

onova Inglaterra Diário *de* medicamento

estabelecido em 1812

21 de abril de 2011

vol. 364 não. 16

Craniectomia descompressiva em lesão cerebral traumática difusa

D. James Cooper, MD, Jeffrey V. Rosenfeld, MD, Lynnette Murray, B.App.Sci., Yaseen M. Arabi, MD, Andrew R. Davies, MB, BS, Paul D'Urso, Ph.D., Thomas Kossmann, MD, Jennie Ponsford, Ph.D., Ian Seppelt, MB, BS, Peter Reilly, MD, e Rory Wolfe, Ph.D., pelos investigadores do ensaio DECRA e o Grupo de Ensaios Clínicos da Sociedade de Terapia Intensiva da Austrália e da Nova Zelândia*

Abstrato

Fundo

Não está claro se a craniectomia descompressiva melhora o resultado funcional em pacientes com lesão cerebral traumática grave e pressão intracraniana elevada refratária.

Métodos

De dezembro de 2002 a abril de 2010, distribuímos aleatoriamente 155 adultos com lesão cerebral traumática difusa grave e hipertensão intracraniana refratária às terapias de primeira linha para serem submetidos à craniectomia descompressiva bifrontotemporoparietal ou ao tratamento padrão. O desfecho primário original foi um desfecho desfavorável (um composto de morte, estado vegetativo ou incapacidade grave), conforme avaliado na Escala Estendida de Resultados de Glasgow, 6 meses após a lesão. O desfecho primário final foi a pontuação na Escala Estendida de Glasgow aos 6 meses.

Resultados

Os pacientes do grupo de craniectomia, em comparação com aqueles do grupo de tratamento padrão, tiveram menos tempo com pressões intracranianas acima do limiar de tratamento ($P < 0,001$), menos intervenções para aumento da pressão intracraniana ($P < 0,02$ para todas as comparações) e menos dias na unidade de terapia intensiva (UTI) ($P < 0,001$). No entanto, os pacientes submetidos à craniectomia tiveram pontuações piores na Escala Estendida de Resultados de Glasgow do que aqueles que receberam tratamento padrão (razão de probabilidade para uma pontuação pior no grupo de craniectomia, 1,84; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,05 a 3,24; $P = 0,03$) e um risco maior de um desfecho desfavorável (odds ratio, 2,21; IC 95%, 1,14 a 4,26; $P = 0,02$). As taxas de morte aos 6 meses foram semelhantes no grupo de craniectomia (19%) e no grupo de tratamento padrão (18%).

Conclusões

Em adultos com traumatismo cranioencefálico difuso grave e hipertensão intracraniana refratária, a craniectomia descompressiva bifrontotemporoparietal precoce diminuiu a pressão intracraniana e o tempo de permanência na UTI, mas foi associada a desfechos mais desfavoráveis. (Financiado pelo Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália e outros; número do Registro Australiano de Ensaios Clínicos DECRA, ACTRN01260500009617.)

Dos Departamentos de Terapia Intensiva (DJC, LM, ARD) e Neurocirurgia (JVR), Alfred Hospital; os Departamentos de Epidemiologia e Medicina Preventiva (DJC, LM, ARD, JP, RW) e Cirurgia (JVR), Monash University; o Instituto Clínico de Neurociências (PD) e o Centro de Pesquisa de Reabilitação Monash – Epworth (JP), Epworth Healthcare; e o Epworth Hospital (TK) – todos em Melbourne, VIC; o Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Nepean, Universidade de Sydney, Sydney, NSW (IS); e o Departamento de Neurocirurgia do Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA (PR) — todos na Austrália; e o Departamento de Terapia Intensiva, Universidade King Saud Bin Abdulaziz de Ciências da Saúde, Riad, Arábia Saudita (YMA). Envie solicitações de reimpressão ao Dr. Cooper no Departamento de Terapia Intensiva, Alfred Hospital, Commercial Road,

* Os investigadores do ensaio Craniectomia Descompressiva (DECRA) estão listados no Apêndice Suplementar, disponível em NEJM.org.

Este artigo (10.1056/NEJMoa1102077) foi publicado em 25 de março de 2011 e atualizado em 23 de novembro de 2011, em NEJM.org.

364:1493-502.

Copyright © 2011 Sociedade Médica de Massachusetts.

Entre pacientes que estão hospitalizados vítimas de lesão cerebral traumática grave, 60% morrem ou sobrevivem com incapacidade grave.¹⁻³ Da população de 22 milhões da Austrália,⁴ aproximadamente 1.000 pacientes sofrem anualmente uma lesão cerebral traumática grave, com custos associados ao longo da vida estimados em US\$ 1 bilhão.⁵ Nos Estados Unidos, o fardo anual de lesões cerebrais traumáticas é superior a 60 mil milhões de dólares.⁶

Após lesão cerebral traumática grave, terapias médicas e cirúrgicas são realizadas para minimizar a lesão cerebral secundária.⁷⁻⁹ O aumento da pressão intracraniana, que normalmente é causado por edema cerebral, é um insulto secundário importante.^{7,9,10} Embora poucos dados sobre o monitoramento da pressão intracraniana estejam disponíveis em ensaios randomizados e controlados, esse monitoramento é recomendado pelas diretrizes internacionais de prática clínica, e terapias de primeira linha são usadas para controlar a pressão intracraniana.¹¹ No entanto, muitos pacientes com lesão cerebral traumática grave aumentaram a pressão intracraniana que é refratária às terapias de primeira linha.^{11,12} Nesses casos, a craniectomia descompressiva cirúrgica é realizada com frequência crescente para controlar a pressão intracraniana.¹⁰ Projetamos o estudo multicêntrico, randomizado e controlado de Craniectomia Descompressiva (DECRA)^{13,14} para testar a eficácia da craniectomia descompressiva bifrontotemporoparietal em adultos com menos de 60 anos de idade com traumatismo cranioencefálico nos quais a terapia intensiva de primeiro nível e as terapias neurocirúrgicas não mantiveram a pressão intracraniana abaixo dos alvos aceitos.

foi definida como uma pontuação de 3 a 8 na Escala de Coma de Glasgow (cuja pontuação varia de 3 a 15, com pontuações mais baixas indicando níveis reduzidos de consciência) ou classe Marshall III (lesão difusa moderada na tomografia computadorizada [TC]).¹⁵ Os pacientes foram excluídos se não fossem considerados adequados para tratamento ativo completo pela equipe clínica que cuidava do paciente ou se tivessem pupilas dilatadas e não reativas, lesões em massa (a menos que pequenas demais para exigir cirurgia), lesão na medula espinhal ou parada cardíaca no momento do tratamento. local da lesão. Em todos os casos, os familiares dos pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Procedimentos de estudo

Todos os pacientes do estudo foram tratados em UTIs com recursos e equipamentos avançados de gerenciamento neurocirúrgico, incluindo a disponibilidade de monitoramento da pressão intracraniana com o uso de dreno ventricular externo ou cateter parenquimatoso. Os pacientes receberam tratamento para hipertensão intracraniana sempre que a pressão intracraniana era superior a 20 mm Hg.^{8,9,11,12,16} Definimos uma elevação refratária precoce da pressão intracraniana como um aumento espontâneo (não estimulado) da pressão intracraniana por mais de 15 minutos (continuamente ou intermitentemente) dentro de um período de 1 hora, apesar das intervenções otimizadas de primeiro nível. Tais intervenções incluíam sedação otimizada, normalização da pressão arterial de dióxido de carbono e uso de manitol, solução salina hipertônica, bloqueio neuromuscular e drenagem ventricular externa.

Nas primeiras 72 horas após a lesão, distribuímos aleatoriamente os pacientes para serem submetidos à craniectomia descompressiva mais tratamento padrão ou para receber apenas tratamento padrão, usando um sistema telefônico automatizado. A randomização foi estratificada de acordo com o centro e a técnica utilizada para medir a pressão intracraniana (dreno ventricular externo ou cateter parenquimatoso) em blocos de dois ou quatro pacientes. Uma abordagem cirúrgica padronizada, modelada na técnica Polin,¹⁷ foi usado. Esta abordagem incluiu uma grande craniectomia bifrontotemporoparietal com abertura dural bilateral para maximizar a redução da pressão intracraniana.^{13,14} (para detalhes, consulte o Apêndice Suplementar, disponível em NEJM.org). O seio sagital e a foice cerebral não foram divididos. Após a craniectomia, o osso excisado foi armazenado a -70°C ou em bolsa abdominal subcutânea, de acordo com a prática padrão do cirurgião operador. Depois de todo inchaço e infecção

Métodos

Projeto de teste

De dezembro de 2002 a abril de 2010, recrutamos adultos com lesão cerebral traumática grave nas unidades de terapia intensiva (UTI) de 15 hospitais terciários na Austrália, Nova Zelândia e Arábia Saudita. O protocolo do estudo (disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org) foi elaborado pelo comitê executivo do estudo e aprovado pelo comitê de ética de cada centro de estudo.

Pacientes

Os pacientes eram elegíveis para participação no estudo se tivessem entre 15 e 59 anos de idade e tivessem uma lesão cerebral traumática grave e não penetrante. Entre os pacientes que foram avaliados após a reanimação ou antes da intubação, esta lesão

resolvido, 2 a 3 meses após a craniectomia, o osso foi substituído.

O cuidado padrão desde o momento da inscrição seguiu as diretrizes da prática clínica¹³ que foram baseados naqueles recomendados pela Brain Trauma Foundation.⁸ Nos dois grupos de estudo, as opções de segundo nível para elevação refratária da pressão intracraniana incluíram hipotermia leve (até 35°C), uso otimizado de barbitúricos ou ambos. Para pacientes que receberam tratamento padrão, o protocolo do estudo permitiu o uso de craniectomia descompressiva que salvou vidas após um período de 72 horas desde a admissão.

Avaliações e coleta de dados

Os coordenadores de pesquisa de cada instituição coletaram os dados do ensaio. Todos os dados de origem foram verificados em cada paciente por monitores. No início do estudo, as características demográficas e clínicas foram registradas nos prontuários médicos. Esses dados incluíram os achados iniciais da TC, que foram pontuados com o uso dos critérios de Marshall, e o Injury Severity Score (em uma escala que varia de 0 a 75, com pontuações mais altas indicando maior gravidade da lesão). A pontuação de trauma – pontuação de gravidade da lesão¹⁸ (numa escala que varia de 0 a 1, com pontuações mais baixas representando uma menor probabilidade de sobrevivência).

As medidas horárias de pressão intracraniana e pressão arterial média foram registradas 12 horas antes da randomização e 36 horas após a randomização. Também foram registradas intervenções terapêuticas de primeiro e segundo nível e complicações cirúrgicas da craniectomia e da cranioplastia subsequente (reversão cirúrgica da craniectomia).

Medidas de resultado

As medidas de resultados foram avaliadas por telefone por três avaliadores treinados que desconheciam as atribuições do grupo de estudo. O desfecho primário original foi a proporção de pacientes com desfecho desfavorável, um composto de morte, estado vegetativo ou incapacidade grave (uma pontuação de 1 a 4 na Escala Estendida de Resultados de Glasgow), avaliada com o uso de um questionário estruturado, questionário telefônico validado¹⁹⁻²² aos 6 meses após a lesão.²¹ (A Escala Estendida de Resultados de Glasgow varia de 1 a 8, com pontuações mais baixas indicando um resultado funcional pior.) Após a análise provisória em janeiro de 2007, o resultado primário foi revisado para ser o resultado funcional 6 meses após a lesão com base na proporção.

análise de probabilidades da Escala Estendida de Glasgow.¹⁹ Os desfechos secundários foram a pressão intracraniana medida de hora em hora, o índice de hipertensão intracraniana²³ (definido como o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora superior a 20 mm Hg dividido pelo número total de medidas, multiplicado por 100), a proporção de sobreviventes com uma pontuação de 2 a 4 na Escala Estendida de Resultados de Glasgow (definida como incapacidade grave e necessidade de assistência nas atividades da vida diária), o número de dias na UTI e no hospital e a mortalidade no hospital e aos 6 meses.

Supervisão do Estudo

O financiamento foi fornecido pelo Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália; a Comissão de Acidentes de Transporte de Victoria, Austrália; a Fundação de Cuidados Intensivos da Sociedade de Cuidados Intensivos da Austrália e da Nova Zelândia; e o Instituto de Pesquisa Médica da Austrália Ocidental. Os financiadores não tiveram qualquer papel na concepção do protocolo do ensaio; na coleta, análise ou interpretação dos dados do ensaio; ou na redação do manuscrito. Os membros do comitê executivo atestam que o estudo foi realizado de acordo com o protocolo, incluindo a revisão da medida do desfecho primário conforme descrito acima, e atestam a precisão e integridade dos dados relatados.

Análise Estatística

O ensaio foi originalmente concebido para identificar um aumento na proporção de resultados favoráveis (definidos como uma pontuação de 5 a 8 na Escala Estendida de Resultados de Glasgow) de 30% entre os pacientes que recebem tratamento padrão para 50% entre os pacientes submetidos à craniectomia, com dois erro lateral tipo I de 0,05 e um poder de 80%¹⁴ com tamanho amostral de 210 pacientes. (Este desenho equivale à identificação de uma redução na taxa de resultados desfavoráveis de 70% para 50%.) Na análise interina (com as atribuições do grupo de estudo ocultadas), foi determinado que se a pontuação no 8-grau Extended Glasgow Outcome Score foram analisados por regressão logística ordinal, 150 pacientes seriam necessários para detectar uma diferença entre os grupos de 1,5 na pontuação mediana com um poder de 80% e um erro tipo I bilateral de 0,05. Uma análise de regressão logística ordinal da pontuação na Extended Glasgow Outcome Scale foi então definida como o principal pri-

resultado mary. Para permitir que o ensaio fosse concluído dentro de um prazo razoável, o tamanho da amostra foi reduzido para 150, sendo permitida uma inscrição adicional de 15 pacientes, se necessário, para substituir pacientes perdidos no acompanhamento.¹⁴Tanto os resultados primários originais quanto os resultados primários finais são relatados. No momento em que o recrutamento atingiu 150 pacientes, nenhum paciente havia sido perdido no acompanhamento e o recrutamento cessou em 155 pacientes.

Todas as análises foram realizadas de acordo com o princípio da intenção de tratar. Usamos regressão logística ordinal para comparações univariadas entre grupos de pontuações na Extended Glasgow Outcome Scale e regressão logística para comparações de resultados desfavoráveis. Essas análises foram seguidas de comparações ajustadas com inclusão nos modelos de regressão das covariáveis pré-especificadas¹⁷: idade, a última Escala de Coma de Glasgow

Tabela 1. Características basais dos pacientes.*

Característica	Descompressivo Craniectomia (N = 73)	Padrão Cuidado (N = 82)	Valor P†
Idade - ano			0,89
Mediana	23,7	24,6	
Intervalo interquartil	19,4–29,6	18,5–34,9	
Sexo masculino – não. (%)	59 (81)	61 (74)	0,44
Pressão arterial sistólica – mm Hg	135,4±32,0	135,7±27,6	0,95
Escala de Coma de Glasgow			
Pontuação geral‡			0,31
Mediana	5	6	
Intervalo interquartil	3–7	4–7	
Pontuação motor§			0,49
Mediana	3	3	
Intervalo interquartil	1–4	1–5	
Pontuação máxima para traumatismo crânioencefálico na Escala de Lesões Abreviada — não. (%)¶			0,52
3 ou 4	35 (48)	44 (54)	
5	38 (52)	38 (46)	
Pontuação de gravidade da lesão			0,88
Mediana	33	32	
Intervalo interquartil	25–38	24–41	
Pontuação de Trauma – Pontuação de Gravidade da Lesão **			0,46
Mediana	0,74	0,72	
Intervalo interquartil	0,42–0,88	0,51–0,90	
Reatividade dos alunos — n.º/n.º total. (%)			0,04
Nenhum aluno	19/71 (27)	10/80 (12)	
Um ou ambos os alunos	52/71 (73)	70/80 (88)	
Hipotensão – não. (%)	24 (33)	25 (30)	0,93
Hipoxemia – não. (%)	18 (25)	24 (29)	0,55
Hemorragia subaracnóidea traumática – não. (%)	42 (58)	48 (59)	0,90
Causa da lesão – número/número total. (%)			0,72
Acidente com veículo automotor ou moto	45/70 (64)	55/81 (68)	
Acidente de bicicleta	4/70 (6)	2/81 (2)	
Acidente de pedestre	5/70 (7)	4/81 (5)	
Outro	16/70 (23)	20/81 (25)	

Tabela 1.(Contínua.)

Característica	Descompressivo Craniectomia (N = 73)	Padrão Cuidado (N = 82)	Valor Pt
Tempo desde a lesão até o hospital — horas			0,90
Mediana	1,0	1,2	
Intervalo interquartil	0,8–1,8	0,7–1,9	
Tempo desde a lesão até a randomização — h			0,60
Mediana	35,2	34,8	
Intervalo interquartil	23,3–52,8	25,8–45,4	
Classe Marshall - não. (%)††			0,39
Lesão difusa II	17 (23)	27 (33)	
Lesão difusa III ou IV	53 (73)	53 (65)	
Lesão de massa não evacuada (VI)	3 (4)	2 (2)	

* Valores mais-menos são médias \pm DP. †

Todos os valores de P foram calculados com o uso do teste qui-quadrado para comparar proporções e o teste de soma de postos de Wilcoxon para comparar distribuições.

‡ A pontuação geral na Escala de Coma de Glasgow varia de 3 a 15, com pontuações mais baixas indicando níveis reduzidos de consciência.

§ A pontuação motora na Escala de Coma de Glasgow varia de 1 a 6, com pontuações mais baixas indicando resposta motora mais limitada.

¶ A pontuação para traumatismo craniano na Escala Abreviada de Lesões varia de 1 a 6, com pontuações mais altas indicando lesões mais graves.

|| O Injury Severity Score varia de 0 a 75, com pontuações mais altas indicando maior gravidade da lesão.

* * O Trauma Score – Injury Severity Score varia de 0 a 1, com pontuações mais baixas indicando menor probabilidade de sobrevivência.

†† A classificação Marshall é baseada nos seguintes achados de tomografia computadorizada: classe I, lesão difusa sem sinais visíveis; classe II, lesão difusa com cisternas basais intactas, desvio da linha média de 0 a 5 mm e lesão de alta ou mista densidade de 25 ml ou menos com possibilidade de fragmentos ósseos ou corpos estranhos; classe III, lesão difusa com edema, incluindo cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média de 0 a 5 mm e lesão de alta ou mista densidade de 25 ml ou menos; classe IV, lesão difusa com desvio, incluindo desvio da linha média superior a 5 mm e lesão de alta ou mista densidade de 25 ml ou menos; classe V, evacuação cirúrgica de lesão de massa; e classe VI, lesão de alta ou mista densidade superior a 25 ml que não foi evacuada cirurgicamente.

pontuação antes da intubação, pontuação motora da Escala de Coma de Glasgow após a reanimação e classe Marshall.¹⁵ Uma comparação ajustada post hoc incluiu uma variável (reatividade da pupila) que diferiu significativamente entre os grupos no início do estudo. A regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para comparação dos números de dias na UTI e no hospital. Valor de AP inferior a 0,05 foi considerado para indicar significância estatística. Todas as análises foram realizadas com a utilização do software estatístico Stata.

Resultados

Pacientes

Dos 3.478 pacientes que foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo, 155 foram inscritos (Fig. 1 no Apêndice Suplementar). Os primeiros 5 pacientes inscritos no estudo participaram de um estudo piloto,¹³

e os dados desses pacientes foram incluídos em todas as análises. Os motivos mais comuns para exclusão do estudo foram a presença de lesão de massa cerebral e controle bem-sucedido da pressão intracraniana com o uso de terapias de primeira linha. Um total de 136 pacientes (88%) eram da Austrália ou da Nova Zelândia.

Os pacientes foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento: 73 para serem submetidos à craniectomia descompressiva precoce e 82 para receberem tratamento padrão. As características basais dos dois grupos de estudo foram semelhantes na maioria dos aspectos, exceto que menos pacientes no grupo de craniectomia apresentaram pupilas reativas (Tabela 1). A idade média foi de 23,7 anos no grupo de craniectomia e 24,6 anos no grupo de tratamento padrão. A pressão intracraniana mediana durante as 12 horas anteriores à randomização foi de 20 mm Hg (intervalo interquartil, 18 a 22) nos dois grupos (fig. 1). A mediana

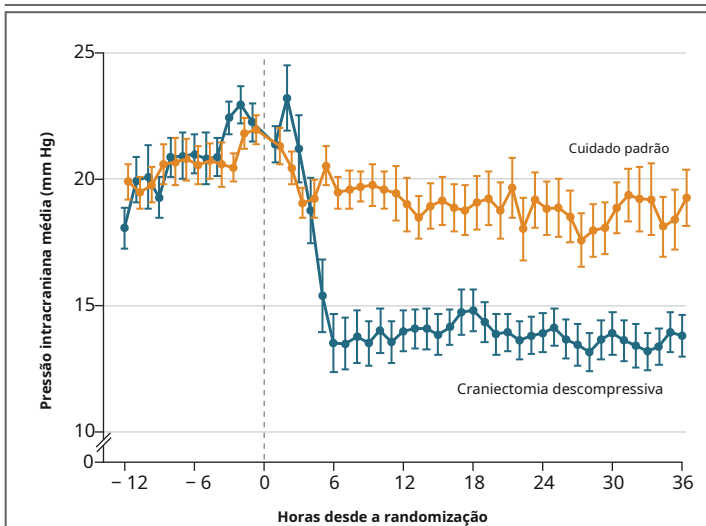


Figura 1. Pressão intracraniana antes e depois da randomização.

São mostradas as medidas médias da pressão intracraniana nos dois grupos de estudo durante as 12 horas antes e 36 horas após a randomização. OEU barras indicam erros padrão.

os tempos desde a lesão até a hospitalização e desde a lesão até a randomização foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 1 e Tabela 1 no Apêndice Suplementar). Antes da randomização, 93% dos pacientes nos dois grupos de estudo receberam volumes semelhantes de solução salina hipertônica, manitol ou ambos para hipertensão intracraniana (Tabela 2 no Apêndice Suplementar).

O tratamento experimental atribuído (craniectomia ou tratamento padrão) foi administrado a 96% de todos os pacientes (Fig. 1 no Apêndice Suplementar). O tempo mediano desde a randomização até a cirurgia no grupo craniectomia foi de 2,3 horas (intervalo interquartil, 1,4 a 3,8) (Tabela 1 no Apêndice Suplementar). Quinze pacientes (18%) do grupo de tratamento padrão foram submetidos à craniectomia descompressiva tardia como intervenção que salva vidas, de acordo com o protocolo. Em quatro pacientes (5%) do grupo de tratamento padrão, a craniectomia foi realizada menos de 72 horas após a admissão, contrariando o protocolo.

Resultados

Após a randomização, foram necessárias menos intervenções para diminuir a pressão intracraniana em pacientes submetidos à craniectomia (Tabela 2 do Apêndice Suplementar). Tais intervenções incluíram o uso de manitol, solução salina hipertônica,

bloqueio neuromuscular, ventilação do líquido cefalorraquidiano através do dreno ventricular e barbitúricos. Após a randomização, a pressão intracraniana média foi menor no grupo de craniectomia do que no grupo de tratamento padrão (14,4 mm Hg vs. 19,1 mm Hg, $P < 0,001$) (Tabela 2 e Figura 1). O índice mediano de hipertensão intracraniana²³ (o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora superior a 20 mm Hg dividido pelo número total de medidas, multiplicado por 100) também foi menor no grupo de craniectomia do que no grupo de tratamento padrão (11,5 vs. 19,9, $P < 0,001$) (Tabela 2).

Os pacientes do grupo craniectomia tiveram menor tempo de ventilação mecânica e menor permanência na UTI do que os pacientes do grupo de tratamento padrão, embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos no tempo total de internação (Tabela 2). Um total de 37% dos pacientes do grupo craniectomia e 17% daqueles do grupo de tratamento padrão tiveram uma ou mais complicações médicas ou cirúrgicas (Tabela 3). A hidrocefalia foi mais comum no grupo de craniectomia (10%) do que no grupo de tratamento padrão (1%). A cranioplastia também gerou complicações (Tabela 3 do Apêndice Suplementar).

Seis meses após a lesão, o resultado primário (avaliação funcional na Escala Estendida de Glasgow) foi pior no grupo de craniectomia do que no grupo de tratamento padrão (pontuação mediana, 3 vs. 4; razão de chances para um pior resultado funcional na craniectomia grupo, 1,84; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,05 a 3,24; $P = 0,03$) (Tabela 2 e Figura 2). Desfechos desfavoráveis ocorreram em 51 pacientes (70%) no grupo de craniectomia e em 42 pacientes (51%) no grupo de tratamento padrão (odds ratio, 2,21; IC 95%, 1,14 a 4,26; $P = 0,02$) (Tabela 2 e Fig. 2 no Apêndice Suplementar). Após ajuste para covariáveis pré-especificadas, os resultados foram semelhantes para a pontuação na Extended Glasgow Outcome Scale (odds ratio ajustada para uma pontuação mais baixa no grupo de craniectomia, 1,66; IC 95%, 0,94 a 2,94; $P = 0,08$) e para o risco de desfecho desfavorável (odds ratio ajustado, 2,31; IC 95%, 1,10 a 4,83; $P = 0,03$). Após o ajuste post hoc para a reatividade da pupila no início do estudo (Tabela 1), as diferenças entre os grupos não foram mais significativas para a pontuação na Extended Glasgow Outcome Scale (odds ratio ajustada, 1,53; IC 95%, 0,86 a 2,73; $P = 0,15$) e pelo risco de uma situação desfavorável

Mesa 2. Resultados primários e secundários.*

Resultado	Descompressivo Craniectomia (N = 73)	Padrão Cuidado (N = 82)	Valor P†
Pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral			
Pressão intracraniana após randomização — mm Hg	14,4±6,8	19,1±8,9	<0,001
Nº de horas de pressão intracraniana >20 mm Hg — mediana (IQR)	9,2 (4,4–27,0)	30,0 (14,9–60,0)	<0,001
Índice de hipertensão intracraniana — mediana (IQR)‡	11,5 (5,9–20,3)	19,9 (12,5–37,8)	<0,001
Índice de hipoperfusão cerebral — mediana (IQR)§	5,7 (2,5–10,2)	8,6 (4,0–13,8)	0,03
Duração da intervenção hospitalar			
Dias de ventilação mecânica — mediana (IQR)	11 (8–15)	15 (12–20)	<0,001
Dias de permanência na UTI — mediana (IQR)	13 (10–18)	18 (13–24)	<0,001
Dias de internação — mediana (IQR)	28 (21–62)	37 (24–44)	0,82
Escala estendida de resultados de Glasgow			
Pontuação – não. (%)			
1 (morto)	14 (19)	15 (18)	
2 (estado vegetativo)	9 (12)	2 (2)	
3 (incapacidade grave inferior)	18 (25)	17 (21)	
4 (incapacidade grave superior)	10 (14)	8 (10)	
5 (deficiência moderada inferior)	13 (18)	20 (24)	
6 (deficiência moderada superior)	6 (8)	13 (16)	
7 (menor boa recuperação)	2 (3)	4 (5)	
8 (boa recuperação superior)	1 (1)	3 (4)	
Pontuação mediana (IQR)	3 (2–5)	4 (3–5)	0,03
Pontuação desfavorável de 1 a 4 — não. (%)	51 (70)	42 (51)	0,02

* Valores mais-menos são médias ±DP. IQR denota intervalo interquartil.

† Todos os valores de P foram calculados com o uso do teste qui-quadrado para comparar proporções e o teste de soma de postos de Wilcoxon para comparar distribuições.

‡ O índice de hipertensão intracraniana é o número de medidas de pressão intracraniana no final de hora superior a 20 mm Hg dividido pelo número total de medições, multiplicado por 100.

§ O índice de hipoperfusão cerebral é o número de observações de pressão de perfusão cerebral inferior a 60 mm Hg dividido pelo número total de medidas, multiplicado por 100. A pressão de perfusão cerebral é a pressão arterial média menos a pressão intracraniana.

desfecho (odds ratio ajustado, 1,90; IC 95%, 0,95 a 3,79; P = 0,07). Um total de 14 pacientes (19%) no grupo de craniectomia e 15 pacientes (18%) no grupo de tratamento padrão morreram. (Detalhes sobre as causas de morte são fornecidos na Tabela 4 do Apêndice Suplementar.)

Discussão

Entre adultos com traumatismo cranioencefálico difuso grave e hipertensão intracraniana refratária na UTI, descobrimos que a craniectomia descompressiva diminuiu a pressão intracraniana, a duração da ventilação mecânica e o tempo de internação.

UTI, em comparação com o tratamento padrão. No grupo craniectomia, o tempo de internação hospitalar permaneceu inalterado e a taxa de complicações cirúrgicas foi baixa. No entanto, os pacientes do grupo de craniectomia tiveram uma pontuação mediana mais baixa na Escala Estendida de Glasgow e um risco maior de um resultado desfavorável (conforme avaliado nessa escala) do que os pacientes que receberam tratamento padrão.

Nossos achados diferem daqueles da maioria dos estudos não randomizados de craniectomia descompressiva^{24,25e} são contrários à nossa hipótese. Especulamos que em pacientes com lesão cerebral traumática grave, a craniectomia descompressiva diminuiria a pressão intracraniana, melhoraria

Tabela 3. Complicações Médicas e Cirúrgicas.

Acontecimento adverso	Descompressivo Craniectomia (N = 73)	Padrão Cuidado (N = 82)
	número (porcentagem)	
Infecção ou ruptura da ferida	5 (7)	7 (9)
Meningite ou ventriculite	2 (3)	3 (4)
Infecção subgaleal	2 (3)	3 (4)
Abscesso cerebral	2 (3)	0
Vazamento de líquido cefalorraquidiano	4 (5)	2 (2)
Hematoma		
Subgaleal	5 (7)	2 (2)
Subdural, extradural ou intracerebral	3 (4)	1 (1)
Infarto cerebral	1 (1)	0
Hidrocefalia	7 (10)	1 (1)
Revisão de cranioplastia por defeito cosmético	2 (3)	0
Embolia pulmonar	1 (1)	2 (2)
Pneumonia	0	3 (4)
Choque séptico	1 (1)	2 (2)
Insuficiência renal aguda	1 (1)	1 (1)

resultados funcionais e diminuir a proporção de sobreviventes com incapacidade grave. Apesar dos sinais clínicos positivos na UTI, a craniectomia descompressiva aumentou a probabilidade de um desfecho desfavorável.

É improvável que nossos achados se devam a um aumento na taxa de sobrevivência de pacientes gravemente feridos em estado vegetativo (nota 2 na Escala Estendida de Resultados de Glasgow), porque, embora o número desses pacientes tenha aumentado após a craniectomia, as taxas de mortalidade foram semelhante nos dois grupos de estudo. Em vez disso, a craniectomia descompressiva deslocou os sobreviventes de um resultado favorável para um resultado desfavorável (ou seja, dependência de assistência para completar as atividades da vida diária). Uma possível explicação é que a craniectomia permitiu a expansão do cérebro inchado para fora do crânio e causou estiramento axonal,^{26,27} que in vitro causa lesão neural.²⁸⁻³⁰ Alterações no fluxo sanguíneo cerebral e no metabolismo também podem ser relevantes.^{31,32}

Outra possível explicação para os resultados inferiores da craniectomia diz respeito às características do procedimento cirúrgico. Alguns cirurgiões preferem um procedimento unilateral, com estudos (em séries retrospectivas e não randomizadas com causas mistas de lesão cerebral) sugerindo que a abordagem bilateral pode ter mais complicações.³³

Alguns cirurgiões dividem o seio sagital e a foice cerebral, que é um componente do procedimento Polin original,¹⁷ mas outros não. Complicações são possíveis com ambas as alternativas. Pode-se dizer que os resultados deste ensaio se aplicam apenas ao procedimento específico de craniectomia realizado; eles podem não se aplicar necessariamente a outras abordagens ou a outros tipos de lesão cerebral.

A craniectomia ou cranioplastia também pode ter apresentado outras complicações prejudiciais, incluindo hidrocefalia. No entanto, as complicações ocorreram em taxas inferiores às relatadas anteriormente,^{34,35} e as taxas da maioria das complicações foram semelhantes nos dois grupos de estudo.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser observadas. Primeiro, porque estávamos avaliando um procedimento neurocirúrgico, as equipes médica e cirúrgica estavam obviamente cientes das atribuições do grupo de estudo, embora os avaliadores não estivessem. Em segundo lugar, um centro recrutou mais de um terço dos participantes do ensaio. Terceiro, houve desequilíbrios em algumas características basais dos pacientes, particularmente na proporção de pacientes sem pupila

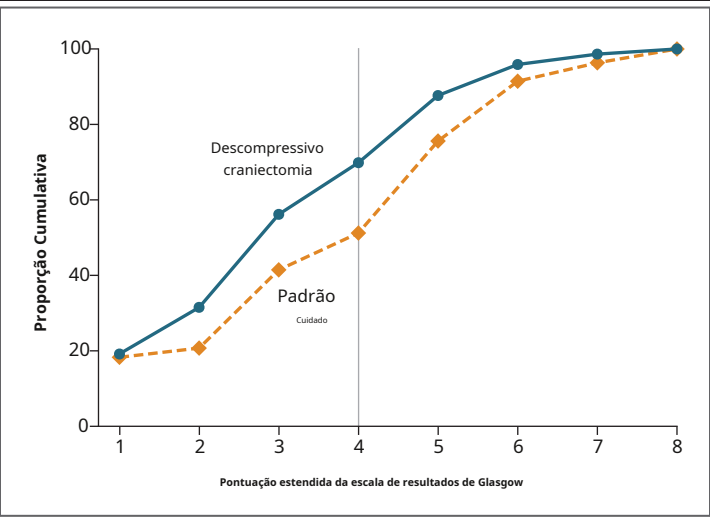


Figura 2. Proporções cumulativas de resultados na escala estendida de resultados de Glasgow.

Neste estudo, um desfecho desfavorável foi definido como um composto de morte, estado vegetativo ou incapacidade grave, correspondendo a uma pontuação de 1 a 4 na Extended Glasgow Outcome Scale, indicada pela linha vertical. De acordo com essa medida, ocorreu desfecho desfavorável em 70% dos pacientes do grupo craniectomia e em 51% dos pacientes do grupo de tratamento padrão (P = 0,02). A proporção cumulativa é a porcentagem de todas as pontuações inferiores à pontuação dada.

reatividade na admissão hospitalar. Contudo, mesmo após ajuste post hoc para esta variável, o tamanho do efeito global não se alterou, embora o efeito prejudicial da craniectomia não tenha sido mais significativo. Um efeito benéfico da craniectomia foi excluído. Finalmente, como observado acima, revisamos a medida do desfecho primário durante o curso do estudo, embora com preservação das atribuições cegas dos grupos de estudo. Tal mudança no protocolo não é ideal do ponto de vista do desenho do ensaio, embora, em última análise, os mesmos resultados tenham sido observados tanto para o desfecho primário original quanto para o desfecho primário final.

A craniectomia descompressiva é cada vez mais realizada em muitos centros de neurotrauma internacionalmente.¹⁰ Até onde sabemos, existem poucos dados de ensaios randomizados e controlados comparando um procedimento neurocirúrgico com o tratamento padrão em adultos com lesão cerebral traumática,¹⁰ e nossas descobertas inesperadas ressaltam a importância crítica

importância da realização de tais ensaios para testar terapias comuns, particularmente em pacientes com doenças críticas complexas.

Concluindo, em pacientes com traumatismo cranioencefálico difuso grave e aumento da pressão intracraniana refratária às terapias de primeira linha, o uso da craniectomia, em comparação ao tratamento padrão, diminuiu a pressão intracraniana média e a duração do suporte ventilatório e da UTI interna, mas foi associado a um resultado significativamente pior aos 6 meses, conforme medido pela pontuação na Extended Glasgow Outcome Scale.

Apoiado por doações do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália (NHMRC 314502), da Comissão de Acidentes de Transporte de Victoria (Victorian Trauma Foundation e Victorian Neurotrauma Initiative), da Intensive Care Foundation (Austrália) e do Western Australian Institute for Medical Research.

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

Referências

1. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, et al. Epidemiologia e resultados de 12 meses de lesão cerebral traumática na Austrália e na Nova Zelândia. 64:854-62.
2. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, e outros. A pesquisa do European Brain Injury Consortium sobre lesões na cabeça. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:223-36.
3. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, e outros. Hipertensão intracraniana refratária e terapias de “segunda linha” em traumatismo cranioencefálico. *Terapia Intensiva Med* 2008;34:461-7.
4. Relógio populacional, 2011. Canberra, ACT: Australian Bureau of Statistics. (<http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/94713ad445ff1425ca25682000192af2/1647509ef7e25faaca2568a900154b63?OpenDocument>.)
5. A Iniciativa Victoriana de Neurotrauma. O custo econômico da lesão medular e traumatismo cranioencefálico na Austrália. Canberra, ACT, Austrália: Access Economics, 2009. (<http://www.accesseconomics.com.au/publicationsreports/showreport.php?id=209>.)
6. Maas AI, Roozenbeek B, Manley GT. Ensaios clínicos em lesão cerebral traumática: experiência passada e desenvolvimentos atuais. *Neuroterapêutica* 2010;7:115-26.
7. Bullock AR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Introdução: manejo cirúrgico do traumatismo cranioencefálico. *Neurocirurgia* 2006;58:Suplemento 3:S2-1-S2-3.
8. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. VII. Limiares de pressão intracraniana. *J Neurotrauma* 2007;24:Suplemento 1:S55-S58.
9. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. O papel da lesão cerebral secundária na determinação do resultado de traumatismo cranioencefálico grave. 34:216-22.
10. Sahuquillo J, Arikan F. Craniectomia descompressiva para o tratamento de alta pressão intracraniana refratária em lesão cerebral traumática. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD003983 (atualizado em maio de 2008).
11. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. *J Neurotrauma* 2007;24:Suplemento 1:S14-S44.
12. Menon DK. Proteção cerebral em lesões cerebrais graves: determinantes fisiológicos do resultado e sua otimização. *Br Med Bull* 1999;55:226-58.
13. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Craniectomia descompressiva precoce para pacientes com lesão cerebral traumática grave e hipertensão intracraniana refratária – um ensaio piloto randomizado. 23:387-93.
14. Protocolo DECRA (DECompression CRAni-GM. Entrevistas estruturadas para o ensaio de ectomia), 2007. (http://www.decra.org.au/protocol/multi-centre_%20protocol%20v29_Jul07.pdf.)
15. Marshall LF, Marshall MD, Bowers Marshall S, Klauber MR, van Berkum Clark M. Uma nova classificação de traumatismo cranioencefálico baseada em tomografia computadorizada. *J Neurosurg* 1991;75:Suplemento:S14-S19.
16. Maas AI, Steyerberg EW, Marmarou A, e outros. Recomendações IMPACT para melhorar o desenho e a análise de ensaios clínicos em lesões cerebrais traumáticas moderadas a graves. *Neuroterapêutica* 2010;7: 127-34.
17. Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, et al. Craniectomia bifrontal descompressiva no tratamento de edema cerebral pós-traumático refratário grave. *Neurocirurgia* 1997;41:84-92.
18. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Avaliando o atendimento ao trauma: método TRISS: Trauma Score e Injury Severity Score. 27:370-8.
19. Teasdale GM, Pettigrew LEL, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analisando o resultado do tratamento de traumatismo cranioencefálico grave: uma revisão e atualização sobre o avanço do uso da Escala de Resultados de Glasgow. 15:587-97.
20. Pettigrew LE, Wilson JT, Teasdale GM. Avaliando a incapacidade após traumatismo cranioencefálico: melhor uso da Escala de Resultados de Glasgow. *J Neurosurg* 1998;89:939-43.
21. *Idem*. Confiabilidade das classificações na Escala de Resultados de Glasgow em entrevistas estruturadas presenciais e por telefone. *J Head Trauma Rehabil* 2003;18:252-8.
22. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Entrevistas estruturadas para o Escala de Resultados de Glasgow e Escala de Resultados de Glasgow estendida: diretrizes para seu uso. 15:573-85.
23. Venkatesh B, Garrett P, Fraenkel DJ, Purdie D. Índices para quantificar mudanças na pressão de perfusão intracraniana e cerebral avaliando a concordância entre registros horários e semicontínuos. *Terapia Intensiva Med* 2004;30:510-3.
24. Whitfield PC, Patel H, Hutchinson PJ, et al. Craniectomia descompressiva bifrontal no tratamento da hipertensão intracraniana pós-traumática. *Br J Neurocirurgia* 2001;15:500-7.

25. Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, Aresco C, Scalea TM, Eisenberg HM. Resultado após craniectomia descompressiva para inchaço maligno devido a traumatismo cranioencefálico grave. *J Neurocirurgia* 2006;104:469-79.
26. Cooper PR, Hagler H, Clark WK, Barnett P. Aprimoramento do edema cerebral experimental após craniectomia descompressiva: implicações para o tratamento de lesões graves na cabeça. *Neurocirurgia* 1979; 4:296-300.
27. Stiver SI. Complicações da craniectomia descompressiva por traumatismo cranioencefálico. *Neurocirurgia Focus* 2009;26(6):E7.
28. Chung RS, Staal JA, McCormack GH, et al. Lesão leve por estiramento axonal in vitro induz uma série progressiva de alterações nos neurofilamentos, levando à axotomia tardia. 22: 1081-91.
29. Staal JA, Dickson TC, Gasperini R, Liu Y, Foa L, Vickers JC. A liberação inicial de cálcio dos estoques intracelulares seguida de desregulação do cálcio está ligada à axotomia secundária após lesão transitória por estiramento axonal. 112: 1147-55.
30. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, Smith DH. A ruptura mecânica dos microtúbulos nos axônios durante a lesão por estiramento dinâmico está subjacente à elasticidade retardada, à desmontagem dos microtúbulos e à degeneração do axônio. *FASEB J* 2010;24:1401-10.
31. Timofeev I, Czosnyka M, Nortje J, et al. Efeito da craniectomia descompressiva na pressão intracraniana e na compensação cerebrospinal após traumatismo cranioencefálico. *J Neurocirurgia* 2008;108:66-73.
32. Soustiel JF, Sviri GE, Mahamid E, Shik V, Abeshaus S, Zaaroor M. Sangue cerebral fluxo e metabolismo após craniectomia descompressiva para controle do aumento da pressão intracraniana. *Neurocirurgia* 2010;67:65-72.
33. Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, alemão JW. Complicações da cranioplastia após craniectomia descompressiva: análise de 62 casos. *Neurocirurgia Focus* 2009;26(6):E9.
34. Yang XF, Wen L, Shen F, et al. Complicações cirúrgicas secundárias à craniectomia descompressiva em pacientes com traumatismo cranioencefálico: uma série de 108 casos consecutivos. *Acta Neurochir (Viena)* 2008;150:1241-7.
35. Honeybul S. Complicações da craniectomia descompressiva para traumatismo cranioencefálico. 17:430-5.

Copyright © 2011 Sociedade Médica de Massachusetts.

RECEBA NOTIFICAÇÃO IMEDIATA QUANDO UM ARTIGO
É PUBLICADO ONLINE PRIMEIRO

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