

onova Inglaterra Diário de medicamento

estabelecido em 1812

27 de dezembro de 2012

vol. 367 não. 26

Um ensaio de monitoramento da pressão intracraniana em lesão cerebral traumática

Randall M. Chesnut, MD, Nancy Temkin, Ph.D., Nancy Carney, Ph.D., Sureyya Dikmen, Ph.D., Carlos Rondina, MD,
Walter Videtta, MD, Gustavo Petroni, MD, Silvia Lujan, MD, Jim Pridgeon, MHA, Jason Barber, MS, Joan Machamer,
MA, Kelley Chaddock, BA, Juanita M. Celix, MD, Marianna Cherner, Ph.D., e Terence Hendrix, BA,
para o Grupo Global de Pesquisa em Neurotrauma*

ABSTRATO

Fundo

A monitorização da pressão intracraniana é considerada o padrão de tratamento para traumatismo crânioencefálico grave e é usada com frequência, mas a eficácia do tratamento baseado na monitorização na melhoria do resultado não foi rigorosamente avaliada.

Métodos

Conduzimos um estudo multicêntrico e controlado no qual 324 pacientes com 13 anos de idade ou mais que sofreram traumatismo crânioencefálico grave e estavam sendo tratados em unidades de terapia intensiva (UTI) na Bolívia ou no Equador foram aleatoriamente designados para um de dois protocolos específicos: diretrizes- manejo baseado em que foi utilizado um protocolo de monitoramento da pressão intracraniana intraparenquimatoso (grupo de monitoramento de pressão) ou um protocolo em que o tratamento foi baseado em exames de imagem e clínico (grupo de exame clínico de imagem). O desfecho primário foi um composto de tempo de sobrevivência, comprometimento da consciência e estado funcional aos 3 meses e 6 meses e estado neuropsicológico aos 6 meses; o estado neuropsicológico foi avaliado por um examinador que desconhecia a atribuição do protocolo.

Resultados

Não houve diferença significativa entre os grupos no desfecho primário, uma medida composta baseada no desempenho percentil em 21 medidas de status funcional e cognitivo (pontuação, 56 no grupo de monitoramento de pressão vs. 53 no grupo de exame clínico por imagem; $P = 0,49$). A mortalidade em seis meses foi de 39% no grupo de monitoramento de pressão e 41% no grupo de exame clínico de imagem ($P = 0,60$). A mediana do tempo de permanência na UTI foi semelhante nos dois grupos (12 dias no grupo de monitoramento de pressão e 9 dias no grupo de exame clínico-imagem; $P = 0,25$), embora o número de dias de tratamentos específicos do cérebro (por exemplo, administração de fluidos hiperosmolares e uso de hiperventilação) na UTI foi maior no grupo de exame clínico de imagem do que no grupo de monitoramento de pressão (4,8 vs. 3,4, $P = 0,002$).

Conclusões

Para pacientes com traumatismo crânioencefálico grave, o cuidado focado na manutenção da pressão intracraniana monitorada em 20 mm Hg ou menos não se mostrou superior ao cuidado baseado em exames de imagem e clínico. (Financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde e outros; número ClinicalTrials.gov, NCT01068522.)

Dos Departamentos de Cirurgia Neurológica (RMC, NT, SD, JP, JB, KC, JMC), Ortopedia e Medicina Esportiva (RMC), Bioestatística (NT) e Medicina de Reabilitação (SD, JM), Universidade de Washington, Harborview Medical Center, Seattle; o Departamento de Informática Médica e Epidemiologia Clínica, Oregon Health and Science University, Portland (NC); Hospital de Emergências Dr. Clemente Alvarez, Santa Fé (CR, GP, SL), e Hospital Nacional Professor Alejandro Posadas, Buenos Aires (WV) — ambos na Argentina; e os Departamentos de Psiquiatria (MC) e Programas de Pesquisa Neurocomportamental do HIV (TH), Universidade da Califórnia, San Diego, La Jolla. Envie solicitações de reimpressão ao Dr. Chesnut da Universidade de Washington, Harbor view Medical Center, Departamento de Cirurgia Neurológica, 325 Ninth Ave.,chesnut@uw.edu .

* Os membros do Grupo Global de Pesquisa em Neurotrauma estão listados no Apêndice Suplementar, disponível em NEJM.org.

Este artigo foi publicado em 12 de dezembro de 2012 e atualizado pela última vez em dezembro 5, 2013, em NEJM.org.

367:2471-81. DOI: 10.1056/
NEJMoa1207363

Copyright © 2012 Sociedade Médica de Massachusetts.

Aembora o monitoramento de intra-a pressão craniana é amplamente reconhecida como tratamento padrão para pacientes com lesão cerebral traumática grave, seu uso na orientação da terapia tem aceitação incompleta, mesmo em países de alta renda.¹⁻³ Edições sucessivas das diretrizes para o manejo do traumatismo crânioencefálico grave⁴⁻⁷ documentaram a evidência inadequada de eficácia, apelando à realização de ensaios randomizados e controlados, ao mesmo tempo que observaram as questões éticas que seriam colocadas se o grupo de controlo consistisse em pacientes que não foram submetidos a monitorização. A identificação de um grupo de intensivistas na América Latina que gerenciavam rotineiramente lesões cerebrais traumáticas graves sem usar monitores disponíveis e para os quais havia equilíbrio em relação à sua eficácia eliminou essa restrição ética e levou à implementação do ensaio randomizado e controlado descrito aqui.

Faltam dados de ensaios clínicos randomizados e controlados rigorosos de monitoramento da pressão intracraniana no tratamento de lesões cerebrais traumáticas, e poucos estudos prospectivos de caso-controle ou de coorte de alta qualidade foram conduzidos.⁷ Historicamente, a utilização da gestão baseada na monitorização tem sido confundida por vários fatores. Estas incluem o envolvimento de intensivistas e o desenvolvimento da subspecialidade de cuidados neurocríticos; as grandes melhorias na reanimação de pacientes com trauma (e daqueles com lesão cerebral, em particular); inúmeros desenvolvimentos no manejo de lesões cerebrais traumáticas durante atendimento de emergência pré-hospitalar, atendimento em pronto-socorro e reabilitação; e melhorias marcantes nas técnicas de monitoramento e gerenciamento na unidade de terapia intensiva (UTI). Tal confusão pode ser rigorosamente abordada apenas em um ensaio randomizado e controlado. Aqui relatamos os resultados de tal ensaio.

O objetivo principal do estudo Benchmark Evidence from South American Trials: Treatment of Intracranial Pressure (BEST:TRIP) foi determinar se as informações derivadas do monitoramento da pressão intracraniana em pacientes com lesão cerebral traumática grave melhoram a prática médica e os resultados dos pacientes. Nossa hipótese primária era que um protocolo de manejo baseado no uso de monitoramento da pressão intracraniana resultaria em redução da mortalidade e melhora na recuperação neuropsicológica e funcional em 6 meses. Nossa hipótese secundária foi que a incorporação de monitoramento de pressão intracraniana

a orientação no manejo de lesões cerebrais traumáticas graves traria benefícios para o sistema de saúde, incluindo um risco reduzido de complicações e uma permanência mais curta na UTI.

Métodos

Design de estudo

O estudo foi um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, com atribuição aleatória para monitoramento da pressão intracraniana (o grupo de monitoramento de pressão) ou exames de imagem e clínico (o grupo de exames de imagem-clínicos). A randomização foi estratificada de acordo com o local do estudo, gravidade da lesão e idade. O estudo foi iniciado em três hospitais bolivianos (para detalhes, consulte o Apêndice Suplementar, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org); um hospital boliviano adicional e dois hospitais equatorianos foram posteriormente recrutados para aumentar o número de matrículas. Todos os seis locais tinham UTIs com intensivistas, serviços de tomografia computadorizada (TC) 24 horas por dia e cobertura de neurocirurgia, além de grandes volumes de pacientes com trauma.

Elegibilidade

Todos os pacientes que apresentaram lesão cerebral traumática foram avaliados quanto à elegibilidade na admissão nos hospitais do estudo. Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter 13 anos de idade ou mais e ter uma pontuação na Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 3 a 8 (com uma pontuação no componente motor da ECG de 1 a 5 se o paciente fosse entubado) ou uma pontuação mais alta na admissão que caiu para a faixa especificada dentro de 48 horas após a lesão. (A ECG varia de 3 a 15, com pontuações mais altas indicando níveis mais elevados de consciência; a pontuação motora varia de 1 a 6.) Pacientes com uma pontuação ECG de 3 e pupilas fixas e dilatadas bilaterais e aqueles com uma lesão considerada insustentável foram excluídos. A lista completa de critérios de inclusão e exclusão foi relatada anteriormente e está disponível no Apêndice Suplementar. O consentimento informado foi obtido para todos os participantes.

Tarefas e intervenções em grupo

As sequências de randomização foram geradas por computador por um bioestatístico do data center e foram estratificadas de acordo com o local, gravidade da lesão (pontuação GCS de 3 a 5, ou pontuação motora GCS de 1 a 2 se o paciente foi intubado, vs. pontuação GCS de

6 a 8, ou escore motor da ECG de 3 a 5 se o paciente foi intubado) e idade (<40 anos vs. ≥40 anos), com tamanho de bloco de 2 ou 4 (ver Apêndice Suplementar).

O estudo foi conduzido de acordo com o protocolo (disponível em NEJM.org), que especificava a obtenção de três tomografias computadorizadas (no início do estudo, 48 horas e 5 a 7 dias) e cuidados de suporte padrão fornecidos para cada paciente, com cuidado para incluir ventilAÇÃO mecânica, sedação e analgesia. Problemas não neurológicos foram tratados de forma agressiva em ambos os grupos.

Os pacientes aleatoriamente designados para o grupo de monitoramento de pressão tiveram um monitor intraparenquimatoso colocado o mais rápido possível e foram tratados para manter uma pressão intracraniana inferior a 20 mm Hg, de acordo com as diretrizes para o manejo de traumatismo crânioencefálico grave.⁴⁻⁷(para mais informações consulte a descrição dos protocolos de tratamento no Apêndice Suplementar). A drenagem do líquido cefalorraquídiano exigiu a colocação de ventriculostomia. O atendimento aos pacientes designados aleatoriamente para o grupo de exame clínico de imagem foi fornecido de acordo com um protocolo baseado no padrão pré-julgamento para atendimento nos três hospitais participantes originais (ver Apêndice Suplementar). Na ausência de lesões de massa intracraniana que necessitassem de cirurgia, os sinais de hipertensão intracraniana na imagem ou no exame clínico foram tratados primeiro com terapias hiperosmolares com o uso de doses especificadas pelo protocolo em um horário fixo de administração, hiperventilação leve opcional (com pressão parcial de sangue arterial) dióxido de carbono de 30 a 35 mm Hg e drenagem ventricular opcional. O edema contínuo levou à consideração da administração de barbitúricos em altas doses. Tratamentos adicionais foram necessários para pacientes com "piora neurológica",⁹ edema persistente ou sinais clínicos de hipertensão intracraniana. (Mais informações sobre as intervenções fornecidas e sobre as definições operacionais – incluindo a definição de neuroagravamento – estão disponíveis no Apêndice Suplementar.)

Resultados

O desfecho primário, avaliado dentro de 6 meses após o início do estudo, foi um composto de 21 componentes: medidas de sobrevivência (tempo de sobrevivência, contado como 1 componente), duração e nível de consciência prejudicada (tempo para seguir comandos, soma de erros no questão de orientação

ções do Teste de Orientação e Amnésia de Galveston [GOAT] na alta hospitalar — 2 componentes), estado funcional e orientação 3 meses após a lesão (avaliado com o uso da Escala Estendida de Resultados de Glasgow [GOS-E], Escala de Avaliação de Incapacidade e GOAT — 3 componentes) e estado funcional e neuropsicológico 6 meses após lesão (15 componentes). A bateria de testes incluiu medidas de estado mental, memória de trabalho, velocidade de processamento de informações, memória episódica e aprendizagem, fluência verbal, função executiva e destreza motora (informações sobre a faixa e direção das pontuações para cada medida são fornecidas na Tabela S2 em o Apêndice Suplementar). Examinadores treinados que não tinham conhecimento das tarefas de grupo administraram os testes aos 3 e 6 meses. A qualidade e o monitoramento dos dados são discutidos no Apêndice Suplementar.

Para o desfecho primário, o percentil de cada participante foi determinado separadamente para cada uma das 21 medidas; o resultado geral foi a média dos 21 percentis (uma escala de 0 a 100, com percentis mais baixos representando piores resultados); para obter detalhes, consulte a seção de resultados no Apêndice Suplementar. Os desfechos secundários especificados pelo protocolo foram o tempo de permanência na UTI (medido como o número total de dias na UTI e o número de dias na UTI em que o paciente recebeu pelo menos um tratamento específico para o cérebro) e complicações sistêmicas. Os tratamentos específicos do cérebro foram aqueles direcionados à hipertensão intracraniana e incluíram a administração de agentes hiperosmolares e pressores e o uso de hiperventilação, mas excluíram ventilação, sedação e analgesia. Os resultados secundários post hoc adicionais foram o tempo de internação hospitalar, o número de dias de ventilação mecânica, o tratamento com barbitúricos em altas doses ou craniectomia descompressiva e a intensidade terapêutica (para detalhes, veja o Apêndice Suplementar). Para algumas análises focadas especificamente em intervenções para hipertensão intracraniana, definimos a duração da terapia como o número de dias desde a lesão até o último tratamento específico do cérebro. Os dados de pacientes que sobreviveram por mais de 1 dia após o último tratamento específico para o cérebro (coletivamente denominados subgrupo de sobreviventes do tratamento cerebral) também foram analisados. Integraramos tratamentos específicos do cérebro somando o número de tratamentos administrados por hora ao longo do intervalo de tratamento. Os dados de pacientes que sobreviveram por mais de 1 dia após o último tratamento específico para o cérebro (coletivamente denominados subgrupo de sobreviventes do tratamento cerebral) também foram analisados. Integraramos tratamentos específicos do cérebro somando o número de tratamentos administrados por hora ao longo do intervalo de tratamento. Os dados de pacientes que sobreviveram por mais de 1 dia após o último tratamento específico para o cérebro (coletivamente denominados subgrupo de sobreviventes do tratamento cerebral) também foram analisados. Integraramos tratamentos específicos do cérebro somando o número de tratamentos administrados por hora ao longo do intervalo de tratamento.

Supervisão do Estudo

O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional da Universidade de Washington e pelos comitês de ética de todos os centros de estudo. Todos os autores atestam a precisão e integridade dos dados e análises de dados e a fidelidade deste relatório ao protocolo do estudo. A Integra Life Sciences doou os cateteres utilizados no monitoramento da pressão intracraniana e forneceu apoio adicional irrestrito para este projeto. Integra não teve nenhum papel na concepção ou condução do estudo, na análise dos dados ou na redação do manuscrito.

Análise Estatística

O tamanho amostral planejado de 324 foi determinado por meio de simulação para fornecer 80% de poder para detectar um aumento de 10 pontos percentuais na porcentagem de pacientes com boa evolução ou com incapacidade moderada de acordo com o GOS-E (odds ratio with imaging and exame clínico versus monitoramento da pressão, 1,5) e uma melhoria correspondente em outras medidas (ver Apêndice Suplementar). Uma análise de eficácia provisória planejada foi realizada quando metade dos participantes haviam sido submetidos à avaliação de 6 meses.

A hipótese primária foi testada com a utilização do teste de Wilcoxon bloqueado,¹¹ com bloqueio nos fatores de estratificação e nível de significância bilateral de 0,05. Obtivemos odds ratio e intervalos de confiança a partir de um modelo logístico de probabilidades proporcionais, contabilizando os mesmos fatores (ver Apêndice Suplementar).¹⁰ Esta análise foi complementada por análises semelhantes de medidas individuais e análises compostas de medidas de subgrupos. Modelos de Cox foram utilizados para analisar a sobrevivência. Um nível de significância de 0,01 foi utilizado para testar hipóteses secundárias. As análises principais incluíram dados de todos os participantes atribuídos aleatoriamente a um grupo de tratamento (população com intenção de tratar). As análises de sensibilidade incluíram análises restritas aos pacientes que sobreviveram, aos que receberam o tratamento designado e aos que sobreviveram durante pelo menos 24 horas após receberem tratamentos específicos para o cérebro.

Resultados

Participantes do estudo

Os pacientes foram recrutados entre setembro de 2008 e outubro de 2011, com a última consulta de acompanhamento

ocorrendo em maio de 2012 (ver Fig. S1 no Apêndice Suplementar para informações sobre triagem, randomização e acompanhamento). O ensaio terminou quando o tamanho da amostra planejado foi atingido. Dos 528 pacientes elegíveis, 204 (39%) foram excluídos antes da randomização (ver Tabela S4 no Apêndice Suplementar para uma comparação das características basais dos pacientes inscritos e dos pacientes excluídos). Dos pacientes submetidos à randomização, 92% foram acompanhados por 6 meses ou até o óbito (Tabela S4 do Apêndice Suplementar). As violações do protocolo foram poucas (Tabela S5 no Apêndice Suplementar). Os dois grupos de tratamento foram semelhantes no início do estudo no que diz respeito a todas as características iniciais (Tabela 1 e Tabela S6 no Apêndice Suplementar).

Os incidentes de trânsito foram a principal causa dos ferimentos. Apenas 45% dos participantes foram transportados para o primeiro hospital de ambulância. A maioria foi transferida de outro centro para hospitais de estudo; o tempo mediano de chegada ao primeiro hospital foi de 1,0 hora para internações diretas e 2,7 horas para transferências. O tempo médio desde a lesão até a chegada aos centros de estudo para todos os pacientes foi de 3,1 horas. Não fomos capazes de adquirir informações precisas sobre intervenções pré-hospitalares ou insultos secundários precoces (ou seja, hipoxemia ou hipotensão) porque não foram avaliados e registrados de maneira uniforme.

Lesão Inicial

Dos participantes do estudo que foram submetidos à randomização, 24% tiveram uma pontuação na ECG mais alta na admissão, mas posteriormente caiu para a faixa especificada para inscrição. A mediana da pontuação motora da GCS na randomização foi de 4,0; 49% dos participantes tiveram lesões cerebrais localizadas, e nenhum dos participantes seguiu comandos. Um ou ambos os alunos não reagiram em 44% dos participantes. Na Escala Abreviada de Lesões (variando de 0 a 6, com pontuações mais altas indicando lesões mais graves), a pontuação mediana para traumatismo cranioencefálico foi 5; 82% dos participantes obtiveram pontuação igual ou superior a 4. A TC inicial revelou uma alta gravidade da lesão em geral, com lesão difusa de grau III²⁻¹⁴ (inchaço do cérebro causando compressão das cisternas basais, sem lesão de massa ou desvio da linha média >5 mm) em 43% dos participantes e lesões de massa que necessitaram de tratamento cirúrgico em 33%. As cisternas mesencefálicas estavam comprimidas ou ausentes em 85% dos participantes, e a linha média estava deslocada em mais de 5 mm em 36%.

Tabela 1.Características iniciais dos participantes do estudo.*

Variável	Monitoramento de pressão Grupo (N = 157)	Imagem – Clínica Grupo de Exame (N = 167)
Idade - ano		
Mediana	29	29
Intervalo interquartil	22-44	22-44
Sexo masculino – não. (%)	143 (91)	140 (84)
Transferido de outro hospital — n.º/n.º total. (%)	97/157 (62)	101/166 (61)
Tempo de admissão no hospital de estudo - horas		
Mediana	3,5	2,9
Intervalo interquartil	1,1-8,3	1,0-6,5
Admissões diretas		
Mediana	1,0	1,0
Intervalo interquartil	0,5-1,5	0,5-2,0
Transferências		
Mediana	6,3	5,0
Intervalo interquartil	3,3-12,2	2,8-9,8
Hora de admissão no primeiro hospital		
Mediana	3,0	2,5
Intervalo interquartil	1,1-6,6	1,3-6,3
Escala de Coma de Glasgow na randomização — escore motor†		
Mediana	5	4
Intervalo interquartil	3-5	3-5
Classificação Marshall na TC inicial — não. (%)‡		
Lesão difusa I	1 (1)	0
Lesão difusa II	24 (15)	20 (12)
Lesão difusa III	70 (45)	68 (41)
Lesão difusa IV	10 (6)	12 (7)
Lesão em massa evacuada	48 (31)	58 (35)
Lesão de massa não evacuada	4 (3)	7 (4)
Escala Abreviada de Lesões — pontuação para cabeça§		
Mediana	5	5
Intervalo interquartil	4-5	4-5
Cisternas mesencefálicas comprimidas ou ausentes na TC inicial — n.º/n.º total. (%)	131/157 (83)	143/165 (87)
Deslocamento da linha média (≥ 5 mm) detectado na TC inicial — n.º/n.º total. (%)	53/157 (34)	64/164 (39)
Sinais de hipertensão intracraniana detectados na TC inicial — não/total não. (%)¶	140/156 (90)	146/164 (89)

*Não houve diferenças significativas entre os grupos. Dados adicionais estão disponíveis na Tabela S6 no Apêndice Suplementar.

† A faixa de pontuação para o componente motor da Escala de Coma de Glasgow é de 1 a 6, com pontuações mais altas indicando nível superior de consciência.

‡ A classificação Marshall de lesão cerebral traumática é baseada em uma revisão de tomografias computadorizadas, com lesão difusa I indicando não patologia visível, lesão difusa II indicando presença de cisternas, com desvio da linha média de 0 a 5 mm, lesão difusa III indicando patologia semelhante à lesão difusa II, mas com inchaço, e lesão difusa IV indicando patologia semelhante à observada em lesões difusas II ou III, com desvio da linha média superior a 5 mm. Para informações mais detalhadas, consulte a seção Definições no Apêndice Suplementar e Marshall et al.¹² As porcentagens para esta variável excluem valores desconhecidos. § As pontuações na Escala Abreviada de Lesões variam de 1 a 6, com valores mais altos representando lesões mais graves.

¶ Os dados sobre sinais de hipertensão intracraniana são baseados na impressão do médico intérprete.

Os resultados clínicos

A Tabela 2 (e a Tabela S7A no Apêndice Suplementar) mostra os resultados para o desfecho primário (composto), medidas individuais e análises de sensibilidade. Não houve diferenças significativas entre os grupos. As taxas de sobrevivência para os dois grupos de estudo são mostradas na Figura 1. A mortalidade em 14 dias foi de 30% no grupo de exame clínico de imagem, em comparação com 21% no grupo de monitoramento de pressão (taxa de risco, 1,36; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,87 a 2,11; P=0,18); a mortalidade em 6 meses foi de 41% e 39% nos dois grupos, respectivamente (taxa de risco, 1,10; IC 95%, 0,77 a 1,57; P = 0,60). Os resultados para o desfecho primário foram semelhantes em uma análise restrita aos sobreviventes e em análises de subgrupos definidos por sexo (análise de subgrupo pré-especificado), local, achados tomográficos e idade (Tabelas S7B e S8 no Apêndice Suplementar).

Processos de Cuidado

A Tabela 3 (e a Tabela S9A no Apêndice Suplementar) mostra as comparações entre grupos para variáveis que refletem processos de cuidado. O tempo de internação hospitalar foi marginalmente menor no grupo de exames clínicos de imagem do que no grupo de monitoramento de pressão somente quando todos os participantes submetidos à randomização foram incluídos na análise. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao tempo de permanência na UTI, tanto na população com intenção de tratar quanto no subgrupo de sobreviventes de tratamento cerebral (Tabela S9B no Apêndice Suplementar). Para esse subgrupo, a mediana do tempo de internação foi de 13 dias na UTI e 26 dias no hospital. Não houve diferenças significativas entre os grupos no número de dias de ventilação mecânica. A avaliação de complicações não neurológicas também não revelou diferenças significativas.

Mesa 2. Os resultados clínicos.*				
Variável	Monitoramento de pressão	Imagen - Clínica	Valor P	Probabilidades Proporcionais Proporção (IC 95%)†
	Grupo (N = 157)	Grupo de Exame (N = 167)		
Pacientes avaliados aos 6 meses — não. (%)	144 (92)	153 (92)		
Resultado primário‡			0,49§	1,09 (0,74–1,58)
Mediana	56	53		
Intervalo interquartil	22–77	21–76		
Mortalidade cumulativa aos 6 meses —%	39	41	0,60¶	1,10 (0,77–1,57)
Escala GOSE aos 6 meses - não. (%)				
Morte	56 (39)	67 (44)**	0,40§	1,23 (0,77–1,96)
Resultado desfavorável	24 (17)	26 (17)		
Resultado favorável	63 (44)	60 (39)		

* Resultados adicionais estão listados na Tabela S7A no Apêndice Suplementar. Os resultados apenas para sobreviventes estão listados na Tabela S7B no Apêndice Suplementar.

† Odds ratios proporcionais foram ajustados para local, idade e gravidade da lesão. Um valor superior a 1 indica um melhor resultado para o grupo de monitoramento de pressão. O estudo foi desenhado para detectar uma diferença correspondente a uma razão de chances de 1,5. CI denota intervalo de confiança.

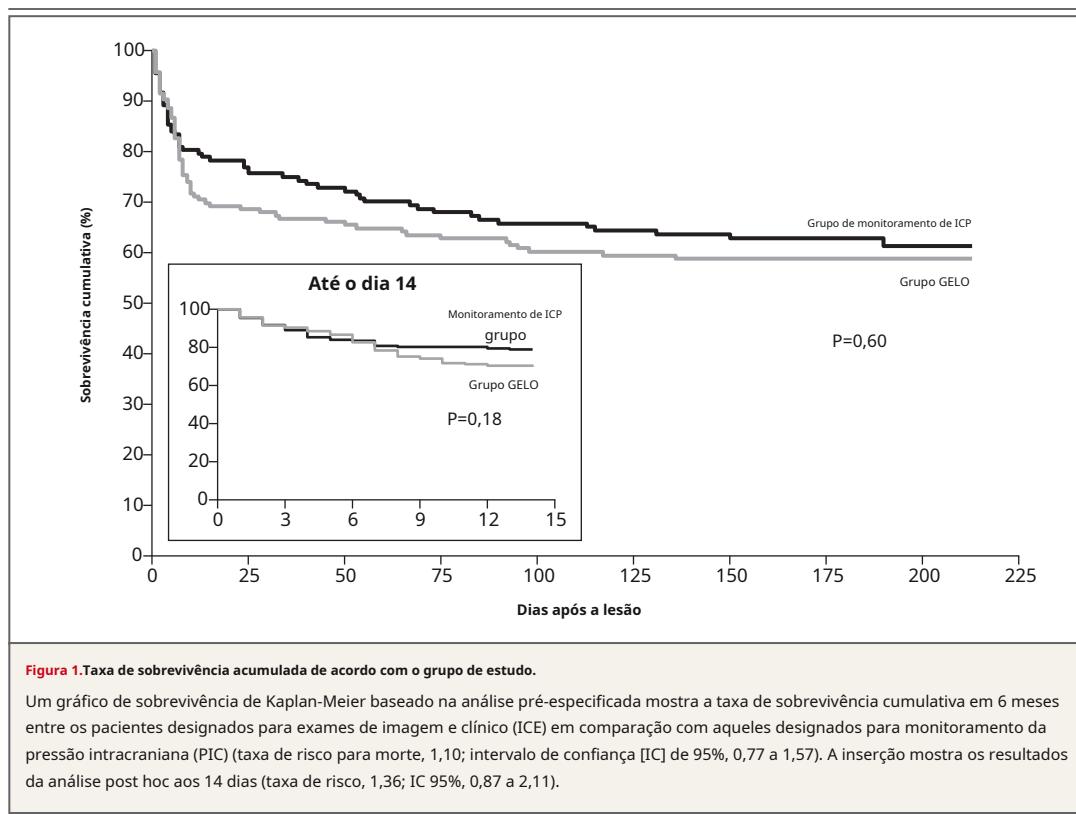
‡ O desfecho primário foi baseado em uma medida composta e calculado como um percentil médio de 21 elementos. O intervalo é de 0 a 100 e um percentil mais alto indica um resultado melhor. Uma descrição detalhada do resultado composto aparece na seção de resultados do Apêndice Suplementar; elementos individuais estão listados na Tabela S2 no Apêndice Suplementar.

§ A significância estatística foi determinada por meio de um teste bloqueado de Wilcoxon estratificado de acordo com o local, idade e gravidade da lesão na randomização.

¶ A significância estatística foi determinada por meio do modelo de regressão de Cox com ajuste para local, idade e gravidade da lesão na randomização.

|| A Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE) varia de 1 a 8, sendo 1 indicando morte e 8 indicando a recuperação mais favorável. Pacientes com pontuação variando de 2 a 4 foram classificados como desfecho desfavorável e aqueles com pontuação variando de 5 a 8 foram classificados como desfecho favorável.

** A mortalidade para a avaliação GOSE de 6 meses foi superior à mortalidade cumulativa porque os dados dos participantes que perderam acompanhamento foram excluídos da avaliação GOSE de 6 meses, mas foram incluídos como dados censurados para o cálculo da mortalidade cumulativa.



diferenças entre os grupos de tratamento, exceto que os pacientes no grupo de monitoramento de pressão tiveram uma taxa significativamente maior de úlceras de decúbito (12%, vs. 5% no grupo de exame clínico por imagem; $P = 0,03$).

O tempo médio durante o qual a pressão intracraniana foi monitorada foi de 3,6 dias em todo o grupo de monitoramento de pressão e 4,0 dias no subgrupo de sobreviventes de tratamento cerebral (Tabela 3 e Tabelas S9A e S9B no Apêndice Suplementar). As porcentagens medianas e médias de leituras de 20 mm Hg ou superiores foram de 7 e 20%, respectivamente, em toda a população do estudo e de 5 e 13%, respectivamente, no subgrupo de sobreviventes de tratamento cerebral. Para estes respectivos grupos, a pressão intracraniana foi de 20 mm Hg ou superior inicialmente em 37% e 29% dos pacientes e em qualquer momento durante a monitorização em 79% e 76% dos pacientes. A incidência de agravamento neurológico após a randomização foi de 25% para toda a população do estudo e não diferiu significativamente entre os dois grupos de tratamento.

O intervalo médio durante o qual os pacientes receberam tratamento específico para o cérebro foi significativamente maior no grupo de exame clínico-imagem

do que no grupo de monitoramento de pressão. Além disso, análises post hoc da intensidade do tratamento integrado (ver a definição na seção de resultados no Apêndice Suplementar) revelaram que o número total de tratamentos foi significativamente maior para o grupo de exames clínicos de imagem como um todo e para os sobreviventes do tratamento cerebral subgrupo do que para o grupo de monitoramento de pressão. A Tabela 3 e a Tabela S9A no Apêndice Suplementar mostram que o uso de barbitúricos em altas doses foi maior no grupo de monitoramento de pressão do que no grupo de exame clínico por imagem (24% vs. 13%). Não houve diferença significativa entre os grupos no número de pacientes submetidos à craniectomia. A proporção de pacientes tratados com solução salina hipertônica e a proporção tratada com hiperventilação foram significativamente maiores no grupo de exame clínico por imagem do que no grupo de monitoramento de pressão (72% vs. 58% e 73% vs. 60%, respectivamente). Entre os pacientes que receberam tratamento com manitol ou solução salina hipertônica, a duração do tratamento foi maior no grupo de avaliação clínica por imagem do que no grupo de monitoramento de pressão (21 horas vs. 13 horas para

manitol e 21 horas vs. 10 horas para solução salina hipertônica).

Eventos adversos

As distribuições de eventos adversos graves, eventos adversos, complicações e eventos adversos relacionados ao cateter são mostradas na Tabela 4, bem como nas Tabelas S10A e S10B do Apêndice Suplementar. Não houve eventos adversos graves relacionados ao cateter em nenhum dos grupos de estudo.

Discussão

Nossos resultados não apoiam a suposta superioridade do manejo guiado pelo monitoramento da pressão intracraniana em relação ao manejo guiado por exame neurológico e tomografia computadorizada seriada em pacientes com traumatismo crânioencefálico grave. O monitoramento da pressão intracraniana é a base do tratamento para lesão cerebral traumática grave. O princípio que orienta intervenções adicionais, como o monitoramento da pressão de perfusão cerebral

ou modificação da perfusão tecidual, é a manutenção da pressão intracraniana abaixo de 20 mm Hg.

A maioria dos dados de ensaios não randomizados e controlados apoiam a associação do tratamento baseado na pressão intracraniana monitorada com melhor recuperação, o que levou à recomendação desta abordagem em edições sucessivas de diretrizes publicadas para o manejo de traumatismo crânioencefálico grave.⁴⁻⁷(embora tenha havido apelos para um ensaio randomizado e controlado). Literatura dissidente existe. Em dois estudos retrospectivos, não houve associação¹⁵ ou uma associação negativa¹⁶ entre o tratamento baseado na monitorização e o resultado, e num estudo mais antigo, pequeno e de baixa qualidade sobre a utilidade da monitorização na orientação da dosagem de manitol, a monitorização não foi considerada útil.¹⁷

Como nosso estudo foi realizado na Bolívia e no Equador, até que ponto os resultados podem ser generalizados para outras populações de pacientes merece discussão. Nossos dados sugerem que os cuidados prestados nos hospitais do estudo aderiram às

Tabela 3.Processos de Cuidado.*

Variável	Monitoramento de pressão Grupo (N = 157)	Imagen – Clínica Grupo de Exame (N = 167)	Valor P†	Probabilidades Proporcionais Proporção (IC 95%)‡
Duração do monitoramento da PIC — dias			-	-
Mediana	3,6			
Intervalo interquartil	2,0–6,6			
PIC inicial ≥20 mm Hg — número/número total. (%)	55/147 (37)	-	-	-
PIC ≥20 mm Hg —% de leituras		-	-	-
Mediana	7			
Intervalo interquartil	1–31			
PPC ≤60 mm Hg —% de leituras		-	-	-
Mediana	6			
Intervalo interquartil	2–21			
Comparações especificadas por protocolo				
Tempo de permanência na UTI — dias			0,25	0,81 (0,55–1,18)
Mediana	12	9		
Intervalo interquartil	6–17	6–16		
Tempo de permanência na UTI com tratamento específico para o cérebro — dias§			0,002	1,87 (1,28–2,75)
Mediana	3,4	4,8		
Intervalo interquartil	1,1–7,0	2,3–7,4		
Complicações respiratórias — não. (%)	93 (59)	108 (65)	0,36	1,00 (0,63–1,59)
Sepse — não. (%)	16 (10)	12 (7)	0,43	0,61 (0,27–1,41)
Úlceras de decúbito — não. (%)	19 (12)	8 (5)	0,03	0,35 (0,15–0,85)
Complicações não neurológicas — não. (%)	134 (85)	147 (88)	0,52	1,20 (0,62–2,34)

Tabela 3.(Continuo.)

Variável	Monitoramento de pressão Grupo (N = 157)	Imagen - Clínica Grupo de Exame (N = 167)	Valor P†	Probabilidades Proporcionais Proporção (IC 95%)‡
Comparações post hoc¶				
Intensidade de tratamento específica para o cérebro integrada			<0,001	2,36 (1,60-3,47)
Mediana	69	125		
Intervalo interquartil	13-181	45-233		
Tratamentos individuais — n.%/n.% total. (%)				
Manitol	80/157 (51)	94/166 (57)	0,25	1,32 (0,82-2,13)
Solução salina hipertônica	90/156 (58)	119/166 (72)	0,008	1,95 (1,19-3,22)
Furosemida	6 (4)	13 (8)	0,11	2,53 (0,82-7,81)
Hiperventilação	93 (60)	122 (73)	0,003	2,16 (1,29-3,61)
Drenagem do líquido cefalorraquidiano	1 (1)	3 (2)	0,37	2,84 (0,29-27,78)
Barbitúricos	38 (24)	22 (13)	0,02	0,46 (0,25-0,83)
Procedimentos neurocirúrgicos — n.%/n.% total. (%)				
Craniotomia para lesão de massa	63/157 (40)	74/166 (45)	0,50	1,19 (0,76-1,86)
Craniectomia	44/157 (28)	49/166 (30)	0,81	1,04 (0,63-1,69)
Sozinho	9 (6)	9 (5)	1,00	0,93 (0,35-2,42)
Com outro procedimento neurocirúrgico	35 (22)	40 (24)	0,79	1,07 (0,63-1,80)

* Variáveis adicionais medidas como parte dos processos de atendimento estão listadas na Tabela S9A do Apêndice Suplementar para todos os pacientes submetidos à randomização. Os processos de atendimento para tratamento específico do cérebro apenas para sobreviventes estão listados na Tabela S7B do Apêndice Suplementar. PPC denota pressão de perfusão cerebral, pressão intracraniana PIC e unidade de terapia intensiva de UTI.

† Os valores de P para comparações nas quais a mediana e o intervalo interquartil são fornecidos foram calculados com o uso de um teste de Wilcoxon bloqueado¹¹; todos os outros valores de P foram calculados com o uso do teste exato de Fisher.

‡ Para odds ratios proporcionais, um valor maior que 1 indica uma avaliação mais favorável para o grupo de monitoramento de pressão.

§ O tempo de permanência na UTI com tratamento específico para cérebro foi definido como o tempo até a última utilização de tratamento para hipertensão intracraniana além de ventilação, sedação ou analgesia.

¶ A intensidade do tratamento para comparações post hoc foi definida como o número de tratamentos diferentes para hipertensão intracraniana (outros do que ventilação, sedação ou analgesia) por hora, somados ao longo da duração do tratamento específico do cérebro, e contando altas doses de manitol, solução salina hipertônica ou hiperventilação como dois tratamentos. Consulte a Tabela S9A no Apêndice Suplementar para obter detalhes.

fundamentos dos cuidados na UTI e foi consistente com o desenho do estudo. A reanimação pré-hospitalar está menos desenvolvida na Bolívia e no Equador do que nos países de rendimento mais elevado, e os pacientes mais gravemente feridos nesses dois países podem não sobreviver o tempo suficiente para chegar ao hospital. Assim, a população do estudo pode ter sofrido lesões cerebrais menos graves do que populações comparáveis de UTI em países de renda mais elevada. Por outro lado, uma reanimação pré-hospitalar menos avançada pode resultar em insultos secundários (por exemplo, hipoxemia e hipotensão), o que serviria para aumentar a gravidade da lesão. Em nosso estudo, as leituras iniciais e subsequentes da pressão intracraniana, os achados na TC e as respostas pupilares foram todos consistentes com lesão muito grave.

lesões cerebrais graves, cujos cuidados eram bem administrados nas UTIs dos países mais ricos. Os resultados que reportamos sobre a mortalidade precoce também foram semelhantes aos relatados em países de rendimento mais elevado.¹⁴ A sobrevida aos 6 meses é confundida pela elevada mortalidade (35% dos óbitos) após os primeiros 14 dias, o que provavelmente está relacionado aos limitados recursos disponíveis após a alta da UTI. Nenhum dos participantes do estudo recebeu reabilitação ou cuidados médicos extensos após a alta hospitalar. A população idosa com traumatismo crânioencefálico, que é proeminente em países de alta renda, não foi representada neste estudo.

Diferenças entre grupos nos tratamentos individuais administrados (com maior uso de solução salina hipertônica, manitol e hiperventilação no grupo de exames de imagem-clínicos do que no grupo de exame clínico de imagem).

Tabela 4.Eventos adversos graves ou relacionados ao cateter.*

Acontecimento adverso	Monitoramento de pressão Grupo (N = 157)	Imagen - Clínica Grupo de Exame (N = 167)	Valor P†
<i>número (porcentagem)</i>			
Eventos relacionados ao cateter de PIC‡	10 (6)	-	-
Infecção	0	-	-
Mau funcionamento do cateter	4 (3)	-	-
Remoção não planejada do cateter	4 (3)	-	-
Hemorragia	2 (1)	-	-
Qualquer evento adverso grave	70 (45)	76 (46)	0,91
Infecções	13 (8)	10 (6)	0,52
Eventos do sistema nervoso, excluindo infecções	19 (12)	29 (17)	0,21
Eventos do sistema respiratório, excluindo infecções	9 (6)	8 (5)	0,81
Eventos do sistema cardiovascular	17 (11)	13 (8)	0,44
Morte por causa não especificada	12 (8)	12 (7)	1,00

* Eventos adversos adicionais estão listados nas Tabelas S10A e S10B no Apêndice Suplementar. † A significância estatística foi calculada utilizando o teste exato de Fisher.

‡ Nenhum dos eventos adversos relacionados ao cateter atende aos critérios para evento adverso grave.

grupo de monitoramento de pressão) refletem diferenças nas abordagens de tratamento: tratamento programado no protocolo de exame clínico por imagem e tratamento conforme indicado no protocolo de monitoramento de pressão. A medição quantitativa de pressão intracraniana e a consequente pressão intracraniana tratamento provavelmente explicam mais administração frequente de altas doses de barbitúricos e altas doses de solução salina hipertônica no grupo de monitoramento de pressão.

Houve necessidade de padronizar o tipo de monitoramento utilizado. O monitoramento intraparenquimatoso foi escolhido pela sua precisão,⁷ facilidade de inserção, perfil de segurança,¹⁸ e baixos requisitos de manutenção. A alternativa – um cateter ventricular transduzido, que é aceito mundialmente e estava disponível, mas raramente usado nos locais de estudo antes do início do estudo – não foi considerada tão compatível com o cenário do nosso estudo, embora ofereça a opção terapêutica inherentemente útil de drenagem do líquido cefalorraquidiano. A drenagem do líquido cefalorraquidiano era uma opção de tratamento que exigiria a colocação de ventriculostomia separada - uma abordagem de monitoramento semelhante à especificada no protocolo para o estudo em andamento Monitoramento de oxigênio no tecido cerebral em lesão cerebral traumática (BOOST 2) (ClinicalTrials. número gov , NCT00974259). A drenagem do líquido cefalorraquidiano é consistente com as diretrizes baseadas

gerenciamento.⁷ Embora seja eficaz como meio de reduzir temporariamente a pressão intracraniana elevada,¹⁹ a drenagem não demonstrou melhorar o resultado de lesão cerebral traumática grave.²⁰

O que está aqui em causa não é a questão de saber se grupos foram tratados para hipertensão intracraniana. Nós investigamos se as diretrizes baseadas em⁷ O protocolo utilizado neste estudo melhorou significativamente o resultado. Nossos resultados não suportam a superioridade do tratamento baseado na monitorização da pressão intracraniana⁷ sobre o tratamento guiado por testes neurológicos e tomografia computadorizada seriada na melhoria da recuperação de curto ou longo prazo na população geral de pacientes com lesão cerebral traumática grave. Este achado não argumenta contra o uso da monitorização da pressão intracraniana. Apenas o algoritmo intervencionista baseado em monitoramento foi testado aqui. É possível que o protocolo de exame clínico-imagem tenha proporcionado controle superior da pressão intracraniana.¹⁷ Alternativamente, a falta de eficácia pode ser atribuída a outros factores, tais como a utilização de um limiar universal para a pressão intracraniana ou as eficácia e efeitos tóxicos dos agentes terapêuticos utilizados, individualmente ou em combinação. Razões adicionais para a falta de eficácia podem incluir a interpretação dos dados sobre a pressão intracraniana (um foco em valores instantâneos em vez de

tendências ou na pressão intracraniana em vez da complacência cerebral), a falta de identificação de subtipos de lesão cerebral traumática que exigem diferentes abordagens de tratamento (a identificação do subtipo pode evoluir ao longo do tratamento), a primazia universal da manipulação da pressão intracraniana em oposição à consideração de outras intervenções fisiológicas (por exemplo, manejo da pressão de perfusão cerebral), ou mesmo a consideração da pressão intracraniana como uma variável de tratamento, em vez de apenas uma indicação da gravidade da doença.

O valor de conhecer a pressão intracraniana precisa não está sendo contestado aqui, nem o valor do tratamento agressivo de lesões cerebrais traumáticas graves está sendo questionado. Em vez disso, nossos dados sugerem que é necessária uma reavaliação do papel da manipulação da pressão intracraniana monitorada como parte do monitoramento multimodal e do tratamento direcionado de lesão cerebral traumática grave.

Apoiado pelos Institutos Nacionais de Saúde e pelo Centro Internacional Fogarty, pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (ROINS058302) e pela Integra Life Sciences.

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. *J Trauma* 2008;64:854-62.
 - 2.**Sahjpaul R, Girotti M. Monitoramento da pressão intracraniana em lesão cerebral traumática grave - resultados de uma pesquisa canadense. *Can J Neurol Sci* 2000;27:143-7.
 - 3.**Stocchetti N, Penny KI, Dearden M, et al. Gestão de cuidados intensivos de pacientes com lesões cerebrais na Europa: uma pesquisa do consórcio europeu de lesões cerebrais. *Cuidados Intensivos Med* 2001;27:400-6.
 - 4.**Bullock R, Chesnut R, Clifton G, et al. Diretrizes para o tratamento de traumatismos cranianos graves — revisão 1. Nova York: Brain Trauma Foundation, 1998.
 - 5.**Diretrizes para o manejo de traumatismo crânioencefálico grave. *J Neurotrauma* 2007;24:S1-734.
 - 6.**A Brain Trauma Foundation, a Associação Americana de Cirurgiões Neurológicos, a Seção Conjunta de Neurotrauma e Cuidados Intensivos. Diretrizes para o tratamento de traumatismos cranianos graves – revisão. *J Neurotrauma* 2017;45:7-62.
 - 7.**Bratton SL, Chesnut RM, Ghajar J, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. *J Neurotrauma* 2007;24:Suplemento:S1-S106.
 - 8.**Carney N, Lujan S, Dikmen S, et al. Monitoramento da pressão intracraniana em traumatismo crânioencefálico grave na América Latina: processo e métodos para um ensaio clínico randomizado multicêntrico. *J Neurotrauma* 2012;29:2022-9.
 - 9.**Morris GF, Juul N, Marshall SB, Benedict B, Marshall LF. Deterioração neurológica como potencial desfecho alternativo em ensaios clínicos em humanos de agentes farmacológicos experimentais para tratamento de lesões cerebrais traumáticas graves. *Neurocirurgia* 1998;43:1369-72.
 - 10.**O'Brien PC. Procedimentos para comparar amostras com múltiplos pontos finais. *Biometria* 1984;40:1079-87.
 - 11.**van Elteren P. Sobre a combinação de testes independentes de duas amostras de Wilcoxon. *Bull Inst Internat Stat* 1960;37:351-61.
 - 12.**Marshall LF, Bowers-Marshall S, Klauber MR, et al. Uma nova classificação de traumatismo crânioencefálico baseada em tomografia computadorizada. 75: Suplemento: S14-S20.
 - 13.**Associação para o Avanço da Medicina Automotiva. Escala Abreviada de Lesões (AIS). Barrington, Illinois: AAAM, 2001.
 - 14.**Marshall LF, Gautille T, Klauber MR, et al. O resultado de um ferimento grave na cabeça. *J Neurosurg* 1991;75:Suplemento:S28-S36.
 - 15.**Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, e outros. Efeito do monitoramento da pressão intracraniana e cuidados intensivos direcionados no resultado funcional após traumatismo crânioencefálico grave. *Crit Care Med* 2005;33:2207-13.
 - 16.**Shafi S, Diaz-Arrastia R, Madden C, Gentilello L. O monitoramento da pressão intracraniana em pacientes com lesão cerebral está associado à piora da sobrevida. *J Neurosurg* 2004;99:335-40.
 - 17.**Smith HP, Kelly D Jr, McWhorter JM, et al. Comparação de regimes de manitol em pacientes com traumatismo crânioencefálico grave submetidos a monitoramento intracraniano. *J Neurosurg* 1986;65:820-4.
 - 18.**Gelabert-González M, Ginesta-Galan V, Sernamito-García R, Allut AG, Bandín-Díéguez J, Rumbo RM. O dispositivo de pressão intracraniana Camino na prática clínica: avaliação em 1000 casos. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:435-41.
 - 19.**Kerr ME, Weber BB, Sereika SM, Wilberger J, Marion DW. Resposta à dose à drenagem do líquido cefalorraquídiano na perfusão cerebral em adultos com lesão cerebral traumática. *Neurocirurgia Foco* 2001;11(4):E1.
 - 20.**Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, et al. Tratamento agudo da lesão cerebral adquirida, parte II: uma revisão baseada em evidências de intervenções farmacológicas. *Lesões cerebrais* 2010;24:706-21.
- Copyright © 2012 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.