação económica. A qualidade de vida foi avaliada com o Short-Form Health Survey de 36 itens em adultos e o Short-Form Health Survey de 10 itens em crianças. A avaliação do controle da pressão intracraniana incluiu a pressão intracraniana média no período após a randomização, o número de horas com a pressão intracraniana acima de 25 mm Hg no período após a randomização, o índice de hipertensão intracraniana 20 (o número de medidas de pressão intracraniana de hora em hora de >20 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100), o índice de hipertensão intracraniana 25 (o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora de > 25 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100) e o índice de hipoperfusão cerebral (o número de medidas de perfusão cerebral no final de hora pressão <60 mm Hg dividida pelo número total de medições, multiplicado por 100). Dados sobre complicações e eventos adversos graves também foram coletados.

## Análise Estatística

Calculamos que uma amostra-alvo de 400 pacientes nos permitiria detectar um efeito do tratamento de 15 pontos percentuais entre os dois grupos (diferença na taxa de resultado favorável de 45% vs. 60%; consulte a definição de resultado favorável mais adiante nesta seção ) com poder de 80% ao nível de significância de 5% (bilateral), permitindo uma perda de acompanhamento de até 15%.<sup>11</sup> A análise foi realizada de acordo com um plano de análise estatística, que foi acordado sem referência aos dados não cegos (ver protocolo).<sup>14</sup>

Os resultados foram relatados na população com intenção de tratar, que foi modificada para excluir pacientes que perderam o acompanhamento ou que retiraram o consentimento. Os dados de resultados faltantes não foram imputados. Conforme pré-especificado no plano de análise estatística, foi realizada uma análise de sensibilidade para a medida do desfecho primário na população por protocolo. A população por protocolo foi definida como os pacientes da população com intenção de tratar que não tiveram uma violação grave do protocolo.

A medida do desfecho primário foi analisada

com um método de análise ordinal baseado no modelo de probabilidades proporcionais.<sup>15</sup> A qualidade do ajuste dos modelos de probabilidades proporcionais não ajustados foi testada com o uso de um teste de razão de verossimilhança. A rejeição do modelo de probabilidades proporcionais ao nível de significância de 5% indicou diferença na distribuição do GOS-E entre os dois grupos randomizados. Nessa situação, a apresentação dos resultados foi pré-especificada para descrever a diferença nos resultados entre os grupos, e os grupos foram comparados formalmente com o uso de um teste qui-quadrado não ordenado. Para a análise primária, as categorias GOS-E de boa recuperação superior e boa recuperação inferior foram agrupadas, uma vez que uma revisão cega da distribuição das classificações GOS-E revelou que havia muito poucos pacientes nestas categorias para serem analisados separadamente.

Em uma análise de sensibilidade pré-especificada, comparamos a proporção de pacientes que tiveram um desfecho de incapacidade grave superior ou melhor na escala GOS-E ("desfecho favorável") entre os grupos randomizados, utilizando um teste qui-quadrado. Convencionalmente, a escala GOS-E é dicotomizada de modo que a incapacidade grave superior é categorizada como sendo um resultado desfavorável, juntamente com o estado vegetativo e a incapacidade grave inferior. Os pacientes que estão na categoria de incapacidade grave superior são em grande parte independentes em suas casas, mas precisam de assistência para viajar ou fazer compras, enquanto os pacientes que estão na categoria de incapacidade grave inferior vivem em instalações supervisionadas (instalações de cuidados) ou, se estiverem em casa, precisa de ajuda na maioria das vezes. Tendo em conta a elevada proporção prevista de maus resultados nesta população experimental, foi acordado a priori pela equipe do estudo e pelo comitê diretor que a categoria superior de incapacidade grave seria incluída na definição de resultado favorável. Uma abordagem semelhante foi seguida em alguns ensaios de craniectomia para infarto da artéria cerebral média, nos quais incapacidade moderadamente grave (pontuação na escala de Rankin modificada, 4 [incapaz de andar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades corporais sem assistência]) foi categorizado como um resultado favorável, embora a maioria dos ensaios de AVC o classifique convencionalmente como desfavorável.<sup>16,17</sup>

Análises exploratórias pré-especificadas examinaram o efeito do ajuste de covariáveis (idade, pontuação motora da GCS, reatividade pupilar e o grau Marshall da última tomografia computadorizada pré-randomização disponível do cérebro) nas análises descritas acima.

O tempo de permanência na UTI foi analisado com o uso de estimativas de Kaplan-Meier e testes de log-rank. O tempo de alta do hospital de neurociências e o escore da ECG na alta do hospital de neurociências não foram analisados porque os dados não foram coletados. Em vez disso, o escore da ECGI no momento da alta da UTI estava disponível e foi analisado com o uso do mesmo método ordinal descrito acima para o GOS-E. Todas as outras análises de dados categóricos foram baseadas em testes de qui-quadrado, e as análises de variáveis contínuas foram baseadas em testes U de Mann-Whitney. As classificações GOS-E aos 24 meses, os dados de qualidade de vida e a avaliação econômica planejada ainda não foram analisados.

## Resultados

### Recrutamento e Características dos Pacientes

O primeiro paciente foi inscrito em janeiro de 2004, e o ensaio foi encerrado para recrutamento em março de 2014, quando o tamanho da amostra pretendido foi alcançado. Um total de 2.008 pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo, e 409 pacientes em 52 centros em 20 países foram submetidos à randomização; destes pacientes, 291 (71,1%) foram recrutados no Reino Unido. Um paciente foi submetido à randomização duas vezes por engano, restando, portanto, 408 pacientes. Desses pacientes, 206 foram designados para o grupo cirúrgico e 202 para o grupo médico (ver Apêndice Suplementar). Cinco pacientes foram excluídos da análise por retirada de consentimento e 5 foram excluídos por falta de consentimento informado válido, restando 202 pacientes no grupo cirúrgico e 196 no grupo médico. Dos 398 pacientes restantes, 389 foram avaliados para o desfecho primário (201 pacientes no grupo cirúrgico e 188 no grupo médico) e 373 foram avaliados em 12 meses (194 no grupo cirúrgico e 179 no grupo médico). As características dos dois grupos foram semelhantes no início do estudo, exceto que menos pacientes no grupo cirúrgico do que no grupo médico tinham histórico de abuso de drogas ou álcool (Tabela 1).

### Intervenções

Números semelhantes de pacientes nos dois grupos receberam tratamentos de estágio 1 e estágio 2 que foram designados como opcionais (Tabela 2). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos

**Tabela 1.**Características dos pacientes na linha de base.\*

Característica	Grupo Cirúrgico (N = 202)	Grupo Médico (N = 196)
Idade - ano	32,3±13,2	34,8±13,7
Sexo masculino — não/total não. (%)	165/202 (81,7)	156/195 (80,0)
Pontuação motora da ECG no primeiro hospital — não/total não. (%)†		
1 ou 2	96/181 (53,0)	85/170 (50,0)
3–6	85/181 (47,0)	85/170 (50,0)
Anormalidade pupilar – não. (%)‡	59 (29,2)	57 (29,1)
Hipotensão – não. (%)§	40 (19,8)	42 (21,4)
Hipoxemia – não. (%)¶	49 (24,3)	52 (26,5)
História de abuso de drogas ou álcool – não. (%)	50 (24,8)	69 (35,2)
Lesão extracraniana – não. (%)	75 (37,1)	83 (42,3)
Classificação das lesões com base na tomografia computadorizada — n°/n° total. (%)		
Lesão difusa	161/198 (81,3)	141/186 (75,8)
Lesão em massa	37/198 (18,7)	45/186 (24,2)

\* Valores mais–menos são médias ±DP. Não houve diferenças significativas entre os grupos nessas características basais, exceto quanto ao histórico de abuso de drogas ou álcool (P = 0,02). Dados de linha de base adicionais são fornecidos nas Tabelas S1, S2 e S4 a S7 no Apêndice Suplementar.

† Uma pontuação motora na Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 1 indica que o paciente não faz movimentos diante de estímulos dolorosos, 2 tem extensão, 3 apresentam flexão anormal, 4 apresentam flexão normal, 5 localizam estímulos dolorosos e 6 obedecem a comandos.

‡ Anormalidade pupilar foi definida como a presença de pupilas não reativas ou anisocoria.

§ Hipotensão foi definida como pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg. ¶A hipoxemia foi definida como uma pressão parcial de oxigênio arterial inferior a 8 kPa (60 mm Hg).

A classificação da lesão foi determinada com base na classificação Marshall da imagem tomográfica pré-randomizada de a cabeça (Tabela S5 do Apêndice Suplementar). Se a imagem pré-randomização da TC da cabeça não estivesse disponível, a classificação foi feita com base na classificação Marshall da TC inicial da cabeça, levando em consideração se uma craniotomia para evacuação de uma lesão de massa havia ocorrido antes da randomização.

na taxa de craniotomias realizadas antes da randomização ou no tipo de hematomas evacuados.

No grupo cirúrgico, 92,6% dos pacientes foram submetidos à craniectomia descompressiva (Tabela 2). O tempo médio desde a randomização até a craniectomia foi de 2,2 horas.

No grupo médico, 87,2% dos pacientes receberam infusão de barbitúrico (Tabela 2). O tempo médio desde a randomização até a infusão de barbitúrico foi de 1,5 horas. A duração média da terapia com barbitúricos foi de 53 horas. A craniectomia descompressiva foi realizada em 37,2% dos pacientes do grupo médico. (Ver Tabelas S3 e S8 no Apêndice Suplementar.)

## Resultados

### Resultado primário

Numa análise de intenção de tratar modificada, a regressão ordinal pré-especificada mostrou evidência de uma diferença na distribuição GOS-E de 6 meses entre os dois grupos ( $\chi^2 = 7,72$ , 1 gl,

P=0,005). No entanto, o teste de adequação rejeitou a suposição de probabilidades proporcionais que fundamenta a análise de regressão ordinal ( $\chi^2 = 22,86$ , 5 gl, P<0,001). Portanto, a razão de chances comum não pôde ser usada para descrever a direção e a magnitude do efeito do tratamento observado com a regressão ordinal. Assim, conforme pré-especificado, as análises restantes tiveram como objetivo descrever a forma como a distribuição das classificações GOS-E diferiu entre os dois grupos randomizados. O teste não ordenado comparando a distribuição das classificações GOS-E nos dois grupos produziu um  $\chi^2$  de 30,69 (7 gl, P<0,001).

Aos 6 meses após a randomização, as distribuições do GOS-E foram as seguintes: óbito, 26,9% entre 201 pacientes do grupo cirúrgico e 48,9% entre 188 pacientes do grupo médico; estado vegetativo, 8,5% versus 2,1%; incapacidade grave inferior (dependente de terceiros para cuidados), 21,9% versus 14,4%; incapacidade grave superior (independente em casa), 15,4% versus 8,0%; incapacidade moderada, 23,4% versus 19,7%; e boa recuperação,



**Mesa 2. Tratamentos e Intervenções.\***

Tratamento ou Intervenção	Grupo Cirúrgico (N = 202)	Grupo Médico (N = 196)
Craniotomia para evacuação de hematoma — não. (%)	26 (12,9)	30 (15,3)
Ventriculostomia – não. (%)	34 (16,8)	43 (21,9)
Paralisia neuromuscular – não. (%)	101 (50,0)	103 (52,6)
Aumento farmacológico da pressão arterial – não. (%)	112 (55,4)	116 (59,2)
Osmoterapia – não. (%)	146 (72,3)	144 (73,5)
Hipotermia terapêutica – não. (%)	47 (23,3)	53 (27,0)
Craniectomia descompressiva – não. (%)†	187 (92,6)	73 (37,2)
Bifrontal – não./total não. (%)	109/173 (63,0)	N / D
Unilateral — não./total não. (%)	64/173 (37,0)	N / D
Barbitúricos – não. (%)‡	19 (9,4)	171 (87,2)

\* Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às intervenções terapêuticas administradas antes da randomização. Craniectomia descompressiva e barbitúricos foram administrados apenas no período após a randomização. NA denota não aplicável.

† Os motivos para a não realização da craniectomia descompressiva foram maior deterioração do paciente, controle da intrapressão craniana durante a espera pela cirurgia, coagulopatia não corrigida e epistaxe maciça no posicionamento do paciente. O tipo de craniectomia descompressiva era desconhecido em 14 pacientes do grupo cirúrgico. Informações sobre craniectomia descompressiva foram coletadas apenas no grupo cirúrgico.

‡ A duração mediana da terapia com barbitúricos no grupo médico foi de 53 horas (intervalo interquartil, 24,5 a 115). Dados sobre a duração da terapia estavam disponíveis para 122 pacientes.

4,0% versus 6,9% (Tabela 3 e Figura 2). Em uma análise de sensibilidade pré-especificada, resultados favoráveis (pré-especificados como incapacidade grave superior ou melhor no GOS-E) ocorreram em 42,8% dos pacientes no grupo cirúrgico e em 34,6% daqueles no grupo médico ( $P = 0,12$ ) (Fig. S1 no Apêndice Suplementar). Utilizando as diferenças absolutas apresentadas na Tabela 3, estimamos que para cada 100 pacientes tratados com intenção cirúrgica em vez de médica, houve mais 22 sobreviventes; desses 22 pacientes, 6 estavam em estado vegetativo (27%), 8 foram categorizados como tendo incapacidade grave inferior (36%) e 8 foram categorizados como tendo incapacidade grave superior ou melhor (36%).

#### Resultados Secundários

Aos 12 meses após a randomização, as distribuições do GOS-E foram as seguintes: óbito, 30,4% entre 194 pacientes no grupo cirúrgico versus 52,0% entre 179 pacientes no grupo médico; estado vegetativo, 6,2% versus 1,7%; incapacidade grave menor, 18,0% versus 14,0%; incapacidade grave superior, 13,4% versus 3,9%; incapacidade moderada, 22,2% versus 20,1%; e boa recuperação, 9,8% versus 8,4% (Tabela 3 e Figura 2). Numa análise de sensibilidade pré-especificada, resultados favoráveis (incapacidade grave superior ou melhor) ocorreram em 45,4%

dos pacientes do grupo cirúrgico, em comparação com 32,4% dos pacientes do grupo médico ( $P = 0,01$ ). Utilizando as diferenças absolutas apresentadas na Tabela 3, estimamos que para cada 100 pacientes tratados com intenção cirúrgica em vez de médica, houve mais 22 sobreviventes; desses 22 pacientes, 5 estavam em estado vegetativo (23%), 4 foram categorizados como tendo incapacidade grave inferior (18%) e 13 foram categorizados como tendo incapacidade grave superior ou melhor (59%). O ajuste das classificações GOS-E aos 6 meses e aos 12 meses para as covariáveis pré-especificadas não alterou os resultados. (Os detalhes são fornecidos na Fig. S2 e nas Tabelas S12 e S16 no Apêndice Suplementar.)

Semelhante aos resultados do GOS-E aos 6 meses, o teste de qualidade do ajuste rejeitou a suposição de probabilidades proporcionais nas análises das pontuações do GCS ( $\chi^2=10,79$ , 3gl,  $P=0,01$ ); os resultados descritivos são mostrados na Tabela 3. O controle da pressão intracraniana foi melhor no grupo cirúrgico do que no grupo médico, como mostram as diferenças significativas nas cinco medidas pré-especificadas relevantes (Tabela 3). Não houve diferença entre os grupos nos valores medianos do tempo até a alta (incluindo óbito) na UTI. Uma análise do tempo de permanência até o evento, com acompanhamento

**Tabela 3. Análise de Resultados Primários e Secundários.\***

Variável	Grupo Cirúrgico (N = 202)	Grupo Médico (N = 196)	Diferença Absoluta (IC 95%)† <i>pontos percentuais</i>	Valor P
Resultado GOS-E — n°/n° total. (%)‡				<0,001
Aos 6 meses				
Morte	54/201 (26,9)	92/188 (48,9)	– 22,1 (–31,5 a –12,7)	
Estado vegetativo	17/201 (8,5)	4/188 (2,1)	6,3 (2,0 a 10,7)	
Incapacidade grave inferior	44/201 (21,9)	27/188 (14,4)	7,5 (–0,1 a 15,1)	
Incapacidade grave superior	31/201 (15,4)	15/188 (8,0)	7,4 (1,1 a 13,8)	
Incapacidade moderada inferior	20/201 (10,0)	19/188 (10,1)	– 0,1 (–6,1 a 5,8)	
Incapacidade moderada superior	27/201 (13,4)	18/188 (9,6)	3,9 (–2,5 a 10,2)	
Menor boa recuperação	5/201 (2,5)	6/188 (3,2)	– 0,7 (–4,0 a 2,6)	
Boa recuperação superior	3/201 (1,5)	7/188 (3,7)	– 2,2 (–5,4 a 1,0)	
Aos 12 meses				
Morte	59/194 (30,4)	93/179 (52,0)	– 21,5 (–31,3 a –11,8)	
Estado vegetativo	12/194 (6,2)	3/179 (1,7)	4,5 (0,6 a 8,4)	
Incapacidade grave inferior	35/194 (18,0)	25/179 (14,0)	4,1 (–3,3 a 11,5)	
Incapacidade grave superior	26/194 (13,4)	7/179 (3,9)	9,5 (3,9 a 15,1)	
Incapacidade moderada inferior	20/194 (10,3)	14/179 (7,8)	2,5 (–3,3 a 8,3)	
Incapacidade moderada superior	23/194 (11,9)	22/179 (12,3)	– 0,4 (–7,1 a 6,2)	
Menor boa recuperação	14/194 (7,2)	7/179 (3,9)	3,3 (–1,3 a 7,9)	
Boa recuperação superior	5/194 (2,6)	8/179 (4,5)	– 1,9 (–5,7 a 1,9)	
Pontuação da ECG ou óbito na alta da UTI — n.º/n.º total. (%)§				<0,001
Morte	42/185 (22,7)	83/171 (48,5)	– 25,8 (–35,5 a –16,2)	
Pontuação GCS				
3–5	13/185 (7,0)	11/171 (6,4)	0,6 (–4,6 a 5,8)	
6–8	22/185 (11,9)	10/171 (5,8)	6,0 (0,2 a 11,9)	
9–12	67/185 (36,2)	37/171 (21,6)	14,6 (5,3 a 23,9)	
13–15	41/185 (22,2)	30/171 (17,5)	4,6 (–3,6 a 12,9)	
Controle da pressão intracraniana¶				
Pressão intracraniana média mediana após randomização (IQR) — mm Hg	14,5 (1,7–18,0)	17,1 (4,2–21,8)	– 3,0 (–4,1 a –1,8)	<0,001
Duração mediana da pressão intracraniana >25 mm Hg após randomização (IQR) — h	5,0 (0,0–17,0)	17,0 (5,0–35,0)	– 8,0 (–12,0 a –5,0)	<0,001
Índice mediano de hipertensão intracraniana 20 (IQR)	18,1 (9,9–36,7)	31,4 (18,2–54,2)	– 10,4 (–14,5 a –6,7)	<0,001
Índice mediano de hipertensão intracraniana 25 (IQR)	6,6 (3,1–13,6)	11,8 (5,6–27,8)	– 4,2 (–6,2 a –2,5)	<0,001
Índice mediano de hipoperfusão cerebral 60 (IQR)	6,8 (3,1–16,6)	11,1 (4,4–24,8)	– 2,8 (–4,9 a –1,0)	0,002

\*UTI denota unidade de terapia intensiva e intervalo interquartil do IQR.

† As diferenças absolutas entre os valores percentuais são pontos percentuais e podem não somar exatamente devido a arredondamentos. Para valores medianos, os grupos de tratamento foram comparados com o uso do teste U de Mann-Whitney e o intervalo de confiança correspondente. A diferença estimada entre os valores medianos não é simplesmente a diferença observada entre os valores medianos.

‡ Os valores de p para as comparações dos resultados da Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E) foram calculados por meio de testes de qui-quadrado não ordenado.

As oito categorias de resultados no GOS-E são morte, estado vegetativo (incapaz de obedecer a comandos), incapacidade grave inferior (dependente de outros para cuidados), incapacidade grave superior (independente em casa), incapacidade moderada inferior (independente em casa e fora de casa, mas com alguma deficiência física ou mental), incapacidade moderada superior (independente em casa e fora de casa, mas com alguma deficiência física ou mental, com menos perturbações do que incapacidade moderada inferior), boa recuperação inferior (capaz de retomar as atividades normais com alguma problemas relacionados com lesões) e boa recuperação superior (sem problemas). Consulte o Apêndice Suplementar para descrições adicionais das categorias de resultados.

§ A ECGI foi utilizada para avaliar comprometimento do nível de consciência. As pontuações variam de 3 a 15, com pontuações mais baixas indicando maior imparidade. O valor P foi calculado por meio do teste qui-quadrado não ordenado.

¶ A pressão intracraniana média após a randomização e a duração da pressão intracraniana de mais de 25 mm Hg após a randomização podem ser calculado para 165 pacientes do grupo cirúrgico e para 160 do grupo médico. Os três índices puderam ser calculados para 192 pacientes do grupo cirúrgico e para 183 do grupo médico. O índice de hipertensão intracraniana 20 é o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora de mais de 20 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100. O índice de hipertensão intracraniana 25 é o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora de mais de 25 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100. O índice de hipoperfusão cerebral 60 é o número de medições de hora em hora da pressão de perfusão cerebral inferior a 60 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100.



dados censurados no momento da morte para pacientes que morreram na UTI mostraram que o tempo médio de alta entre os sobreviventes foi de 15,0 dias no grupo cirúrgico, em comparação com 20,8 dias no grupo médico ( $P = 0,01$ ). Eventos adversos foram relatados em 16,3% dos pacientes do grupo cirúrgico, em comparação com 9,2% daqueles no grupo médico ( $P = 0,03$ ). (Os detalhes são fornecidos nas Tabelas S9, S10, S17 e S18 no Apêndice Suplementar.)

Quatro pacientes tiveram violação grave do protocolo (pressão intracraniana não monitorada antes da randomização em um paciente do grupo cirúrgico, idade fora do ponto de corte superior em dois [um paciente em cada grupo] e diátese hemorrágica não corrigida em um do grupo cirúrgico) e não foram incluídos na população por protocolo. A análise por protocolo dos resultados do GOS-E aos 6 meses não alterou os resultados observados na análise de intenção de tratar modificada. Uma análise de sensibilidade post hoc do pior cenário para mortalidade aos 6 meses não alterou os resultados. Numa análise de sensibilidade adicional, os resultados foram explorados para seis subgrupos a priori. (Ver Tabelas S13, S14 e S15 no Apêndice Suplementar.)

## Discussão

Neste estudo envolvendo pacientes com hipertensão intracraniana sustentada e refratária após TCE, as distribuições do GOS-E aos 6 meses foram as seguintes: morte, 26,9% no grupo cirúrgico e 48,9% no grupo médico; estado vegetativo, 8,5% versus 2,1%; incapacidade grave inferior (dependente de terceiros para cuidados), 21,9% versus 14,4%; incapacidade grave superior (independente em casa), 15,4% versus 8,0%; incapacidade moderada, 23,4% versus 19,7%; e boa recuperação 4,0% versus 6,9%. A taxa de resultado de incapacidade grave superior ou melhor foi de 42,8% no grupo cirúrgico versus 34,6% no grupo médico.

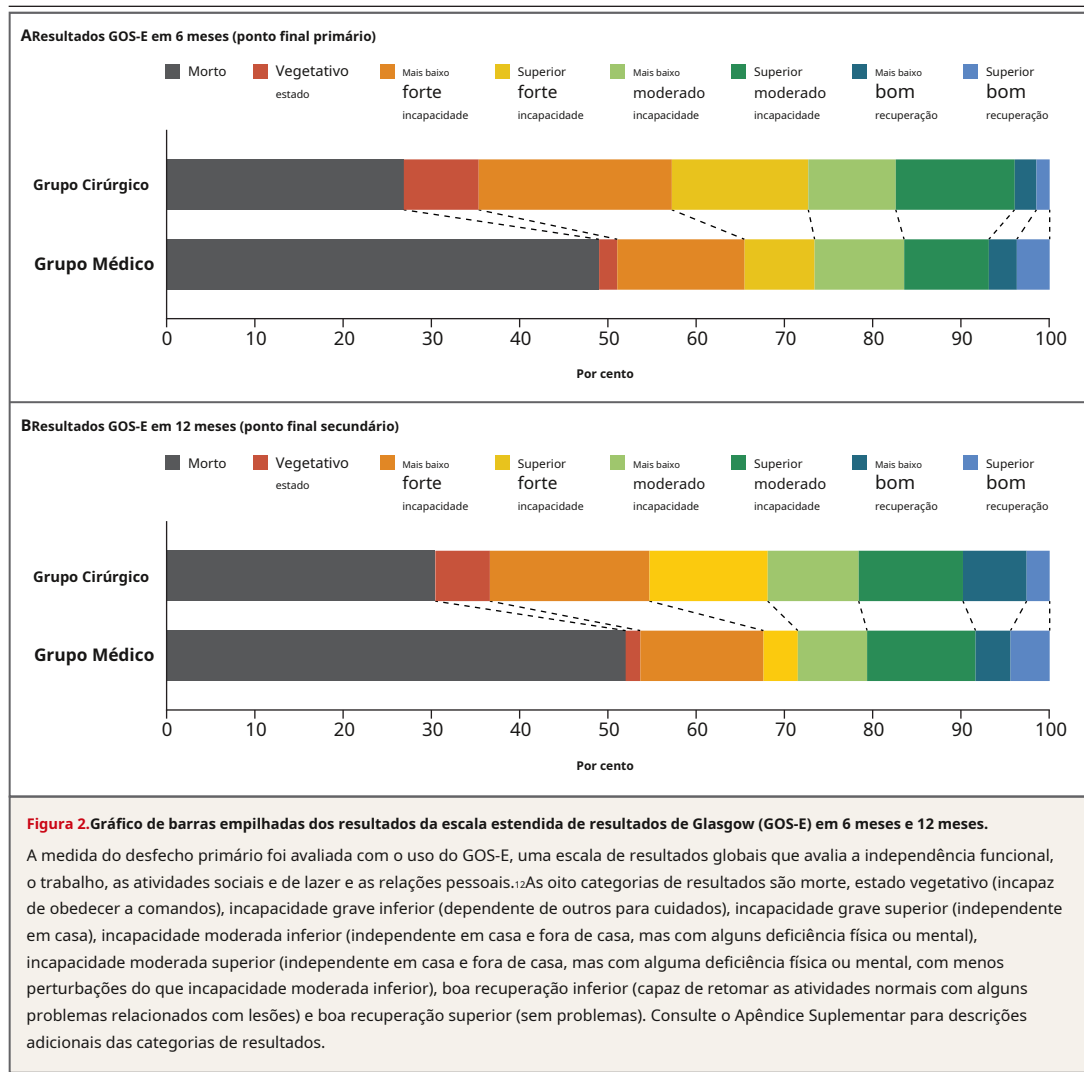
O protocolo de tratamento do ensaio foi organizado em três etapas hierárquicas, com intensidade de tratamento aumentando a cada etapa. Todas as intervenções do estágio 2, paralisia neuromuscular (estágio 1) e infusão de barbitúrico após randomização no grupo médico foram designadas como opcionais tendo em vista a falta de evidência de nível 1 sobre sua eficácia no momento do início do estudo e durante a condução do estudo. Esta decisão estava de acordo com a natureza pragmática do julgamento. O protocolo de tratamento neste estudo foi

também semelhante ao protocolo de tratamento utilizado em um estudo de hipotermia para hipertensão intracraniana após TCE.<sup>18</sup> Os números de pacientes que receberam as intervenções opcionais de estágio 1 e estágio 2 foram semelhantes nos dois grupos, achado que sugere que intervenções concomitantes não foram responsáveis pelo resultado observado.

Em contraste com o presente ensaio, o ensaio DECRA<sup>9</sup> mostraram que os pacientes submetidos à craniectomia tiveram piores classificações no GOS-E aos 6 meses do que aqueles que receberam tratamento padrão ( $P = 0,03$ ), embora as taxas de morte tenham sido semelhantes aos 6 meses (19% e 18%, respectivamente). O estudo DECRA teve como objetivo avaliar a eficácia da craniectomia precoce – oferecida como tratamento de estágio 2 dentro de 72 horas após a lesão – para hipertensão intracraniana moderada (pressão intracraniana,  $>20$  mm Hg por 15 minutos dentro de um período de 1 hora [contínua ou cumulativa]) em pacientes com TCE difuso.<sup>9</sup> O ensaio RESCUEicp teve como objetivo avaliar a eficácia da craniectomia descompressiva oferecida como tratamento de última linha.<sup>11</sup> Além disso, os pacientes com hematoma intracraniano (evacuados ou não evacuados) foram excluídos do estudo DECRA, embora representassem quase 20% dos pacientes no estudo RESCUEicp. Além disso, a craniectomia descompressiva unilateral (hemicraniectomia) não foi permitida pelo protocolo do estudo DECRA, embora fosse uma opção no protocolo do estudo RESCUEicp.

Nosso estudo fornece evidências quantitativas para informar o debate em torno das preocupações históricas de que a craniectomia descompressiva simplesmente aumenta o número de pacientes que sobrevivem em estado vegetativo.<sup>8</sup> A vantagem de sobrevivência da craniectomia descompressiva neste estudo foi traduzida tanto para a vida dependente quanto para a vida independente. Os médicos e os familiares precisarão estar cientes desta questão ao tomar decisões sobre as opções de tratamento. O melhor controle da pressão intracraniana com a cirurgia pode ter sido responsável pela mortalidade inferior à observada com o tratamento médico, mas nosso estudo não testou essa hipótese.<sup>4</sup>

Algumas limitações do presente ensaio devem ser observadas. Primeiro, as equipes clínicas que cuidavam dos pacientes estavam cientes das atribuições dos grupos de ensaio. Contudo, a adjudicação dos resultados com base nos questionários GOS-E foi feita no centro de coordenação por pessoal que desconhecia as atribuições do grupo. Em segundo lugar, uma proporção relativamente grande de pacientes no grupo médico foi submetida a cirurgia craniana descompressiva.



ectomia; esta situação pode ter diluído o efeito do tratamento observado. Terceiro, 10 pacientes foram excluídos de todas as análises devido à retirada do consentimento ou à falta de consentimento válido, e mais 7 pacientes do grupo médico foram perdidos no acompanhamento primário. Quarto, dados de longo prazo sobre reconstrução craniana – um procedimento que geralmente é necessário algumas semanas a meses após a craniectomia descompressiva – não foram obtidos sistematicamente devido à natureza pragmática do estudo. Este importante aspecto do tratamento precisa ser explorado em estudos futuros. Finalmente, o presente estudo não examinou a eficácia da craniectomia descompressiva primária, que é realizada com mais frequência do que a craniectomia descompressiva secundária.<sup>19,20</sup>

Concluindo, aos 6 meses, a descompressão

a craniectomia para hipertensão intracraniana grave e refratária após TCE resultou em mortalidade 22 pontos percentuais menor do que com tratamento médico. A cirurgia também foi associada a taxas mais altas de estado vegetativo, incapacidade grave inferior e incapacidade grave superior do que o tratamento médico. As taxas de incapacidade moderada e boa recuperação com cirurgia foram semelhantes às do tratamento médico.

Apoiado pelo Medical Research Council (MRC) e gerido pelo National Institute for Health Research (NIHR) em nome da parceria MRC-NIHR (concessão nº 09/800/16), e pelo NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, o Fundação da Academia de Ciências Médicas e Saúde (bolsa sênior, para o Dr. Hutchinson) e Evelyn Trust. Hutchinson é apoiado por uma cátedra pesquisadora do NIHR, do NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, de uma bolsa do Sétimo Programa-Quadro da União Europeia (CENTER-TBI; bolsa nº 602150) e do Royal College of Surgeons of England;

Dr. Kolia, com uma bolsa de pesquisa do Royal College of Surgeons of England e uma bolsa Sackler; Dr. Pickard, pela Cooperativa de Tecnologia de Saúde de Lesões Cerebrais do NIHR e um prêmio de Investigador Sênior do NIHR; e Dr. Menon, por um prêmio de Pesquisador Sênior do NIHR e uma subvenção do Sétimo Programa-Quadro da União Europeia (CENTER-TBI; subvenção nº 602150). A Universidade de Cambridge e os Hospitais Universitários de Cambridge NHS Foundation Trust foram os patrocinadores do estudo.

Hutchinson relata ter atuado como diretor da Medicam e da Technicam, fabricante de um dispositivo de acesso craniano (sem remuneração financeira), sendo coautor de um relatório sobre a conferência de consenso sobre pressão intracraniana em Milão (a reunião foi apoiada financeiramente pela Codman com uma doação incondicional); Kolia, presidindo a British Neurosurgical Trainee Research Collaborative para o período 2012–2015 (a colaboração foi apoiada por uma bolsa educacional da Codman) e co-autora de um relatório sobre a conferência de consenso sobre pressão intracraniana em Milão (a reunião foi apoiada financeiramente pela Codman com uma subvenção incondicional); Dr. Czosnyka, recebendo taxas de licenciamento da Cambridge Enterprise pelo software de monitoramento cerebral ICM+; Dr. Bulters, recebendo apoio financeiro e honorários por atuar em conselhos consultivos da ReNeuron,

por atuar em conselhos consultivos da Portola Pharmaceuticals e honorários de ensino da Johnson & Johnson; Dr. Mendelow, recebendo apoio educacional e de pesquisa da Newcastle Neurosurgery Foundation e honorários de consultoria da Stryker e da Dräger, e atuando como diretor da Newcastle Neurosurgery Foundation; Dr. Servadei, recebendo apoio financeiro da Codman e Fincaramica e honorários de consultoria e honorários por atuar em um conselho consultivo da Codman, Fincaramica e Baxter; Dr. Pickard, recebendo honorários e apoio de viagem por atuar em conselhos consultivos científicos da Medtronic e Codman, e atuar como diretor da Medicam e Technicam (sem remuneração financeira); e Dr. Menon, recebendo apoio financeiro e materiais compostos da GlaxoSmithKline, apoio financeiro da BrainScope, honorários de consultoria da PresSurra, Calico, Glide Pharma, Pfizer, Medixi Ventures, Lantmännen, Ornim Medical e Shire Medical, recebendo protótipos de dispositivos médicos do IMEC e participando do desenvolvimento de um protocolo para um ensaio patrocinado pela NeuroVive Pharmaceutical (o ensaio não foi realizado). Nenhum outro potencial conflito de interesses relevante para este artigo foi relatado.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com o texto completo deste artigo em NEJM.org.

Agradecemos aos pacientes que participaram deste estudo, suas famílias e todos os médicos colaboradores e equipe de pesquisa.

## Apêndice

Os nomes completos e títulos acadêmicos dos autores são os seguintes: Peter J. Hutchinson, Ph.D., FRCS (SN), Angelos G. Kolia, Ph.D., MRCS, Ivan S. Timofeev, Ph.D., FRCS (SN), Elizabeth A. Corteen, M.Sc., Marek Czosnyka, Ph.D., Jake Timothy, MD, FRCS (SN), Ian Anderson, FRCS (SN), Diederik O. Bulters, B.Sc., FRCS (SN), Antonio Belli, MD, FRCS (SN), C. Andrew Eynon, MD, FRCP, John Wadley, FRCS (SN), A. David Mendelow, Ph.D., FRCS (SN), Patrick M. Mitchell, Ph.D., FRCS (SN), Mark H. Wilson, Ph.D., FRCS (SN), Giles Critchley, MD, FRCS (SN), Juan Sahuquillo, MD, Ph.D., Andreas Unterberg, MD, Ph.D., Franco Servadei, MD, Graham M. Teasdale, F.Med.Sci., John D. Pickard, F.Med.Sci., David K. Menon, F.Med.Sci., Gordon D Murray, Ph.D., e Peter J. Kirkpatrick, F.Med.Sci.

As afiliações dos autores são as seguintes: Divisão de Neurocirurgia, Departamento de Neurociências Clínicas (PJH, AGK, IST, EAC, MC, JDP, PJK) e a Divisão de Anestesia (DKM), Hospital Addenbrooke e Universidade de Cambridge, Cambridge, Departamento de Neurocirurgia, Enfermaria Geral de Leeds, Leeds (JT, IA), Departamento de Neurocirurgia (DOB) e Unidade de Terapia Intensiva de Neurociências (CAE), Centro Neurológico de Wessex, Hospital Universitário de Southampton, Southampton, Centro de Pesquisa de Microbiologia e Reconstrução Cirúrgica do NIHR, Universidade de Birmingham, Birmingham (AB), Departamento de Neurocirurgia, St. JW, e o Departamento de Neurocirurgia, St. Mary's Hospital (MHW), Londres, o Instituto de Neurociência, Grupo de Ensaios Neurocirúrgicos, Universidade de Newcastle (ADM), e o Departamento de Neurocirurgia, Royal Victoria Infirmary (PMM), Newcastle upon Tyne, Centro de Neurociências Hurstwood Park, Hospitais Universitários de Brighton e Sussex, Haywards Heath (GC), Instituto de Saúde e Bem-estar, Universidade de Glasgow, Glasgow (GMT) e Instituto Usher de Ciências da Saúde e Informática da População, Faculdade de Medicina da Universidade de Edimburgo, Universidade de Edimburgo, Edimburgo (GDM)

— todos no Reino Unido; o Departamento de Neurocirurgia do Hospital Universitário Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (JS); o Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Heidelberg, Heidelberg, Alemanha (AU); e Unidade de Neurocirurgia – Neurotraumatologia, Azienda Ospedaliero – Universitaria di Parma, Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS Reggio Emilia, Universidade de Parma, Parma, Itália (FS).

## Referências

1. Stocchetti N, Maas AIR. Hipertensão intracraniana traumática. *N Engl J Med* 2014;371:972.
2. Hutchinson PJ, Kolia AG, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Menon DK. Monitorização da pressão intracraniana em traumatismo cranioencefálico grave. *BMJ* 2013;346:f1000.
3. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al. Impacto da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral na incapacidade grave e na mortalidade após traumatismo cranioencefálico. *Neurocrit Care* 2006;4:8-13.
4. Badri S, Chen J, Barber J, et al. Mortalidade e resultado funcional em longo prazo associados à pressão intracraniana após traumatismo cranioencefálico. *Terapia Intensiva Med* 2012;38:1800-9.
5. Fundação de Trauma Cerebral, Americana Associação de Cirurgiões Neurológicos, Congresso de Cirurgiões Neurológicos, Seção Conjunta de Neurotrauma e Cuidados Intensivos, AANS/CNS. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. VIII. Limiares de pressão intracraniana. *J Neurotrauma* 2007;24:Suplemento 1:S55-8.
6. Timofeev I, Santarius T, Kolia AG, Hutchinson PJ. Craniectomia descompressiva – técnica operatória e cuidados perioperatórios. *Adv Tech Stand Neurocirurgia* 2012;38:115-36.
7. Sahuquillo J, Arian F. Craniectomia descompressiva para o tratamento de alta pressão intracraniana refratária em lesão cerebral traumática. *Sistema de banco de dados Cochrane Rev* 2006;1:CD003983.
8. Kolia AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Craniectomia descompressiva: passado, presente e futuro. *Nat Rev. Neurol* 2013; 9:405-15.
9. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Craniectomia descompressiva no traumatismo cranioencefálico difuso. *N Engl J Med* 2011; 364:1493-502.
10. Honeybul S, Ho KM, Lind CRP, Gillett GR. Resultado observado versus previsto para craniectomia descompressiva: um estudo de base populacional. 27: 1225-32.
11. Hutchinson PJ, Corteen E, Czosnyka M, e outros. Craniectomia descompressiva em lesão cerebral traumática: o estudo multicêntrico randomizado RESCUEicp (www.RESCUEicp.com). *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:17-20.

12.Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N.

Incapacidade após traumatismo cranioencefálico grave: observações sobre o uso da Escala de Resultados de Glasgow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:285-93.

13.Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM.

Entrevistas estruturadas para a Escala de Resultados de Glasgow e a Escala de Resultados de Glasgow estendida: diretrizes para seu uso. 15:573-85.

14.Kolias AG, Adams H, Timofeev I, et al.

Craniectomia descompressiva após traumatismo cranioencefálico: desenvolvendo a base de evidências. *Br J Neurocirurgia* 2016;30:246-50.

15.Roozenbeek B, Lingsma HF, Perel P, et al. O valor acrescentado da análise ordinal

em ensaios clínicos: um exemplo em lesão cerebral traumática. *Crit Care* 2011;15(3):R127.

16.Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al.

Cirurgia descompressiva precoce no infarto maligno da artéria cerebral média: uma análise conjunta de três ensaios clínicos randomizados. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22.

17.Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al.

Hemicraniectomia em pacientes idosos com acidente vascular cerebral extenso da artéria cerebral média. 370:1091-100.

18.Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, e outros. Hipotermia para hipertensão intracraniana após traumatismo cranioencefálico. 373:2403-12.

19.Kramer AH, Deis N, Ruddell S, et al.

Craniectomia descompressiva em pacientes com traumatismo cranioencefálico: as indicações usuais são congruentes com aquelas avaliadas em ensaios clínicos? *Cuidados Neurócritos* 2016; 25:10-9.

20.Hutchinson PJ, Kolias AG. Protocolo 14PRT/

6944: avaliação randomizada de cirurgia com craniectomia para pacientes submetidos à evacuação de hematoma subdural agudo (RESCUE-ASDH). *Lanceta* (<http://www.thelancet.com/doi/story/10.1016/html.2015.08.14.2280>).

Copyright © 2016 Sociedade Médica de Massachusetts.

receber notificação imediata quando um artigo  
é publicado on-line primeiro

Ser notificado por e-mail quando *Diários* artigos são  
publicados on-line Primeiro, inscreva-se em NEJM.org.