



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**Revisão dos principais preditores de
prognóstico no trauma craniencefálico grave**

Bruno Leite Pondé

Salvador (Bahia), 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Revisão dos principais preditores de prognóstico no trauma craniencefálico grave

Bruno Leite Pondé

Professor-orientador: José Roberto Tude Melo

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca
Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.**

P796 Pondé, Bruno Leite

Revisão dos principais preditores de prognóstico no trauma craniencefálico grave / Bruno Leite Pondé. – Salvador, 2012.

31 f.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Tude Melo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Neurologia. 2. Traumatismos Encefálicos. I. Tude Melo, José Roberto. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.83

Monografia: **Revisão dos principais preditores de prognóstico no trauma craniencefálico grave**, Bruno Leite Pondé.

Professor-orientador: José Roberto Tude Melo.

Co-orientador: Jamarly Oliveira Filho.

COMISSÃO REVISORA

Membros Titulares:

- José Roberto Tude Melo, Médico concursado do Complexo HUPES.
- Pedro Antônio Pereira de Jesus, Professor adjunto de neuroanatomia do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde.
- Telma Sumie Masuko, Professora adjunta de anatomia dos sistemas do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde.

Membro Suplente:

- Jamarly Oliveira Filho, Professor adjunto de neuroanatomia do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Biomorfologia do ICS-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor José Roberto Tude Melo, pelo fundamental apoio e inestimável prestatividade;

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Jmary Oliveira Filho, pela solicitude e disponibilidade;

À comissão revisora, pelas críticas e sugestões que possibilitaram o aprimoramento do trabalho.

À Martha Silvia Martinez Silveira Bebert, bibliotecária da Fundação Oswaldo Cruz, pela importante ajuda na elaboração da estratégia de busca;

Ao Professor Ricardo Pondé Luz pela revisão do escopo do texto, e a todos os amigos e familiares, pelo apoio, compreensão e carinho dedicados.

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS	1
ABREVIACÕES	2
I. RESUMO	3
II. INTRODUÇÃO	4
III. OBJETIVO	5
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	6
V. RESULTADOS.....	7
VI. DISCUSSÃO	8
VII. CONCLUSÕES	17
VIII. SUMMARY	18
IX. REFERÊNCIAS	19

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1. Principais preditores de prognóstico	7
---	----------

ABREVIACÕES

- GCS – Escala de coma de glasgow;
- GFAP – Proteína glial fibrilar ácida;
- GOS – Escala de desfecho de glasglow;
- NSE – Enolase neuronal específica;
- PaO₂ – Pressão de oxigênio alveolar;
- PbtO₂ – Pressão parcial de oxigênio tecidual;
- PIC – Pressão intracraniana;
- PPC – Pressão de perfusão cerebral;
- PS – Pressão sistólica;
- RNI – Razão normalizada internacional;
- TCE – Trauma craniencefálico;
- UTI – Unidade de terapia intensiva.

I. RESUMO:

REVISÃO DOS PRINCIPAIS PREDITORES DE PROGNÓSTICO NO TRAUMA CRANIENCEFÁLICO GRAVE.

Introdução: Os desfechos clínicos dos pacientes com trauma craniencefálico (TCE) grave são variáveis e as previsões prognósticas são incertas. A disponibilidade de grandes bancos de dados e avanços estatísticos tem facilitado o desenvolvimento de modelos de prognóstico de maior desempenho e generalização. As escalas de prognóstico, entretanto, são pouco utilizadas na prática clínica. **Objetivo:** Revisar os principais preditores clínicos e laboratoriais de prognóstico no TCE grave. **Materiais e Métodos:** Foram selecionados, a partir da leitura do título e resumo, artigos dos últimos cinco anos indexados à base de dados MEDLINE e publicados em revistas com fator de impacto $\geq 1,5$ ou índice h ≥ 10 . Ampliou-se a busca através das referências bibliográficas destes. Excluíram-se os artigos relacionados exclusivamente a técnicas de neuroimagem. **Resultados:** Foram analisados 124 artigos em que se identificaram doze variáveis preditoras de prognóstico no TCE grave: idade, etnia, gênero, pressão arterial, escala de coma de Glasgow (GCS), reflexo pupilar, temperatura, concentração de oxigênio, pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), glicemia, distúrbios da coagulação e biomarcadores. **Discussão:** Sabe-se que pacientes com idade inferior a dois anos e superior ou igual a trinta anos possuem maior mortalidade, assim como pacientes com $GCS \leq 5$; alterações do reflexo pupilar; e pressão sistólica ≤ 120 mmHg e ≥ 140 mmHg. O pior prognóstico está também relacionado à coagulopatias ($RNI < 0,9$ ou $> 1,2$), extremos da temperatura (temperatura $< 35C$ e $\geq 38C$), hipóxia (pressão parcial de oxigênio tecidual ≤ 15 mmHg) ou hiperóxia, $PIC \geq 20$ mmHg e $PPC \leq 50$ mmHg, hiperglicemia (≥ 150 mg/dL) e níveis séricos aumentados de S100B ($> 2,0 \mu\text{g/L}$), NSE ($> 7 \mu\text{g/L}$) e GFAP ($> 0.033 \mu\text{g/L}$). Já a etnia e o gênero são preditores questionáveis. **Conclusão:** Há necessidade de maiores estudos para definição de pontos de corte de alguns estados clínicos, como a hipotensão, e para a definição de intervalos terapêuticos adequados, como no tratamento da hiperglicemia.

PALAVRAS CHAVES: 1. Neurologia; 2. Traumatismos Encefálicos.

II. INTRODUÇÃO:

O trauma craneocefálico (TCE) é a agressão mais comum envolvendo o sistema nervoso central. Nos EUA ocorrem 1,7 milhão de TCE por ano com óbito em 3% dos casos ¹. Na cidade do Salvador (Bahia), cerca de 30% das vítimas de TCE possuem até 20 anos de idade e 41% destas entre 21 e 40 anos ², com taxa de letalidade de 22,9% ³. A maioria dos acidentados é do sexo masculino e os acidentes com meios de transporte são as principais causas de internamento em vítimas de TCE, totalizando 40,7% das internações, seguidos das agressões físicas com ou sem armas (25,4%) e quedas (24%) ³.

Os desfechos clínicos dos pacientes vítimas de TCE grave são variáveis e as previsões prognósticas são incertas ⁴. Entretanto, 80% dos médicos consideram importante saber de forma acurada o prognóstico do paciente ao instituir um tratamento ⁵. Os avanços em modelos estatísticos e a disponibilidade de grandes bancos de dados têm facilitado o desenvolvimento de modelos de prognóstico de maior desempenho e generalização ⁴.

As escalas de prognóstico são pouco utilizadas na prática clínica. A crítica existente é que estas são baseadas em estudos com amostras pequenas, muitos com metodologia inadequada e poucos com validação externa ⁶. Além disso, nenhum modelo foi elaborado em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, onde ocorre a maior parte dos traumas e os pacientes tem piores prognósticos ⁷.

III. OBJETIVO:

Identificar na literatura os principais preditores clínicos e laboratoriais de prognóstico no trauma craniocéfálico grave, a fim de ajudar nas decisões clínicas e na elaboração de futuros modelos prognósticos.

IV. MATERIAIS E MÉTODOS:

Para realização da revisão, se utilizou a base de dados MEDLINE e a seguinte estratégia de busca:

("TRAUMATIC BRAIN INJURY" OR "BRAIN INJURIES/mortality"[MESH] OR "BRAIN TRAUMA" OR "HEAD INJURY" OR "BRAIN INJURIES/complications"[MESH] OR "CRANIOCEREBRAL TRAUMA/mortality"[MESH] OR "CRANIOCEREBRAL TRAUMA/complications"[MESH]) AND (severe OR critically) AND ("TRAUMA SEVERITY INDICES"[MESH] OR "RISK FACTORS"[MESH] OR "PREDICTIVE VALUE OF TESTS"[MESH] OR "POOR OUTCOME" OR "UNFAVORABLE OUTCOME" OR "WORST OUTCOME" OR WORSENING OR MORTALITY OR "PROGNOSTIC MARKER" OR "PREDICTIVE MORTALITY" OR "PREDICTIVE FACTOR" OR "PROGNOSTIC FACTOR" OR "biomarkers" OR TREATMENT OUTCOME[MESH]) AND ("Retrospective Studies"[MESH] OR "Prospective Studies"[MESH])

Selecionaram-se os artigos dos últimos cinco anos que foram publicados em revistas com fator de impacto $\geq 1,5$ ou índice h ≥ 10 e que estavam relacionados diretamente ao tema por meio do título e resumo. Posteriormente, se ampliou a busca através das referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados. Não foram incluídos os artigos que relacionavam exclusivamente técnicas de neuroimagem ao prognóstico do paciente por não ser objetivo deste estudo.

V. RESULTADOS:

Encontrou-se 1520 artigos na base de dados MEDLINE com a estratégia de busca previamente elaborada. Foram submetidos à análise através do título e resumo, todos os 518 artigos dos últimos cinco anos, e selecionados 209 artigos que associavam diretamente preditores clínicos e/ou laboratoriais ao prognóstico do paciente no trauma craniocéfálico grave, não havendo limitações quanto aos tipos de estudo. A partir desta etapa, 79 artigos publicados em revistas com fator de impacto $\geq 1,5$ ou índice h ≥ 10 foram incluídos no estudo de maneira não sistemática. Ampliou-se, por fim, a busca através das referências destes, totalizando 124 artigos revisados.

Foram identificadas doze categorias frequentes na literatura, agrupadas em três grupos conforme quadro abaixo.

Quadro 01. Principais preditores de prognóstico:

Dados de identificação	Dados clínicos	Dados laboratoriais
Idade	Pressão Arterial	Glicemia
Gênero	GCS	Distúrbios da coagulação
Etnia	Reflexo pupilar	Biomarcadores
	Temperatura	
	Concentração de oxigênio	
	PIC e PPC	

GCS - Escala de Coma de Glasgow; PIC - Pressão intracraniana; PPC - Pressão de perfusão cerebral.

VI. DISCUSSÃO:

1) IDADE:

A mortalidade no TCE grave é maior nos extremos da idade. Ainda são necessários maiores estudos para explicar esta relação, porém há indícios de que isto decorra da menor capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e adaptação frente a perdas agudas de sangue ^{8,9}.

Análise do estudo IMPACT verificou que a partir dos 30 anos ocorre um aumento quase linear da mortalidade dos pacientes ¹⁰. Em concordância, Baguley et al (2012) observaram que adultos com idade ≥ 36 anos apresentavam duas a três vezes mais probabilidade de ir a óbito ¹¹.

Em relação à faixa pediátrica, Tude Melo et al (2010) observaram uma maior mortalidade no grupo de pacientes com TCE grave e idade inferior a dois anos ⁹, confirmando os achados de Ducrocq et al (2006) ¹².

2) GÊNERO:

A literatura é divergente quanto à influência do gênero e o prognóstico do paciente com TCE grave. Alguns estudos não identificaram nenhuma significância estatística ^{10, 13, 14}, provavelmente porque são necessárias grandes amostras para se observar o efeito do gênero. Outros trabalhos científicos observaram que homens têm taxas maiores de mortalidade se comparados às mulheres ^{11, 15, 16}. Enquanto há pesquisas que mostram que mulheres têm piores desfechos do que os homens ¹⁷⁻²⁰.

Berry et al (2009) identificaram que mulheres tem menor mortalidade (OR 0.82; 95% CI 0.77– 0.87; $p < 0.0001$) e morbidade (OR 0.88; 95% CI 0.84 – 0.93; $p < 0.0001$) em coorte com 72.294 pacientes com TCE moderado e grave, após ajustar para fatores de risco, demonstrando uma maior letalidade entre as mulheres no grupo com estrogênio elevado (pré-menopausa) ²¹. Dessa forma, se houver diferença entre os gêneros, o estrogênio provavelmente não é o hormônio responsável por esta diferença.

3) ETNIA:

O estudo IMPACT mostrou que negros tem pior prognóstico do que brancos no TCE ¹⁰. Ratificando a relação entre etnia e prognóstico, Bowman et al (2007)

encontraram maior mortalidade entre afroamericanos (OR 1.19 95% CI 1.02–1.39, $p = 0.026$) e asiáticos (OR 1.41 95% CI 1.11–1.79, $p = 0.005$) em comparação com caucasianos ao analisar 56.482 pacientes com TCE grave²². Estes estudos concluíram que as diferenças observadas podem ser o resultado de respostas biológicas diferentes, do acesso limitado ao sistema de saúde ou a combinação destes fatores.

Outro trabalho científico recente corrobora a ideia de que existe diferença significativa entre negros e outras etnias que poderiam ser explicadas pela genética²³. Entretanto, em estudo com 7.778 crianças, Haider et al (2007) observaram que após ajuste da etnia para outros fatores, não havia diferença estatística entre crianças brancas e negras²⁴.

Novas pesquisas, portanto, devem ser realizadas a fim de elucidar se há diferenças reais ou se estas são decorrentes do efeito de variáveis confundidoras.

4) PRESSÃO ARTERIAL:

Alguns estudos identificaram que nível baixo de pressão arterial (hipotensão) a admissão está associado a um pior prognóstico no TCE grave²⁵⁻³⁰. Outros relataram que também nível alto de pressão arterial (hipertensão) é um fator de pior desfecho^{31,32}. Há trabalhos, entretanto, que não conseguiram mostrar associação entre variações da pressão arterial e desfecho dos pacientes^{33,34}. Defini-se como hipertensão arterial valores de pressão sistólica (PS) ≥ 140 mmHg³⁵ e como hipotensão arterial valores de PS ≤ 90 mmHg³⁶.

Análise do Traumatic Coma Data Bank revelou que episódios isolados de PS ≤ 90 mmHg duplicam a mortalidade dos pacientes vítimas de TCE grave³⁷. Já Melo et al (2009) encontraram que PS ≤ 90 mmHg triplica o risco de morte³⁸, possivelmente por utilizar somente pacientes na faixa pediátrica. Alguns estudos, entretanto, demonstraram que PS ≤ 110 mmHg, já predizem mortalidade e complicações³⁹⁻⁴², e Butcher et al (2007) concluíram que PS ≤ 120 mmHg já se associavam a pior prognóstico (GOS ≤ 3) ao analisar 6.801 pacientes da base de dados do estudo IMPACT²⁵. Deve-se, portanto, rever o valor de pressão sistólica, preconizado pela Brain Trauma Foundation, a partir do qual se considera hipotensão arterial.

Em relação à hipertensão, Zafar et al (2011) encontraram que PS ≥ 140 mmHg aumentam em 1,6 vezes o risco morte dos pacientes com TCE³¹. Em concordância, Ley et al (2011) observaram associação entre valores ≥ 160 mmHg com maior mortalidade

³². Acredita-se que o aumento da pressão intracraniana pode ser a causa desta associação entre hipertensão arterial e maior mortalidade do paciente ³¹.

Análise do estudo IMPACT concluiu que pacientes com pressões sistólicas entre 120 e 150 mmHg e pressão arterial média entre 85 a 110 mmHg apresentam melhores prognósticos no trauma craniocéfálico ²⁵. Logo, deve-se evitar a hipotensão e a hipertensão arterial nos pacientes com TCE.

5) ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS):

Uma revisão sistemática de 2010 analisou dezesseis diferentes estudos de coorte prospectiva que haviam realizado análise multivariada e envolviam a GCS e o desfecho dos pacientes e encontrou relação entre baixo escore na GCS e pior desfecho do paciente em treze estudos ⁴³.

Tude Melo et al (2010), em estudo com 315 pacientes pediátricos com TCE grave, verificaram que aqueles que possuíam $GCS \leq 5$ tinham dez vezes maior risco de morte do que pacientes com $GCS > 5$ ⁹.

A definição do escore da GCS, entretanto, pode ser imprecisa. Análise do componente verbal pode ser difícil quando o paciente está intubado e edemas periorbitais podem comprometer a verificação do componente ocular ⁴⁴. Alguns estudos, então, sugerem que somente a parte motora da escala deveria ser utilizada para casos de TCE grave, já que há padrões bem definidos de resposta que pouco se alteram ⁴⁵.

Healey et al (2003) demonstraram que o componente motor da GCS ocupa quase a mesma área sob a curva ROC (ROC = 0.87) que toda a GCS (ROC = 0.89) ao predizer mortalidade ⁴⁶. Gill et al (2005) também encontraram que o componente motor e toda a GCS ocupavam áreas similares sob a curva (ROC = 0.894 para motora, ROC = 0.906 para toda GCS) ⁴⁷. Conclui-se, então, que o escore motor da GCS prediz de forma satisfatória a mortalidade do paciente vítima de TCE grave.

6) REFLEXO PUPILAR:

Por sofrer menos influência da sedação, a avaliação pupilar tem vantagem na correlação do estado neurológico do paciente sobre a GCS ⁴.

Husson et al (2010) em sua revisão encontraram que de dezesseis coortes prospectivas, seis demonstraram que a ausência ou anormalidade do reflexo pupilar está associada a pior prognóstico na análise multivariada, seis entre sete coortes

identificaram correlação na análise univariada e três estudos não mostraram associação⁴³.

Midríase bilateral tem se mostrado como fator preditor independente do desfecho do paciente com TCE⁴⁸. Acredita-se que a maior parte dos pacientes com ambas as pupilas fixas possuem piores desfechos. Em estudo com 84 pacientes com mais de 40 anos, Kuo et al (2011) demonstraram que quando o reflexo pupilar está presente em ambos os olhos somente 28,6% dos pacientes tem um pior desfecho – escore ≤ 3 na escala de desfecho de glasgow (GOS). Já quando uma pupila está fixa 52,6% dos pacientes tem pior prognóstico e quando ambas as pupilas estão fixas este número corresponde a 91,3% ($p < 0.001$)⁴⁹.

Avaliar o reflexo pupilar, portanto, deve fazer parte da rotina de todo clínico ao atender um paciente com TCE por ser de fácil execução e ter boa correlação com o prognóstico do paciente.

7) TEMPERATURA:

Extremos da temperatura estão associados a um pior prognóstico dos pacientes vítimas de trauma craniocéfálico. Define-se hipertermia como temperaturas $> 37^{\circ}\text{C}$ e hipotermia como temperaturas $< 35^{\circ}\text{C}$ ⁵⁰.

Sabe-se que a temperatura cerebral pode ser superestimada ou subestimada quando aferida indiretamente por meio da temperatura corporal⁵¹. Apesar das limitações, deve-se aferir a temperatura de todo paciente a fim de mantê-lo em normotermia (35°C a 37°C).

A hipertermia é frequente em pacientes com TCE e piora o desfecho destes em 50 a 75% dos casos⁵²⁻⁵⁴. A causa da hipertermia cerebral é incerta, mas se supõe que decorra de inflamação cerebral pós-traumática ou dano direto ao hipotálamo⁵³.

Estudos prévios mostraram que a incidência de hipertermia cerebral nas primeiras 24 horas após admissão hospitalar é de 16% aumentando para 60% em 48 horas^{52,55}, e que a incidência e a duração da febre estão relacionadas ao dano cerebral do paciente com TCE^{53,56}.

A hipotermia espontânea também é um fator independente para o aumento da mortalidade em pacientes com TCE^{38,57-59} e pode refletir uma falência múltipla de órgãos ou disfunção do centro termorregulador hipotalâmico⁹. Konstantinidis et al (2011) relataram um aumento em até três vezes do risco de morte dos pacientes com

TCE grave que apresentaram hipotermia ⁶⁰, enquanto Tude Melo et al (2010) relataram um aumento em quatro vezes deste risco ⁹. A discordância de valores encontrada pelos autores pode ser explicada pela diferente faixa etária dos estudos.

Muitas são as causas que podem justificar a associação entre hipotermia espontânea e aumento da mortalidade dos pacientes com TCE. Algumas pesquisas sugerem que a hipotermia pode exacerbar a coagulopatia ^{61,62}, e que o consumo de oxigênio corporal aumenta em 40 a 100%, o que pode ser danoso ao paciente ⁶³. Além disso, a hipotermia compromete a resposta metabólica ao trauma, a resposta imune, o sistema hematopoético, cardiorespiratório, renal e hepático ⁶⁰.

8) CONCENTRAÇÃO DE OXIGÊNIO:

A hipóxia cerebral é uma causa conhecida de pior desfecho neurológico em pacientes com TCE. Observou-se que maior frequência de episódios diários de hipóxia cerebral e maior duração destes são comuns nos não sobreviventes ⁶⁴. Define-se hipóxia como pressão de oxigênio alveolar (PaO_2) ≤ 60 mmHg ou saturação de $\text{O}_2 \leq 90\%$ ou pressão parcial de oxigênio tecidual (PbtO_2) ≤ 15 mmHg ^{36,65}.

A hiperventilação espontânea é uma situação habitual e pouco identificada após o trauma craniocéfálico que pode causar hipoxia cerebral ⁶⁶. Por isso, a oxigenação do paciente deve ser monitorada e a hipóxia evitada.

Redução de PbtO_2 é usual após TCE grave e pode ocorrer independente da PIC ou PPC ⁶⁷. Vários estudos demonstraram a relação entre a PbtO_2 e pior prognóstico do paciente ^{38, 68-72}.

Figaji et al (2009) sugerem que $\text{PbtO}_2 \leq 20$ mmHg sejam tratadas por já terem relação com pior prognóstico ⁷³. Além disso, a taxa de resposta ao tratamento está associada ao desfecho do paciente ⁶⁸.

A hiperoxemia está também associada ao aumento da mortalidade em pacientes com TCE moderado e grave ⁷⁴. Deve-se, portanto, evitar a hiperoxemia, já que esta causa vasoconstrição cerebral podendo piorar injúrias cerebrais e causar isquemia ^{75,76}. Além disso, espécies reativas de oxigênio formadas com a hiperoxemia podem piorar o dano cerebral ⁷⁷.

9) PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) E PRESSÃO DE PERFUSÃO CEREBRAL (PPC):

Estudos têm confirmado a associação entre PIC elevada (pressão ≥ 20 mmHg)⁷⁸ e PPC baixa (pressão ≤ 50 mmHg)⁷⁹ com a piora do desfecho dos pacientes com TCE⁸⁰⁻⁸³.

Apenas breves episódios de aumento da PIC são necessários para causar um pior desfecho neurológico⁸⁴. Entretanto, a PPC é melhor preditor de desfecho do que a PIC por ter uma maior área sob a curva ROC^{85,86}. Por isso, é importante o monitoramento contínuo da PIC, a fim de determinar de forma confiável valores de PPC e identificar episódios isolados de elevação da pressão intracraniana⁸⁷.

O pior desfecho em crianças está associado às PIC ≥ 40 mmHg⁸⁵. Chambers et al (2006) definiram diferentes pontos de corte na faixa pediátrica para predizer pior desfecho: 37 mmHg (2 a 6 anos); 24 mmHg (7 a 10 anos) e 28 mmHg (11 a 16 anos)⁸⁶. Entretanto, PIC ≥ 20 mmHg em crianças e adultos já devem ser tratadas⁷⁸.

Crianças e adultos com PPC ≤ 50 mmHg possuem pior prognóstico^{85,87}. Diferentes pontos críticos de pressão de perfusão cerebral foram definidos de acordo com a idade: 48 mmHg (2 a 6 anos); 54 mmHg (7 a 10 anos) e 58 mmHg (11 a 15 anos)⁸⁸. Para melhores prognósticos deve-se, portanto, manter a PPC nos pacientes entre 50 a 70 mmHg⁷⁹.

10) GLICEMIA

Estudos têm demonstrado que a hiperglicemia é um marcador de dano cerebral e fator preditor independente de mortalidade no trauma cranioencefálico grave^{27,89}. Entretanto, não há na literatura concordância quanto ao valor a partir do qual se deve considerar uma glicemia elevada⁹⁰⁻⁹⁴, e se desconhece a faixa ideal de controle da glicemia⁹⁵.

A elevação da glicose sanguínea é mais frequente no TCE grave do que no TCE leve ou moderado⁹⁶. A hiperglicemia espontânea pode ser observada nas fases iniciais pós-trauma cranioencefálico grave e tem como causa o aumento dos níveis de cortisol, glucagon e epinefrina, hormônios contrarreguladores liberados na resposta metabólica ao trauma⁸⁹.

Os níveis elevados de glicose sanguínea aumentam a produção de lactato no parênquima cerebral, o que leva a uma maior produção de espécies reativas de oxigênio e consequente piora neurológica do paciente com TCE ^{89,97,98}.

Alguns estudos demonstraram associação entre glicose sanguínea ≥ 200 mg/dL e aumento da mortalidade ^{89,91}. Outros que glicemia ≥ 150 mg/dL já se associa a uma maior mortalidade ^{90,93}. Sabe-se, entretanto, que a elevação da glicemia nas primeiras 48 horas após o trauma está relacionada a um pior prognóstico do paciente com TCE grave ^{89,94}.

Muitos pesquisadores têm demonstrado que após o trauma craniocéfálico, ocorre um aumento da necessidade energética cerebral e que a redução agressiva da glicemia pode causar um estado de glicopenia e piora da função neurológica do paciente ⁹⁹⁻¹⁰¹. Assim, estudos foram realizados a fim de comprovar se o tratamento intensivo com insulina (glicemia ≤ 110 mg/dL) em relação ao tratamento conservador reduz a mortalidade do paciente com TCE ^{99,102}. Verificou-se, entretanto, que este apenas diminui as taxas de infecção e os dias de internação na UTI ^{97,103}.

A elevação da glicemia apresentada pelo paciente com TCE poder ser transitória e ter resolução sem intervenção nas primeiras 48 horas após o trauma ⁸⁹. Alguns autores recomendam, entretanto, que a intervenção terapêutica se inicie nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente com TCE ^{90,104}.

11) DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO:

Os distúrbios da coagulação no TCE são complexos e podem ser caracterizados por estados de hipocoagulabilidade e hipercoagulabilidade ¹⁰⁵. Valores de RNI entre 0,9 e 1,2 são considerados normais ¹⁰⁶.

Em torno de 20 a 35% dos pacientes com TCE sofrem distúrbios da coagulação ¹⁰⁷. Estes distúrbios aumentam significativamente com o avanço da idade ¹⁰⁸ e são agravados pela acidose e hipotermia do paciente ¹⁰⁹. Observou-se também que a ocorrência de coagulopatia nas primeiras 48 horas após o trauma está fortemente associada a piores desfechos (GOS ≤ 3) ^{105,107,110,111}.

Não se sabe se a coagulopatia é a causa primária de mortalidade dos pacientes ou se estas são decorrentes de contusões, complicações decorrentes de lesões extra-cranianas associadas, hemorragias cerebrais ou sistêmicas e aumentos da pressão intracraniana

secundários ao distúrbio da coagulação ¹⁰⁷. Entretanto, a coagulopatia é um preditor independente de desfecho desfavorável no TCE ^{112,113}.

Harhangi et al. (2008) em sua metanálise com 34 estudos encontraram uma associação entre coagulopatia e aumento da mortalidade (OR 9.0; 95% CI 7.3–11.6) e pior desfecho (OR 36.3; 95% CI 18.7–70.5) dos pacientes com TCE ¹⁰⁵. Tude Melo et al (2010) relataram que o tempo de protrombina $\leq 50\%$ está associado a um risco cinco vezes maior de mortalidade em crianças com TCE grave ⁹.

Salehpour et al (2011) evidenciaram que a contagem de plaquetas $\leq 229 \times 10^3 /\mu\text{L}$, tempo de protrombina $\geq 13,8$ segundos, tempo de tromboplastina $\geq 33,5$ segundos e RNI $\geq 1,0$ são bons preditores de mortalidade no TCE ¹¹². Proteínas envolvidas na cascata de coagulação como o fator de von Willebrand e a trombosmodulina também se mostraram bons indicadores de dano cerebral no TCE grave ¹¹⁴.

12) BIOMARCADORES:

O interesse por biomarcadores no trauma craniocéfálico cresceu nos últimos anos por serem preditores objetivos. Alguns biomarcadores já foram bem estudados como a proteína S100B, enolase neuronal específica (NSE) e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), outros ainda necessitam de maiores estudos.

a) S100B:

O nível sérico de S100B nas primeiras horas após o TCE grave é melhor preditor de prognóstico do que a GCS ¹¹⁵. Estudos reportaram que valores séricos acima do intervalo de 2 a 2.5 $\mu\text{g/L}$ estão associados a piores prognósticos ^{116,117}.

O pico máximo da S100B ocorre após 20 minutos após o trauma ¹¹⁸ e está correlacionado com a PPC baixa, o aumento da PIC e a idade do paciente ¹¹⁷.

b) NSE:

A NSE está diretamente relacionada ao dano neuronal, podendo ser mensurada no sangue ou líquido ¹¹⁹. Níveis séricos acima de 7-10 $\mu\text{g/L}$ são considerados anormais ^{120,121}. O aumento dos níveis de NSE está relacionado à hipoxia e hipotensão arterial ¹²² e apenas os níveis líquóricos tem correlação com a GCS ¹²³.

A especificidade da NSE é alta, e o sexo, assim como a idade do paciente, pouco influencia em seus valores ¹²⁴. Nas primeiras 12 horas após o trauma, ocorre elevação da NSE e nas horas subsequentes, há queda dos seus níveis.

c) GFAP:

Os níveis mais altos de GFAP são detectados durante os primeiros dias após o trauma craniocéfálico e começam a decair a partir do terceiro dia ¹²⁵. Níveis séricos de GFAP acima de 0.033 µg/L são considerados anormais ¹²⁶.

Honda et al (2010) compararam a GFAP com a S100B e a NSE em relação a capacidade de prever anormalidades detectadas a tomografia craniana e encontraram que a GFAP tem melhores áreas sob a curva ROC para pacientes com TCE do que os outros marcadores (0.983, 0.920 e 0.832 para o 1, 2 e 3 dia respectivamente) ¹²⁷.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

Por se tratar de uma revisão não sistemática nem todos os artigos dos últimos cinco anos foram revisados. Utilizou-se também apenas uma base de dados. Além disso, preditores pouco frequentes como distúrbios do sódio ¹²⁸ não fizeram parte do escopo do texto, assim como não foi revisado o papel das técnicas de neuroimagem como preditoras de prognóstico no TCE grave. Por fim, se selecionou dentro da categoria biomarcadores apenas aqueles que já estão consagrados na literatura, não sendo feita menção as interleucinas ¹²⁹ e outras proteínas como a copeptina ¹³⁰. Vale ressaltar também que não foi revisado o papel genético ¹³¹ na predição do prognóstico no TCE grave por ser uma área de pesquisa ainda em desenvolvimento.

VII. CONCLUSÕES:

Muitos são os fatores que podem influenciar no prognóstico do paciente com TCE grave. Sabe-se que pacientes com idade inferior a dois anos e superior ou igual a trinta anos possuem maior mortalidade, assim como pacientes com $GCS \leq 5$; alterações do reflexo pupilar; e pressão sistólica ≤ 120 mmHg e ≥ 140 mmHg. O pior prognóstico está também relacionado à coagulopatias ($RNI < 0,9$ ou $> 1,2$), extremos da temperatura (temperatura $< 35C$ e $\geq 38C$), hipóxia ($PbtO_2 \leq 15$ mmHg) ou hiperóxia, $PIC \geq 20$ mmHg e $PPC \leq 50$ mmHg, hiperglicemia (≥ 150 mg/dL) e níveis séricos aumentados de S100B ($> 2,0 \mu\text{g/L}$), NSE ($> 7 \mu\text{g/L}$) e GFAP ($> 0.033 \mu\text{g/L}$). Pouco se sabe sobre a influência da etnia no desfecho do paciente com TCE grave e não há concordância na literatura quanto à influência do gênero.

Diante do exposto percebemos que há necessidade de maiores estudos para definição de pontos de corte de alguns estados clínicos, como a hipotensão, e para a definição de intervalos terapêuticos adequados, como no tratamento da hiperglicemia. Fazem-se também necessárias pesquisas de validação externa de modelos prognósticos para que estes tenham utilidade na prática clínica.

Acredita-se, por fim, que ainda muito se ampliará de conhecimento envolvendo biomarcadores e a genética por serem tendências da medicina moderna, mesmo que distantes da realidade clínica dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

Apesar das limitações desta revisão, espera-se que o estudo sirva para que os profissionais de saúde saibam quais variáveis são importantes no prognóstico do paciente com TCE grave a fim de melhor definir suas condutas terapêuticas.

VIII. SUMMARY:

REVIEW OF MAJOR PREDICTORS OF PROGNOSIS IN A SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY.

Introduction: There are several different clinical outcomes for the Traumatic Brain Injury (TBI) patients and prognostic estimative is uncertain. The availability of large databases and statistical advances have facilitated the development of prediction models. However, prognostic scales are rarely used in clinical practice. **Objective:** To review the main clinical and laboratory predictors of prognosis in severe TBI. **Materials and Methods:** We selected articles indexed in the last five years at MEDLINE database and published in journals with impact factor index ≥ 1.5 or h index ≥ 10 by title and abstract. We expanded the search through these references. Articles related exclusively to neuroimaging techniques were excluded. **Results:** We analyzed 124 articles and identified twelve predictive variables of prognosis in severe TBI: age, ethnicity, gender, blood pressure, Glasgow Coma Scale (GCS), pupillary reflex, temperature, oxygen concentration, intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP), glucose levels, coagulation disorders and biomarkers. **Discussion:** It is known that patients under the age of two years and greater than or equal to thirty years have higher mortality, as well as patients with $GCS \leq 5$; pupillary reflex abnormalities, and systolic blood pressure ≤ 120 mmHg and ≥ 140 mmHg. The worst prognosis is also related to coagulopathy (INR <0.9 or > 1.2), extremes of temperature (temperature $<35^{\circ}\text{C}$ and $38^{\circ}\text{C} \geq$), hypoxia (tissue oxygen partial pressure ≤ 15 mmHg) or hyperoxia, ICP ≥ 20 mmHg and \leq CPP 50 mmHg, hyperglycemia (≥ 150 mg / dL) and increased serum levels of S100B (> 2.0 mg / L), NSE (> 7 mg / L) and GFAP (> 0033 mg / L). Ethnicity and gender are questionable predictors. **Conclusion:** Other studies should be performed to define cutoff points of some medical conditions, such as hypotension, and to define appropriate therapeutic range as in the treatment of hyperglycemia.

KEY WORDS: 1. Neurology, 2. Brain Injuries.

IX. REFERÊNCIAS:

- [1]. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010
- [2]. Melo JR, de Santana DL, Pereira JL, Ribeiro TF. (Traumatic brain injury in children and adolescents at Salvador City, Bahia, Brazil). *Arq Neuropsiquiatr* 2006 Dec;64(4):994-6.
- [3]. Melo JR, Silva RA, Moreira ED, Jr. (Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia--Brazil)). *Arq Neuropsiquiatr* 2004 Sep;62(3A):711-4.
- [4]. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol* 2010 May;9(5):543-54.
- [5]. Perel P, Wasserberg J, Ravi RR, Shakur H, Edwards P, Roberts I. Prognosis following head injury: a survey of doctors from developing and developed countries. *J Eval Clin Pract* 2007 Jun;13(3):464-5.
- [6]. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006 Nov 14;6:38.
- [7]. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg, Yutthakasemsunt. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 Feb 23;336(7641):425-9. Epub 2008 Feb 12.
- [8]. Freeman SS, Udomphorn Y, Armstead WM, Fisk DM, Vavilala MS. Young age as risk factor for impaired cerebral autoregulation after moderate to severe pediatric traumatic brain injury. *Anesthesiology*. 2008 Apr;108(4):588-95.
- [9]. Tude Melo JR, Di RF, Blanot S, Oliveira-Filho J, Roujeau T, Sainte-Rose C, et al. Mortality in children with severe head trauma: predictive factors and proposal for a new predictive scale. *Neurosurgery* 2010 Dec;67(6):1542-7.
- [10]. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 259–269.

- [11]. Baguley IJ, Nott MT, Howle AA, Simpson GK, Browne S, King AC, Cotter RE, Hodgkinson A. Late mortality after severe traumatic brain injury in New South Wales: a multicentre study. *Med J Aust*. 2012 Jan 16;196(1):40-5.
- [12]. Ducrocq SC, Meyer PG, Orliaguet GA, Blanot S, Laurent-Vannier A, Renier D, et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. *Pediatr Crit Care Med* 2006 Sep;7(5):461-7.
- [13]. Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, Janciak I, Majdan M, Wilbacher I, Rusnak M. Effects of gender on outcomes after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 Dec;71(6):1620-6.
- [14]. Morrison WE, Arbelaez JJ, Fackler JC, De Maio A, Paidas CN. Gender and age effects on outcome after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:145–151.
- [15]. Davis DP, Douglas DJ, Smith W, et al. Traumatic brain injury outcomes in pre- and post-menopausal females versus age-matched males. *J Neurotrauma*. 2006;23:140 –148.
- [16]. Slewa-Younan S, Baguley IJ, Heriseanu R, Cameron ID, Pitsiavas V, Mudaliar Y, Nayyar V Do men and women differ in their course following traumatic brain injury? A preliminary prospective investigation of early outcome. *Brain Inj*. 2008 Feb;22(2):183-91.
- [17]. Ponsford JL, Myles PS, Cooper DJ, et al. Gender differences in outcome in patients with hypotension and severe traumatic brain injury. *Injury*. 2008;39:67–76
- [18]. Ottochian M, Salim A, Berry C, Chan LS, Wilson MT, Margulies DR. Severe traumatic brain injury: is there a gender difference in mortality? *Am J Surg*. 2009;197:155–158.
- [19]. Kraus JF, Peek-Asa C, McArthur D. The independent effect of gender on outcomes following traumatic brain injury: a preliminary investigation. *Neurosurg Focus*. 2000;8:e5.
- [20]. Farace E, Alves WM. Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2000;8:e6
- [21]. Berry C, Ley EJ, Tillou A, Cryer G, Margulies DR, Salim A. The effect of gender on patients with moderate to severe head injuries. *J Trauma*. 2009;67:950 – 953

- [22]. Bowman SM, Martin DP, Sharar SR, Zimmerman FJ. Racial disparities in outcomes of persons with moderate to severe traumatic brain injury. *Med Care*. 2007 Jul;45(7):686-90.
- [23]. Sorani MD, Lee M, Kim H, Meeker M, Manley GT. Race\ethnicity and outcome after traumatic brain injury at a single, diverse center. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):75-80.
- [24]. Haider AH, Efron DT, Haut ER, DiRusso SM, Sullivan T, Cornwell EE 3rd. Black children experience worse clinical and functional outcomes after traumatic brain injury: an analysis of the National Pediatric Trauma Registry *J Trauma*. 2007 May;62(5):1259-62; discussion 1262-3.
- [25]. Butcher I, Maas AI, Lu J, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:294 –302.
- [26]. Chiaretti A, De Benedictis R, Della Corte F, Piastra M, Viola L, Polidori G, Di Rocco C. The impact of initial management on the outcome of children with severe head injury. *Childs Nerv Syst*. 2002 Feb;18(1-2):54-60. Epub 2001 Dec 18.
- [27]. Chiaretti A, Piastra M, Pulitanò S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R, Di Rocco C. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2002 Apr;18(3-4):129-36. Epub 2002 Feb 15.
- [28]. Coates BM, Vavilala MS, Mack CD, Muangman S, Suz P, Sharar SR, Bulger E, Lam AM. Influence of definition and location of hypotension on outcome following severe pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2645-50.
- [29]. Vavilala MS, Bowen A, Lam AM, Uffman JC, Powell J, Winn HR, Rivara FP. Blood pressure and outcome after severe pediatric traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003 Dec;55(6):1039-44.
- [30]. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 329–337
- [31]. Zafar SN, Millham FH, Chang Y, Fikry K, Alam HB, King DR, Velmahos GC, de Moya MA. Presenting blood pressure in traumatic brain injury: a bimodal distribution of death. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1179-84.

- [32]. Ley EJ, Singer MB, Clond MA, Gangi A, Mirocha J, Bukur M, Brown CV, Salim A. Elevated admission systolic blood pressure after blunt trauma predicts delayed pneumonia and mortality. *J Trauma*. 2011 Dec;71(6):1689-93.
- [33]. Brorsson C, Rodling-Wahlström M, Olivecrona M, Koskinen LO, Naredi S. Severe traumatic brain injury: consequences of early adverse events. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Sep;55(8):944-51. Epub 2011 May 16.
- [34]. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Stein SC, Vandelli A. Early predictors of unfavourable outcome in subjects with moderate head injury in the emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 567–573.
- [35]. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
- [36]. Brain Trauma Foundation et al Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S7-13.
- [37]. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;59:121–125.
- [38]. Melo JR, Di RF, Lemos-Junior LP, Roujeau T, Thelot B, Sainte-Rose C, et al. Defenestration in children younger than 6 years old: mortality predictors in severe head trauma. *Childs Nerv Syst* 2009 Sep;25(9):1077-83.
- [39]. Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, et al. Hypotension begins at 110 mm Hg: redefining “hypotension” with data. *J Trauma*. 2007;63:291–297; discussion 297–299.
- [40]. Bruns B, Gentilello L, Elliott A, Shafi S. Prehospital hypotension redefined. *J Trauma*. 2008;65:1217–1221.
- [41]. Lehmann R, Brounts L, Lesperance K, et al. A simplified set of trauma triage criteria to safely reduce overtriage: a prospective study. *Arch Surg*. 2009;144:853–858.
- [42]. Lehmann RK, Arthurs ZM, Cuadrado DG, Casey LE, Beekley AC, Martin MJ. Trauma team activation: simplified criteria safely reduces overtriage. *Am J Surg*. 2007;193:630 – 634; discussion 634 – 635.

- [43]. Husson EC, Ribbers GM, Willemsse-van Son AH, Verhagen AP, Stam HJ. Prognosis of six-month functioning after moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *J Rehabil Med*. 2010 May;42(5):425-36.
- [44]. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, Mushkudiani NA, Choi S, Maas AI. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):270-80.
- [45]. McNett M. A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. *J Neurosci Nurs*. 2007 Apr;39(2):68-75
- [46]. Healey C, Osler TM, Rogers FB, Healey MA, Glance LG, Kilgo PD, Shackford SR, Meredith JW. Improving the Glasgow Coma Scale score: motor score alone is a better predictor. *J Trauma*. 2003 Apr;54(4):671-8; discussion 678-80.
- [47]. Gill M, Windemuth R, Steele R, Green SM. A comparison of the Glasgow Coma Scale score to simplified alternative scores for the prediction of traumatic brain injury outcomes. *Ann Emerg Med*. 2005 Jan;45(1):37-42.
- [48]. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA, Bertotti MM, Gullo J, Hohl A, Dal-Pizzol F, Walz R. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis City. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):85-90.
- [49]. Kuo JR, Lo CJ, Lu CL, Chio CC, Wang CC, Lin KC. Prognostic predictors of outcome in an operative series in traumatic brain injury patients. *J Formos Med Assoc*. 2011 Apr;110(4):258-64.
- [50]. Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo DO. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):82-7. Epub 2009 Apr 1.
- [51]. Childs C, Vail A, Leach P, Rainey T, Protheroe R, King A. Brain temperature and outcome after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(1):10-4.
- [52]. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW: Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 47:850–856, 2000
- [53]. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2002 Nov;28(11):1555-62. Epub 2002 Oct 4.

- [54]. Melo JR, Oliveira Filho J, da Silva RA, Moreira Júnior ED. [Prognostic factors about morbidity and lethality in head injury]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Dec;63(4):1054-7. Epub 2005 Dec 15.
- [55]. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis*. 2003 Apr;12(3):163-73.
- [56]. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):354-61.
- [57]. Bukur M, Kurtovic S, Berry C, Tanios M, Ley EJ, Salim A. Pre-hospital hypothermia is not associated with increased survival after traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2012 Jun 1;175(1):24-9. Epub 2011 Jul 29.
- [58]. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1296-301.
- [59]. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, Hernández AV, Marmarou A, Maas AI, Murray GD. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):287-93.
- [60]. Konstantinidis A, Inaba K, Dubose J, Barmparas G, Talving P, David JS, Lam L, Demetriades D. The impact of nontherapeutic hypothermia on outcomes after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 Dec;71(6):1627-31.
- [61]. Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):55-61; discussion 61-2.
- [62]. Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Barmparas G, Inaba K, Lam L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged. *J Trauma*. 2010 Dec;69(6):1410-4.
- [63]. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2744-51.
- [64]. Bohman LE, Heuer GG, Macyszyn L, Maloney-Wilensky E, Frangos S, Le Roux PD, Kofke A, Levine JM, Stiefel MF. Medical management of compromised

brain oxygen in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011 Jun;14(3):361-9.

[65]. Brain Trauma Foundation et al Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S65-70.

[66]. Carrera E, Schmidt JM, Fernandez L, Kurtz P, Merkow M, Stuart M, Lee K, Claassen J, Sander Connolly E, Mayer SA, Badjatia N. Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jul;81(7):793-7. Epub 2009 Dec 3.

[67]. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2006;105:568–75.

[68]. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, Christian S, LeRoux PD. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):2057-63.

[69]. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS, LeRoux PD. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005 Nov;103(5):805-11.

[70]. Figaji AA, Fieggen AG, Argent AC, Leroux PD, Peter JC. Does adherence to treatment targets in children with severe traumatic brain injury avoid brain hypoxia? A brain tissue oxygenation study. *Neurosurgery*. 2008 Jul;63(1):83-91; discussion 91-2.

[71]. Narotam PK, Burjonrappa SC, Raynor SC, Rao M, Taylon C (2006) Cerebral oxygenation in major pediatric trauma: Its relevance to trauma severity and outcome. *J Pediatr Surg* 41(3):505–513

[72]. Stiefel MF, Udoetuk JD, Storm PB, Sutton LN, Kim H, Dominguez TE, Helfaer MA, Huh JW. Brain tissue oxygen monitoring in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2006 Oct;105(4 Suppl):281-6.

[73]. Figaji AA, Zwane E, Thompson C, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, Peter JC. Brain tissue oxygen tension monitoring in pediatric severe traumatic brain injury. Part 1: Relationship with outcome. *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct;25(10):1325-33. Epub 2009 Feb 13.

- [74]. Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, Steele J, Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2217-23.
- [75]. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, Detre JA, Ratcliffe S, Guvakov D, Lambertsen CJ, Eckenhoff RG. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol*. 2003 Dec;95(6):2453-61. Epub 2003 Aug 22.
- [76]. Zhilyaev SY, Moskvina AN, Platonova TF, Gutsaeva DR, Churilina IV, Demchenko IT. Hyperoxic vasoconstriction in the brain is mediated by inactivation of nitric oxide by superoxide anions. *Neurosci Behav Physiol*. 2003 Oct;33(8):783-7.
- [77]. Li J, Gao X, Qian M, Eaton JW. Mitochondrial metabolism underlies hyperoxic cell damage. *Free Radic Biol Med*. 2004 Jun 1;36(11):1460-70.
- [78]. Brain Trauma Foundation et al Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S55-8.
- [79]. Brain Trauma Foundation et al Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S59-64.
- [80]. Huang SJ, Hong WC, Han YY, Chen YS, Wen CS, Tsan YS, Tu YK. Clinical outcome of severe head injury in different protocol-driven therapies. *J Clin Neurosci*. 2007 May;14(5):449-54. Epub 2007 Mar 2.
- [81]. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. Relationship of cerebral perfusion pressure levels to outcome in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:13-6.
- [82]. Kirkness CJ, Burr RL, Mitchell PH. Intracranial pressure variability and long-term outcome following traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:105-8.
- [83]. Vik A, Nag T, Fredriksli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Manley GT. Relationship of "dose" of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008 Oct;109(4):678-84.
- [84]. Stein DM, Hu PF, Brenner M, Sheth KN, Liu KH, Xiong W, Aarabi B, Scalea TM. Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are

associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 Aug;71(2):364-73; discussion 373-4.

[85]. Carter BG, Butt W, Taylor A. ICP and CPP: excellent predictors of long term outcome in severely brain injured children. *Childs Nerv Syst*. 2008 Feb;24(2):245-51. Epub 2007 Aug 22.

[86]. Chambers IR, Jones PA, Lo TY, Forsyth RJ, Fulton B, Andrews PJ, Mendelow AD, Minns RA. Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):234-40. Epub 2005 Aug 15.

[87]. Brain Trauma Foundation et al Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S37-44.

[88]. Chambers IR, Stobart L, Jones PA, Kirkham FJ, Marsh M, Mendelow AD, Minns RA, Struthers S, Tasker RC. Age-related differences in intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the first 6 hours of monitoring after children's head injury: association with outcome. *Childs Nerv Syst*. 2005 Mar;21(3):195-9. Epub 2004 Dec 4.

[89]. Melo JR, Di Rocco F, Blanot S, Laurent-Vannier A, Reis RC, Baugnon T, Sainte-Rose C, Oliveira-Filho J, Zerah M, Meyer P. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Sep;152(9):1559-65. Epub 2010 May 13.

[90]. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al: Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: An independent predictor of outcome. *Am Surg* 2009; 75:25–29

[91]. Young B, Ott L, Dempsey R, et al: Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 1989; 210:466 – 472; discussion 472– 473

[92]. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma* 2003;54:312–9

[93]. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34(3):850–6

- [94]. Godoy DA, Pinero GR, Svampa S, Papa F, Di Napoli M. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):217–29.
- [95]. Smith RL, Lin JC, Adelson PD, Kochanek PM, Fink EL, Wisniewski SR, Bayir H, Tyler-Kabara EC, Clark RS, Brown SD, Bell MJ. Relationship between hyperglycemia and outcome in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13(1):85-91.
- [96]. Melo JR, Reis RC, Lemos Jr LP, Coelho HM, Almeida CE, Oliveira-Filho J. Hyperglycemia in pediatric head trauma patients: a cross-sectional study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Sep;67(3B):804-6.
- [97]. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzzone V, Santoro A, Rosa G. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159 – 66
- [98]. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009;110:408 –21
- [99]. Diringner MN. Is aggressive treatment of hyperglycemia foreveryone? *Crit Care Med*. 2006;34(3):930–1.
- [100]. Strong AJ, Boutelle MG, Vespa PM, Bullock MR, Bhatia R,Hashemi P. Treatment of critical care patients with substantialacute ischemic or traumatic brain injury. *Crit Care Med*.2005;33(9):2147–9. author reply 2149.
- [101]. Vespa PM, McArthur D, O’Phelan K, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(7):865–77
- [102]. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial. *J Trauma*. 2010 Apr;68(4):904-11.
- [103]. Yang M, Guo Q, Zhang X, Sun S, Wang Y, Zhao L, Hu E, Li C. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurologicaloutcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009 Jun;46(6):753-8. Epub 2009 Feb 20.
- [104]. Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):151-7. Epub 2009 May 29.

- [105]. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150:165–175; discussion 175
- [106]. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 849–60.
- [107]. Franschman G, Boer C, Andriessen TM, van der Naalt J, Horn J, Haitzma I, Jacobs B, Vos PE. Multicenter evaluation of the course of coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury:relation to CT characteristics and outcome. *J Neurotrauma*. 2012 Jan 1;29(1):128-36.
- [108]. Talving P, Lustenberger T, Lam L, Inaba K, Mohseni S, Plurad D, Green DJ, Demetriades D. Coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury in children. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1205-10.
- [109]. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev*. 2003 Jul;17(3):223-31.
- [110]. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM, Boer C; ALARM-BLEEDING investigators.Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury.*Crit Care*. 2011;15(1):R2. Epub 2011 Jan 5.
- [111]. Zehtabchi S, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, Whittaker B, Sinert R.The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury.*Resuscitation*. 2008 Jan;76(1):52-6. Epub 2007 Aug 15.
- [112]. Salehpour F, Bazzazi AM, Porhomayon J, Nader ND. Correlation between coagulopathy and outcome in severe head trauma in neurointensive care andtrauma units. *J Crit Care*. 2011 Aug;26(4):352-6. Epub 2011 Jan 26.
- [113]. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, Wutzler S, Simanski C, Paffrath T, Fischer P, Bouillon B, Maegele M; Trauma Registry of DGU.Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury.*Neurocrit Care*. 2010 Apr;12(2):211-9.
- [114]. Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, Unemoto K, Kushimoto S, Kurokawa A, Node Y, Yamamoto Y.Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor.*J Neurotrauma*. 2002 Sep;19(9):1007-15.
- [115]. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler U.Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status,

CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand.* 2010 Mar;121(3):178-85. Epub 2009 Oct 5.

[116]. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatisis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, Mendelow AD, E. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007 Feb;33(2):255-60. Epub 2006 Dec 2.

[117]. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery.* 1999 Sep;45(3):477-83.

[118]. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30(12):2669-74.

[119]. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorder. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998 May;58(3):183-6.

[120]. Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg.* 1996 Oct;10(5):471-6.

[121]. Sawauchi S, Taya K, Murakami S, Ishi T, Ohtsuka T, Kato N, Kaku S, Tanaka T, Morooka S, Yuhki K, Urashima M, Abe T. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury. *No Shinkei Geka.* 2005 Nov;33(11):1073-80.

[122]. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD (1998) Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:930–932

[123]. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma.* 2002;52(4):798-808.

[124]. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):95-100.

[125]. Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, Szellár D, Dóczi T, Komoly S, Büki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with

emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jan;152(1):1-17. Epub 2009 Aug 4.

[126]. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenstrom H (1999) Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clin Chem* 45:138–141

[127]. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma*. 2010;69:104 –109.

[128]. Maggiore U, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M, Vezzani A, Cabassi A, Fiaccadori E. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2009;13(4):R110. Epub 2009 Jul 7.

[129]. Stein DM, Lindell A, Murdock KR, Kufera JA, Menaker J, Keledjian K, Bochicchio GV, Aarabi B, Scalea TM. Relationship of serum and cerebrospinal fluid biomarkers with intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 May;70(5):1096-103.

[130]. Dong XQ, Huang M, Yang SB, Yu WH, Zhang ZY. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1194-8.

[131]. Olivecrona Z, Koskinen LO. The release of S-100B and NSE in severe traumatic head injury is associated with APOE ε4. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Apr;154(4):675-80. Epub 2012 Feb 10.