

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS

TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: FATORES PROGNÓSTICOS

MANAUS

2022

HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS

TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: FATORES PROGNÓSTICOS

Dissertação de Mestrado apresentado ao de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCIS), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a obtenção do título de Mestre em ciências da saúde.

Orientador: Prof. Dr. Robson Luis Oliveira de Amorim

Coorientador: Renato Oliveira Martins

MANAUS

2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M386t Martins, Henrique Oliveira
 Traumatismo cranioencefálico: fatores prognósticos / Henrique Oliveira
 Martins. - 2022.
 71 f. : il., color. ; 31 cm.

 Orientador(a): Robson Luis Oliveira de Amorin .
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa
 de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Manaus, 2022.

 1. traumatismo cranioencefálico . 2. letalidade. 3. prognóstico. 4.
 modelos estatísticos. I. Amorin, Robson Luis Oliveira de. II. Universidade
 Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 III. Título

HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS

TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: FATORES PROGNÓSTICOS

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCIS), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a obtenção do título de Mestre em ciências da saúde.

Aprovado em 30 de Setembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Robson Luis Oliveira de Amorim – UFAM - PPGCIS

Prof. Dr. Renato Oliveira Martins – FM-UFAM

Prof^a. Dr^a. Núria Cabral Castello Branco –FAO-UFAM

Prof^a. Dr^a. Roberta Lins Gonçalves – UFAM - PPGCIS

Prof. Dr. José Fernando Marques Barcellos – ICB-UFAM

MANAUS

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha esposa Francisca, minha filha Clarice e ao meus pais, com muito amor e carinho. Sem eles eu não estaria aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que participaram e colaboraram para o desenvolvimento da presente dissertação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Robson Amorim que viabilizou esse projeto, sempre me guiando de forma reta e exemplar.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Renato Martins que representou um esteio nessa caminhada. Sempre com muita cumplicidade.

Ao amigo Andrew Georg pela motivação e responsabilidade. Proporcionando o avanço constantemente.

Ao amigo João Pulner pela parceria e respeito. Caminhando continuamente em busca da retidão.

Aos amigos da faculdade de medicina, Luigi, Caio e Iuri, os quais tornaram essa jornada muito divertida.

A toda equipe multidisciplinar do Hospital João Lúcio, que buscam diariamente as melhoras no serviço e o bem dos pacientes.

“Feliz é o homem que pode fazer os outros melhores, não apenas quando ele está em sua companhia, mas mesmo quando ele está em seus pensamentos!”

Sêneca

RESUMO

JUSTIFICATIVA: O traumatismo cranioencefálico é uma condição de urgência e emergência. Um terço dos pacientes morre e os que sobrevivem, sofrem com sequelas incapacitantes, sendo fundamental estimar o prognóstico rapidamente, facilitando a triagem do paciente, realizar os cuidados imediatos, tomar a conduta clínica e, permitir uma melhor orientação aos familiares. **OBJETIVOS:** Avaliar modelos prognóstico de mortalidade na admissão e em 14 dias em pacientes com traumatismo cranioencefálico que apresentam alteração na Tomografia Computadorizada de Crânio e Escala de Coma de Glasgow <14. Avaliar os fatores prognósticos de mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar em doentes com traumatismo cranioencefálico. Avaliar se o modelo clínico (sexo, idade, escore motor e pupilas), o modelo clínico-tomográfico (+ sulcos corticais, cisternas apagadas, hemoventrículo) e o modelo clínico-tomográfico-laboratorial (+rTTPA e creatinina) podem ser usados de forma independente, como fator prognóstico em doentes com TCE em um centro de referência do Amazonas. Determinar o poder discriminatório de mortalidade precoce das Escalas de Marshall, Rotterdam e Helsinki. **Avaliar se os doentes que são admitidos inicialmente no centro de estudo, apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias, conforme instrumentos CRASH e IMPACT. Avaliar se os doentes que são admitidos com mais de 24 horas em ambiente de terapia intensiva apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias.** **MÉTODO:** Trata-se de um estudo clínico unicêntrico observacional prospectivo desenvolvido entre maio de 2020 e julho de 2021, no Hospital e Pronto Socorro Dr. João Lúcio Pereira Machado. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, com o número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 25366619.1.0000.5020 e número de parecer: 3.937.853. Os pacientes foram captados aleatoriamente, desde que sejam vítimas de TCE, com idade superior a 14 anos, com alteração na Tomografia Computadorizada de Crânio e ECGI ≤ 14 . Foram avaliados a partir de critérios clínicos, laboratoriais e tomográficos, na admissão e 14 dias após, de modo a avaliar o poder preditivo das variáveis individualmente e comparar elas com os modelos já existentes. **RESULTADOS:** Foram incluídos 467 doentes, desses 412 (88,22%) eram do sexo masculino. O principal mecanismo de trauma avaliado foram as colisões de motocicletas correspondendo a 42,18% acidentes. Os doentes com TCE grave e moderado corresponderam a 59,1%. A mortalidade total evidenciada no presente estudo foi de 128 doentes, desses 104 (22,26%) tiveram o óbito ainda na admissão. Na análise multivariada dos preditores clínicos, as variáveis ECGi ($p < 0,0001$), reatividade pupilar ($p < 0,0001$), presença de hipoxemia pré-hospitalar ou na admissão ($p < 0,0001$), hipotensão ($p < 0,0001$) e valor de plaquetas ($p < 0,0001$), mantiveram-se como preditores independentes de mortalidade em 14 dias. **CONCLUSÕES:** Os principais preditores independentes de mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar foram: ECGI, pupilas, cisternas comprimidas, desvio de linha média, hipoxemia, hipotensão, plaqueta, INR, **glicemia e creatinina**. Há a necessidade de elaboração de outros estudos acerca da predição de mortalidade em TCE, especialmente avaliando os doentes em maior tempo, de modo a caracterizar o desfecho morbimortalidade por maior período

PALAVRAS-CHAVE: Traumatismos craneoencefálicos; Mortalidade; Prognóstico; Modelos estatísticos.

ABSTRACT

KEYWORDS:

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Fluxograma do trabalho..... | 35 |
|--|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Características clínicas, radiológicas, laboratoriais e de desfecho, dos doentes vítimas de traumatismo craniencefálico | 36 |
| Tabela 2 - Análise univariada dos potenciais preditores de mortalidade em 14 dias nos pacientes vítimas de TCE..... | 38 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| TCE | Traumatismo Craniencefálico |
| CRASH | Corticosteroid Randomization After Significant Head injury |
| IMPACT | International Mission for Prognosis e o Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury |
| ECGI | Escala de Coma de Glasgow |
| RL | Regressão Logística |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| UFAM | Universidade Federal do Amazonas |
| CAAE | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| DLM | Desvio das estruturas da linha mediana |
| INR | Índice internacional de normalidade |
| rTTPA | Tempo de tromboplastina parcial ativada |
| SAPS 3 | Simplified Acute Physiology Score 3 |
| HSDA | Hematoma Subdural Agudo |
| HED | Hematoma Epidural |
| HICe | Hematomas Intracerebrais |

SUMÁRIO

| | | |
|---------------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 | JUSTIFICATIVA | 16 |
| 1.2 | OBJETIVOS..... | 17 |
| 1.2.1 | <i>Objetivo Geral</i> | <i>17</i> |
| 1.2.2 | <i>Objetivos específicos</i> | <i>17</i> |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 18 |
| 2.1 | EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA BÁSICA..... | 18 |
| 2.2 | RACIONAL PARA O DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MODELOS PREDITIVOS..... | 19 |
| 2.3 | PRINCIPAIS MODELOS PREDITIVOS EM TCE | 20 |
| 2.4 | POTENCIAIS PREDITORES CLÍNICOS..... | 22 |
| 2.5 | POTENCIAIS PREDITORES TOMOGRÁFICOS | 23 |
| 2.6 | POTENCIAIS PREDITORES SISTÊMICOS | 24 |
| 2.7 | POTENCIAIS PREDITORES LABORATORIAIS..... | 25 |
| 2.8 | RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS DE MODELOS PROGNÓSTICOS..... | 27 |
| 3 | MÉTODO | 31 |
| 3.1 | TIPO, LOCAL E INTERVALO DO ESTUDO..... | 31 |
| 3.2 | QUESTÕES ÉTICAS E DE FINANCIAMENTO | 31 |
| 3.3 | CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA | 31 |
| 3.4 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | 31 |
| 3.4.1 | <i>Critérios de inclusão</i> | <i>31</i> |
| 3.4.2 | <i>Critérios de exclusão</i> | <i>32</i> |
| 3.5 | RISCOS..... | 32 |
| 3.6 | BENEFÍCIOS..... | 32 |
| 3.7 | INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS | 32 |
| 3.7.1 | <i>Preditores.....</i> | <i>32</i> |
| 3.7.2 | <i>Instrumentos.....</i> | <i>33</i> |
| 3.8 | PROCEDIMENTOS..... | 34 |
| 3.8.1 | <i>Processo operacional básico para os pacientes selecionados</i> | <i>34</i> |
| 3.9 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 34 |
| 4 | RESULTADO..... | 35 |
| 4.1 | POPULAÇÃO DE ESTUDO | 35 |
| 4.2 | ANÁLISE UNIVARIADA..... | 37 |
| 4.3 | PREDITORES CLÍNICOS..... | 39 |
| 4.4 | PREDITORES TOMOGRÁFICOS..... | 39 |
| 4.5 | PREDITORES LABORATORIAIS..... | 39 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 40 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO..... | 40 |
| 5.2 | ANÁLISE UNIVARIADA..... | 41 |
| 5.3 | PREDITORES CLÍNICOS..... | 42 |
| 5.4 | PREDITORES TOMOGRÁFICOS..... | 42 |
| 5.5 | PREDITORES LABORATORIAIS..... | 43 |
| 5.6 | MODELOS PROGNÓSTICOS | 44 |
| 5.7 | LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS..... | 46 |
| 6 | CONCLUSÃO | 48 |
| APÊNDICE A - | CLASSIFICAÇÃO TOMOGRÁFICA DE MARSHALL..... | 56 |
| APÊNDICE B - | SCORE DA CLASSIFICAÇÃO TOMOGRÁFICA DE ROTTERDAM..... | 57 |

| | | |
|--------------|---|----|
| APÊNDICE C - | SCORE DA CLASSIFICAÇÃO TOMOGRÁFICA DE HELSINKI..... | 58 |
| APÊNDICE D - | ESCALA DE COMA DE GLASGOW | 59 |
| APÊNDICE E - | FICHA DE ATENDIMENTO..... | 60 |
| 1.1 | ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA..... | 61 |

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma condição médica e social de alta relevância mundial devido sua incidência e impacto socio-econômico (LANGLOIS; RUTLAND-BROWN; WALD, 2006). É responsável pela morte de mais de 1.500.000 pessoas por ano e apresenta prognósticos desfavoráveis (morte, estado vegetativo e incapacidade funcional importante) para 20% de suas vítimas (LANGLOIS; RUTLAND-BROWN; WALD, 2006; MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008). Os países subdesenvolvidos apresentam maior impacto, onde a incidência e a mortalidade ainda são elevadas (KOIZUMI et al., 2000; MASET et al., 1993; SILVA JUNIOR et al., 2010).

Por quanto, a determinação precoce do prognóstico de um doente com TCE é um fator importante no julgamento clínico, alocação de recursos e discussão com familiares (AMORIM, 2017). Os modelos prognósticos são modelos estatísticos que analisam dados dos pacientes para predizer um desfecho clínico e, definitivamente, são mais eficazes que simples predições clínicas. Para isso, indicadores prognósticos que sejam válidos e confiáveis são determinantes para uma estimativa acurada (GUYATT, 2006; LEE et al., 1986).

Os dois principais modelos prognósticos aplicados em TCE são o Corticosteroid Randomization After Significant Head injury (CRASH) (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008) e o International Mission for Prognosis e o Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) (STEYERBERG et al., 2008).

Em um estudo que avaliou um modelo de predição incluindo apenas dados clínicos como idade, Escala de Coma de Glasgow (ECGI), reatividade pupilar e lesão extracraniana maior, revelou estatística C de 0,86 e 0,84 para mortalidade em 14 dias em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008). Em um estudo que validou os modelos IMPACT na Singapura demonstrou uma área sobre a curva de 0,80 para mortalidade em seis meses (HAN et al., 2014). Enquanto outro, realizado na Finlândia, determinou área sobre a curva de 0,85 para o mesmo desfecho (MAJDAN et al., 2014). Os estudos que visaram elaboração de um novo modelo prognóstico e de validação dos modelos CRASH e IMPACT utilizam técnicas estatísticas clássicas onde a principal metodologia é a regressão logística (RL) multivariada (AMORIM, 2017).

Considerando as características intrínsecas do sistema de saúde de um país em desenvolvimento e as peculiaridades da região amazônica, torna-se de extrema importância o desenvolvimento de modelos prognósticos em uma população que expresse esta realidade. Além do que, o custo econômico destes pacientes, principalmente no tratamento e reabilitação, aumenta a cada ano influenciado pelo atendimento inicial dos mesmos (HUKKELHOVEN et al., 2002; ROSENFELD et al., 2012; WALDER et al., 2013). Daí a necessidade de avaliar modelos prognóstico de mortalidade objetivando estabelecer um padrão de atendimento regionalizado para o paciente com TCE, criando assim políticas públicas de saúde, que visem melhorar esse atendimento.

1.1 JUSTIFICATIVA

O TCE é uma doença heterogênea, que reúne diferentes causas, níveis de gravidade e, conseqüentemente, uma ampla gama de prognósticos (ANDRADE et al., 2009a). Com uma incidência estimada de 10 milhões de novos casos por ano, apresenta prognósticos desfavoráveis (morte, estado vegetativo e incapacidade funcional importante) para 20% de suas vítimas (MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008). Nos países de baixa e média renda, a maior causa de TCE é a colisão de automóveis (BROOKS et al., 2015; MARTINS et al., 2009a), enquanto nos países de alta renda, as quedas assumem o primeiro lugar (ROOZENBEEK; MAAS; MENON, 2013).

Por ser uma condição de urgência e emergência, exige cuidados especiais. Um terço dos pacientes morre e muitos dos que sobrevivem, sofrem com sequelas incapacitantes (ANDRADE et al., 2009a; DE AMORIM et al., 2014a). Por isso, torna-se fundamental estimar o prognóstico rapidamente. A partir dela, o médico utiliza os dados para fazer a triagem do paciente, realizar os cuidados imediatos, tomar a conduta clínica e, permitir uma melhor orientação aos familiares.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar modelos prognóstico de mortalidade hospitalar e em 14 dias em pacientes com TCE que apresentam alteração na Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) e Escala de Coma de Glasgow (ECGI) <14 admitidos no serviço de urgência do Hospital Pronto Socorro Dr. João Lúcio em Manaus - AM.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os fatores prognósticos de mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar em doentes com traumatismo craniencefálico.
- Avaliar se o modelo clínico (sexo, idade, escore motor e pupilas), o modelo clínico-tomográfico (+ sulcos corticais, cisternas apagadas, hemoventrículo) e o modelo clínico-tomográfico-laboratorial (+rTTPA e creatinina) podem ser usados de forma independente, como fator prognóstico em doentes com TCE em um centro de referência do Amazonas.
- Determinar o poder discriminatório de mortalidade precoce das Escalas de Marshall, Rotterdam e Helsinki.
- Avaliar se os doentes que são admitidos inicialmente no centro de estudo, apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias, conforme instrumentos CRASH e IMPACT.
- Avaliar se os doentes que são admitidos com mais de 24 horas em ambiente de terapia intensiva apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA BÁSICA

O TCE é uma doença muito heterogênea, que reúne diferentes causas, níveis de gravidade e, conseqüentemente, uma ampla gama de prognóstico (ANDRADE et al., 2009b). É responsável pela morte de mais de um milhão e quinhentas pessoas por ano (LANGLOIS; RUTLAND-BROWN; WALD, 2006; MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008) e apresenta prognósticos desfavoráveis (morte, estado vegetativo e incapacidade funcional importante) para 20% de suas vítimas (MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008). Nos países de baixa e média renda, a maior causa de TCE é a colisão de automóveis (BROOKS et al., 2015; MARTINS et al., 2009b) enquanto que nos países de alta renda, as quedas vêm assumindo o primeiro lugar (ROOZENBEEK; MAAS; MENON, 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que em 2030, o TCE seja a principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo, uma vez que os acidentes de trânsito só têm aumentado e, ainda, que a expectativa de vida cada vez maior deixa as pessoas mais susceptíveis à queda (MATHERS; LONCAR, 2006; ROOZENBEEK; MAAS; MENON, 2013). A fisiopatologia varia muito, mas de forma geral, pode ser dividida em duas fases: a primária, que acontece imediatamente após o trauma, lesionando o parênquima e vasos sanguíneos cerebrais, e a fase secundária, que surge logo em seguida e se caracteriza por reações químicas que causam alterações locais (p. ex., hipóxia, edema, disfunções metabólicas, isquemia, hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana) e alterações sistêmicas (p. ex., como coagulopatia, hipotensão, plaquetopenia, alterações no equilíbrio acidobásico, entre outras) (ANDRADE et al., 2009b; JACOBS et al., 2013; PAIVA, 2011). A sintomatologia é muito ampla, mas podemos citar confusão mental, cefaleia, náuseas e vômitos, alterações de memória, rebaixamento ou perda total do nível de consciência, déficits neurológicos e sonolência (DE AMORIM et al., 2014b; PAIVA, 2011). A gravidade do TCE está, em sua maioria das vezes, diretamente associada à intensidade do evento que o causou, podendo ser classificado em leve, moderado ou severo (DE AMORIM et al., 2014a; PAIVA, 2011).

2.2 RACIONAL PARA O DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MODELOS PREDITIVOS

Por ser uma condição de urgência e emergência, exige cuidados especiais. Um terço dos pacientes morre e muitos dos que sobrevivem, sofrem com sequelas incapacitantes (DE AMORIM et al., 2014b; PAIVA, 2011). Por isso, torna-se fundamental estimar o prognóstico rapidamente. A partir dela, o médico utiliza os dados para fazer a triagem do paciente, realizar os cuidados imediatos, tomar a conduta clínica e, permitir uma melhor orientação aos familiares. Além disso, pode ajudar a determinar melhor os critérios de inclusão em ensaios clínicos controlados (MUSHKUDIANI et al., 2008). Para essa estimativa, foram desenvolvidos diversos estudos que visam desenvolver modelos preditivos. Atualmente há diversos modelos disponíveis na literatura, e que vêm sendo empregados para estimar diversos desfechos. Não há um único modelo que possa ser generalizado, porque à medida que esses modelos foram elaborados, eles seguiram parâmetros individuais e que podem não ser aplicáveis em outras populações. Entre os parâmetros individuais que explicam a falta de um modelo único e válido de forma generalizada, podemos citar alguns: desenvolvimento em países de alta renda, o que se põe como contraste à realidade, uma vez que a maior incidência de TCE é nos países de baixa e média renda; pequena amostra de pacientes, metodologia e/ou cálculos duvidosos, invalidação importante de dados devido à perda do acompanhamento do paciente (MUSHKUDIANI et al., 2008; PEREL et al., 2006), ou não foram validados externamente. Esse conjunto de fatores reflete no fato de somente 37% dos médicos acreditarem que estão fazendo um correto prognóstico quando utilizam um dos modelos existentes (PEREL et al., 2006). Outro fator importante é o número de dados a serem analisados para calcular o prognóstico. Poucas variáveis podem caracterizar um modelo clinicamente pobre, com um prognóstico subestimado, enquanto que a inclusão de muitas variáveis aumenta o risco de overfitting, o que pode se traduzir por um prognóstico superestimado. Estudos mostraram que modelos com cinco ou sete variáveis têm melhor prognóstico do que modelos com apenas três ou quatro (HUKKELHOVEN et al., 2005; MUSHKUDIANI et al., 2008; VILALTA et al., 1992). Após a seleção dos dados a serem coletados, o estudo sofre validação interna, em que é reproduzido numa amostra de pacientes do próprio estudo em desenvolvimento. Após, o modelo é validado externamente, onde passa a ser reproduzido em pacientes

de características diferentes. Por fim, o modelo é divulgado e incorporado pelos centros de saúde e passa a ser utilizado como um protocolo local (MUSHKUDIANI et al., 2008).

2.3 PRINCIPAIS MODELOS PREDITIVOS EM TCE

Há dois grandes estudos que foram pioneiros no desenvolvimento de modelos prognósticos bem delineados: o The International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials (**IMPACT**) (STEYERBERG et al., 2008) e o The Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury (**CRASH**) (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008). Ambos utilizam os dados adquiridos nas primeiras 24 horas da admissão dos pacientes no hospital, porém, o primeiro foi realizado com 8.509 pacientes de países desenvolvidos, enquanto que o segundo foi realizado também em países não desenvolvidos, utilizando 10.008 pacientes. O IMPACT visa estimar o prognóstico para os próximos seis meses após o TCE e aponta três variáveis como sendo as mais importantes para isso: Escala de Coma de Glasgow, resposta pupilar e características tomográficas (MUSHKUDIANI et al., 2007; STEYERBERG et al., 2008). O segundo estudo, CRASH, visa calcular a probabilidade de morte em até 14 dias após o TCE e a probabilidade de sequelas neurológicas surgirem seis meses após o traumatismo (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008). Ambos os estudos têm sido implementados em diversos países e têm tido boa aceitação, com resultados satisfatórios ao predizer o prognóstico (CZEITER et al., 2012; HAN et al., 2014; HARRISON et al., 2015; LINGSMA et al., 2013a; PANCZYKOWSKI et al., 2012; RAJ et al., 2014a; ROOZENBEEK et al., 2012a, 2012b; WONG et al., 2013; YEOMAN et al., 2011). Há, também, dois trabalhos que foram realizados na Argentina (PETRONI et al., 2010) e no Brasil (MARTINS et al., 2009b), e que merecem especial atenção. O primeiro contou com 148 pacientes e foi desenvolvido após perceber que não havia modelos prognósticos desenvolvidos para países de baixa e média renda, e constatou a hipotensão como variável mais forte para predizer o prognóstico diante desse cenário. Já o estudo realizado em Florianópolis, Brasil, contou com 748 pacientes e apontou para idade, achados tomográficos, Escala de Coma de Glasgow, reatividade pupilar e ausência de traumas torácicos como variáveis mais fortes para predizer mortalidade hospitalar. Idealmente, um estudo para modelagem prognóstica deve

envolver mais de 500 doentes, e os desfechos devem ser preferencialmente fixos (MUSHKUDIANI et al., 2008). A avaliação de mortalidade hospitalar pode, por exemplo, subestimar a mortalidade uma vez que em alguns centros podem ser exigidos, por motivos logísticos ou de contenção de recursos, que os pacientes recebem alta hospitalar (RAJ et al., 2014a) (Quadro 1).

Quadro 1 - Descrição e características dos modelos preditivos em TCE

| Autores | País | Nome do modelo | Número de pacientes | Desenho do estudo | Tipo de desfecho | Tempo de mensuração do desfecho |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|--|--|
| Steyerberg et al. | Inglaterra | IMPACT | 8.509 | 3 estudos de coorte e 8 ECR | Mortalidade e prognóstico desfavorável | 6 meses |
| MRC CRASH Trial Collaborators | Inglaterra | CRASH | 10.008 | ECR | Mortalidade e prognóstico desfavorável | 14 dias e 6 meses |
| Mass et al. | Holanda | Rotterdam | 2.269 | Coorte | Mortalidade | 6 meses |
| Raj et al. | Finlândia | Helsinki | 869 | Coorte | Mortalidade e prognóstico desfavorável | 6 meses |
| Martins et al. | Brasil | | 748 | Coorte | Mortalidade | Alta hospitalar |
| Petroni et al. | Argentina | | 148 | Coorte | Mortalidade e prognóstico desfavorável | 6 meses |

TCE: Traumatismo cranioencefálico, ECR: Ensaio controlado randomizado

Vale ressaltar a existência de outros modelos prognósticos desenvolvidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e que, devido à boa potencial preditor, foram estendidos para outras áreas da medicina, inclusive o TCE. Esses modelos utilizam dados coletados nas primeiras 24 horas da admissão do paciente na UTI, refletindo o status do paciente até então (MORENO et al., 2005). A partir dessa coleta, o risco de mortalidade é calculado. O primeiro destes modelos surgiu em 1981 e foi chamado de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE). Anos depois, em 1984, surgiu outro modelo conhecido como *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS). Ambos os modelos foram revisados algumas vezes, o que originou novos modelos conhecidos como SAPS II e SAPS III (MORENO et al., 2005), e APACHE II, APACHE III e APACHE IV (ZIMMERMAN et al., 2006). O SAPS III foi publicado em 2005, utilizando dados de 16.784 pacientes e é dividido em três partes, sendo elas as

informações demográficas, os motivos para admissão do paciente na UTI e os parâmetros fisiológicos (MORENO et al., 2005; NASSAR; MALBOUISSON; MORENO, 2014). Somados, têm uma pontuação que varia de 16 a 217, sendo que quanto maior a pontuação total, menor a chance de sobrevivência do paciente. O APACHE IV, por sua vez, foi desenvolvido em 2006 e utilizou dados de 131.618 pacientes. Também é dividido em três partes, sendo elas parâmetros fisiológicos, idade e avaliação clínica para doenças crônicas (ZIMMERMAN et al., 2006). A pontuação é mais complexa e utiliza uma lista de doenças crônicas que são abordadas com diferentes pontuações. Outro estudo bastante utilizado em UTI é o *Mortality Probability Model* (MPM), cuja última revisão foi feita em 2007 e originou o MPM III. Tem uma variável peculiar, que é a escolha do paciente de não ser ressuscitado caso tenha uma parada cardiorrespiratória. Contudo, ele não foi superior ao APACHE III, APACHE IV e SAPS3 em um estudo recente (KEEGAN; GAJIC; AFESSA, 2012). Ainda sobre esses modelos, apesar de serem bastante abrangentes, um estudo recente constatou que eles têm muito pouco a acrescentar aos modelos IMPACT e CRASH (RAJ et al., 2014a).

2.4 POTENCIAIS PREDITORES CLÍNICOS

Dentre os possíveis dados coletados e usados como variáveis, foram encontrados 21 em toda literatura. São eles: Escala de coma de Glasgow (ECGI), que mede o nível de consciência e é muito utilizada após o trauma. É composta pelas respostas motora, verbal e ocular, com pontuação de 3 a 15 e classificando o TCE em leve (ECGI de 13 a 15), moderado (ECGI de 9 a 12) e grave (ECGI de 3 a 8) (Apêndice A). Há trabalhos que a consideraram uma variável pobre e de pouca interação com o prognóstico e, por isso, muitos utilizam apenas o componente motor desta escala. Estudos compararam o desempenho do componente motor e da ECGI completa, mas os resultados mostraram que ambas variáveis apresentaram igual potencial preditivo (HAUKOOS et al., 2007; THOMPSON et al., 2011). A idade é uma variável, a qual se acredita ser uma das mais fortes. Estudos indicam que a incidência de morte acompanha linearmente o aumento da idade (HUKKELHOVEN et al., 2003; MUSHKUDIANI et al., 2008) e há estudos que apontam que essa associação acontece somente após os 40 anos (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008). O

gênero apresenta dados muito controversos quanto ao prognóstico, com estudos mostrando piora de prognóstico ou para os homens, ou para as mulheres, ou ausência de associação (BERRY et al., 2009; DAVIS et al., 2006; FARACE; ALVES, 2000; LEITGEB et al., 2011; MORRISON et al., 2004; MUSHKUDIANI et al., 2007). Com relação etnia, a raça negra foi considerada de pior prognóstico quando comparada com pacientes caucasianos e asiáticos, mesmo quando ajustado para fatores de confusão (MUSHKUDIANI et al., 2007). Tamanho e reatividade da pupila são variáveis que geralmente são fortes preditores, quando se trata de pacientes com TCE. Alteram-se diante da compressão do nervo oculomotor e, portanto, pode indicar alterações cerebrais que, frequentemente, apresentam-se como uma situação de emergência (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008; HAN et al., 2014; MAJDAN et al., 2014).

2.5 POTENCIAIS PREDITORES TOMOGRÁFICOS

No doente com TCE e suspeita de lesão neurológica, a tomografia computadorizada (TC) de crânio deve ser feita tão logo for possível, pois auxilia o médico a entender o tipo e a extensão da lesão, identificando pacientes que possivelmente necessitarão de terapias específicas. Um dos critérios tomográficos mais utilizados é o estabelecido por Marshall et al. (MARSHALL et al., 1992), em que se classifica a lesão de I a IV, através dos danos causados pela lesão. Marshall I classifica a TC como normal (mortalidade de 9.6%); Marshall II considera a presença de pequenas lesões hemorrágicas, com as cisternas presentes e sem desvio das estruturas da linha média (DLM) (mortalidade de 13.5%); Marshall III, quando as cisternas estão apagadas ou ausentes, sem DLM (mortalidade de 34%) e Marshall IV quando ocorre um DLM maior do que 5 mm, geralmente, acompanhada de cisternas apagadas ou ausentes e sem lesão maior do que 25 cm³ (mortalidade de 56,2%). Além dessas há duas categorias utilizadas para lesões maiores do que 25 cm³, classificadas em lesão operada caso tenha sido retirada cirurgicamente (chamada de Marshall V) e lesão não-operada (Marshall VI). A importância da escala de Marshall se traduz pela sua presença no modelo CRASH (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008). Além de Marshall, há outros sistemas desenvolvidos para avaliar a TC de crânio, como o escore de Rotterdam (validado externamente em alguns estudos) (HUANG et al., 2012; LIESEMER et al., 2014; MAAS et al., 2005; MATA-MBEMBA et

al., 2014) e o de Helsink, que no estudo que foi desenvolvido, apresentou melhor poder preditivo que as escalas de Marshall e Rotterdam (apêndice A e B), porém, ainda não foi validado externamente (RAJ et al., 2014b). Uma alteração tomográfica muito comum nos exames de imagem é a hemorragia subaracnoidea traumática (HSAt) (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008; PAIVA et al., 2010; STEYERBERG et al., 2008). Ela é considerada um importante fator prognóstico em vários estudos, estando presente no modelo IMPACT (STEYERBERG et al., 2008). Entretanto, estudos recentes vêm colocando em dúvida essa assertiva uma vez que muitos estudos colocam a hemorragia subaracnoidea em conjunto com o hemoventrículo. O estudo que originou o escore de Helsink (apêndice C) identificou que o hemoventrículo é um fator mais importante para o prognóstico, que a HSAt. Com relação as lesões focais, os hematomas epidurais e subdurais são os mais comuns. Tanto os escores de Rotterdam como o de Helsink, colocam a presença de hematoma epidural como um fator protetor (MAAS et al., 2005; RAJ et al., 2014b), e no modelo IMPACT, o hematoma epidural também é um dos preditores independentes de “proteção” (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008; STEYERBERG et al., 2008). No escore de Helsink, foi identificado que a presença de hematoma subdural agudo é um fator mais importante que o desvio das estruturas da linha mediana para evolução para óbito e prognóstico desfavorável. Apesar disso, DLM é considerado como uma variável isolada significativa em vários estudos e estudos consideram-no como uma das mais fortes para estimar um pior prognóstico, estando presente no modelo CRASH (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008), no escore de Rotterdam (MAAS et al., 2005) e intrinsecamente na classificação de Marshall (MARSHALL et al., 1992). Ainda na TC, as cisternas podem ser consideradas como variáveis isoladas, em que pontuam de acordo com a aparência, isto é, comprimidas, ausentes ou normais (no escore de Rotterdam) (MAAS et al., 2005), ou em cisternas comprimidas ou normais (no modelo CRASH) (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008).

2.6 POTENCIAIS PREDITORES SISTÊMICOS

Causa, tempo e características do trauma, presença de lesões extracranianas e insultos secundários são outras muito importantes variáveis para definir os cuidados imediatos e servem como base do raciocínio médico, principalmente na ausência de

exames de imagem. Um dos escores mais utilizados para avaliação sistêmica é o *Injury Severity Score (ISS)*, que é bastante utilizada diante de pacientes com traumatismo multissistêmico, porque o sistema permite calcular as múltiplas fraturas e definir qual é a região que mais precisa de uma abordagem terapêutica. A hipotensão é caracterizada pela pressão sistólica abaixo de 90 mmHg e a hipóxia é definida pela saturação de oxigênio abaixo de 90 mmHg. São, frequentemente, encontradas no ambiente pré-hospitalar e ambas são os sinais mais ignorados (CHESNUT, 1995; MCHUGH et al., 2007), apesar de alto poder preditivo de mortalidade (PETRONI et al., 2010), principalmente em países não desenvolvidos, e estarem presentes no modelo IMPACT (STEYERBERG et al., 2008). A hipóxia geralmente pode ser corrigida ainda no ambiente pré-hospitalar, com a intubação, o que está associado à melhora dos índices de sobrevivência desses pacientes (KARAMANOS et al., 2014; STEYERBERG et al., 2008). A presença de lesão extracraniana maior é definida por lesões que necessitam de algum manejo clínico e internação por si só. Esta variável, que está presente no modelo CRASH, está presente em um terço das vítimas de TCE (VAN LEEUWEN et al., 2012) e tendem a apresentar maior impacto no prognóstico de pacientes com TCE leve (LINGSMA et al., 2013b).

2.7 POTENCIAIS PREDITORES LABORATORIAIS

Os componentes do sangue e do plasma sofrem alterações imediatamente após o trauma e, portanto, os exames laboratoriais podem ser importantes marcadores. Identificar tais alterações o mais rápido possível é tão importante quanto saber interpretá-los, p. ex., a hiperglicemia pode ser benéfica em uma fase (HOLBEIN et al., 2009; “Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients,” 2009; SCHIRMER-MIKALSEN et al., 2007; VESPA et al., 2003) e maléfica em outra (SALIM et al., 2009; VAN BEEK et al., 2007). Até hoje, não foi esclarecido nenhum biomarcador suficiente para identificar e/ou esclarecer a extensão de um TCE, mas a assimilação de dados laboratoriais auxilia, além de que podem ser corrigidos assim que detectadas as alterações. Os principais biomarcadores analisados são, geralmente, a hemoglobina, plaquetas e coagulograma (RAHUL RAJ, 2014; RAJ et al., 2013b) (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Principais preditores independentes encontrados em alguns estudos de modelos preditivos em TCE

| Preditores | CRASH | IMPACT | Nijmegen | Rotterdam | Helsinki | Brasil ¹⁵ | Argentina ³⁴ |
|---|-------|--------|----------|-----------|----------|----------------------|-------------------------|
| Idade | x | X | x | | | x | x |
| Reatividade pupilar | x | X | x | | | x | x |
| Lesão extracraniana maior | x | | | | | | |
| ECGI | x | | x | | | x | x |
| Escore motor | | X | | | | | |
| Classificação TC (Marshall) | | X | | | | x | |
| HSAt | x | X | | x | | | x |
| Hematoma epidural | | X | | x | x | | x |
| Hematoma subdural | | | | | x | | x |
| Hemovertebra | | | | x | x | | |
| Sulcos corticais | | | | | x | | |
| Cisternas da base | x | | | x | x | | x |
| Obliteração do 3º ventrículo | x | | | | | | |
| Petéquia hemorrágica | x | | | | | | |
| Hemorragia Intracerebral | | | | | x | | |
| Drenagem do hematoma | x | | | | | | |
| Lesão maior ou igual a 25 cm ³ | | | | | x | | |
| DLM | x | | | x | | | x |
| Hipóxia | | X | x | | | | |
| Hipotensão | | X | x | | | | x |
| Glicose | | X | | | | | |
| Hemoglobina | | X | | | | | |

ECGI: Escala de Coma de Glasgow, TCE: Traumatismo craniocéfálico, AIS: Abreviated injury score, ISS: Injury severity score, HSAt: Hemorragia subaracnoidea traumática, DLM: Desvio das estruturas da linha mediana

Essa seleção das variáveis deve ser cuidadosamente feita, visto que a seleção é mais importante do que a estratégia utilizada para desenvolver o modelo (HUKKELHOVEN et al., 2006). Muito dos pacientes que sobrevivem a um TCE experimentam sequelas graves e com prejuízo funcional significativo. A quantidade de modelos prognósticos disponíveis na literatura é muito grande, o que sugere que

não há um único modelo confiável. Dispor de um modelo eficaz é imprescindível para auxiliar a tomada de decisão e, até mesmo, a compreensão do paciente quanto à qualidade de vida que terá de enfrentar depois da alta hospitalar. O desafio atual é, portanto, desenvolver um modelo que seja clinicamente relevante e que permita ao médico confiar sua conduta. A realidade de hoje é que os modelos existentes amparam a tomada da conduta, pois complementam o conhecimento médico (YUAN et al., 2012). No entanto, não devem se sobrepor ao julgamento clínico, visto que as variáveis não são bem definidas e, como consequência, os resultados são imprecisos (HONEYBUL et al., 2014), pelo menos por enquanto.

2.8 RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS DE MODELOS PROGNÓSTICOS

Os médicos normalmente incluem várias características e sintomas de pacientes (preditores, resultado dos testes) para realizarem uma previsão. Portanto, a natureza da previsão é por si só multivariada. Os modelos preditivos (também chamados de “modelos prognósticos”, “escores de risco”, ou “regras de predição”) são ferramentas que combinam vários preditores atribuindo pesos relativos a cada preditor para obter um risco ou uma probabilidade. Os modelos preditivos mais conhecidos são o Escore de risco de Framingham (ANDERSON et al., 1991), regras de Ottawa (STIELL et al., 1992), EuroScore (NASHEF et al., 1999), índice prognóstico de Nottingham (HAYBITTLE et al., 1982) e o SAPS (GALL et al., 1984).

O desenvolvimento de modelos prognósticos em medicina vem assumindo um papel cada vez mais importante. Com o desenvolvimento tecnológico, com acúmulo cada vez maior de informações sobre os pacientes, com a maior compreensão dos doentes sobre as doenças e possibilidades de algum desfecho, os modelos preditivos farão em definitivo parte do cotidiano da prática médica. Com isso, houve uma explosão de artigos científicos sobre modelagem prognóstica, porém, muitos apresentam limitações e vieses que o impedem de serem utilizados de forma prática. Por isso, vários estudos vêm focando recentemente em descrever linhas de orientação para a descrição dos estudos de modelos prognósticos (MOONS et al., 2009, 2015; ROYSTON et al., 2009; STEYERBERG et al., 2010, 2013). Por isso, nesta seção da presente revisão, serão comentadas as fases mais importantes para a descrição de um estudo de modelo prognóstico.

Estudos de modelo de prognósticos podem ser classificados como modelo de desenvolvimento, validação do modelo, ou ambos. Estudos de modelo de desenvolvimento visam obter um modelo preditivo, selecionando os preditores relevantes e combinando em um modelo estatístico multivariado. A regressão logística e a regressão de Cox são os mais frequentemente utilizados para curto prazo (por exemplo, mortalidade em 14 dias) e os resultados a longo prazo (por exemplo, risco de 10 anos), respectivamente. Os estudos podem também objetivar um valor preditivo adicional a um preditor específico para um modelo preditivo (por exemplo, algo recentemente descoberto) (MOONS et al., 2015; STEYERBERG et al., 2013).

Para a criação de um modelo prognóstico, técnicas estatísticas complexas são frequentemente necessárias. A regressão logística é o método estatístico mais utilizado. A regressão logística, contudo, tem vantagens em relação às outras técnicas, já que ela não necessita de variáveis com distribuição normal, nem ser linearmente relacionada ou de ter o mesmo grupo de variância. Além disso, a regressão logística trabalha tanto com variáveis categóricas quanto com variáveis contínuas, e demonstra resultados com fácil interpretação através dos coeficientes de regressão e da razão das chances (*odds ratio* [OD]) (RAHUL RAJ, 2014).

A validação interna deve testar o modelo prognóstico para que ele possa ser reproduzido em outro grupo com dados semelhantes. A validação interna quantifica a capacidade preditiva de um modelo sobre os mesmos dados. Estudos desenvolvendo novos modelos preditivos devem sempre incluir alguma forma de validação interna para quantificar qualquer otimismo no desempenho preditivo do modelo desenvolvido. As técnicas de validação interna devem usar apenas a amostra do estudo original e incluem três principais métodos: *bootstrapping*, validação cruzada e técnica de divisão de amostra. A técnica de divisão de amostra é provavelmente o método mais simples e direto para validação interna. Os dados são divididos aleatoriamente em dois grupos semelhantes, mas independentes; um grupo é utilizado para o desenvolvimento do modelo (amostra de desenvolvimento) e o outro grupo é utilizado para a validação do modelo (validação definitiva). Esta técnica, no entanto, depende fortemente do tamanho da amostra, além disso, a divisão de dados sempre resulta na perda de dados, e assim, reduz o poder estatístico da modelo. A técnica de validação cruzada é uma extensão da técnica de divisão de amostra. Na validação cruzada, este procedimento é repetido com o modelo de desenvolvimento e validado no grupo de desenvolvimento original. A média destas duas etapas é considerada como uma

estimativa do desempenho. A validação cruzada pode ser estendida para 90% dos dados para o desenvolvimento e 10% para a validação. O procedimento é repetido 10 vezes e a média vai representar a estimativa do rendimento. A técnica de *bootstrapping* é estatisticamente o método de validação mais robusto. *Bootstrapping* é uma técnica em que são selecionadas amostras aleatórias e diversas substituições a partir dos dados originais. Sua performance pode ser avaliada pela área sobre a curva (AUC), calibração e R² de Nagelkerke (RAHUL RAJ, 2014; STEYERBERG et al., 2013).

Com a validação interna, o modelo deve ser avaliado quanto ao seu potencial de prever os desfechos esperado. Para isso, podemos dividir esse processo em três etapas: discriminação, calibração, medidas de performance global. A discriminação reflete a capacidade do modelo em prever um desfecho X ou Y (exemplo: prognóstico favorável ou desfavorável). Essa medida pode ser feita pela avaliação AUC. Ela inclui medidas de sensibilidade, especificidade e acurácia. Podemos considerar um modelo com poder discriminatório satisfatório, quando a AUC é superior a 0,70. Sendo superior a 0,80 o modelo é bom e acima de 0,90, excelente (HOSMER JR; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013; RAHUL RAJ, 2014).

A calibração se refere à concordância entre o desfecho esperado e o obtido. É uma medida mais negligenciada, pois os estudos geralmente focam na discriminação. Ela classicamente é obtida pelo teste de Hosmer-Lemeshow *goodness-of-fit* (STEYERBERG et al., 2010). Neste teste, os pacientes são estratificados em grupos de 10 independente do risco, e calculado o teste do Chi² para cada grupo. Valores de $p < 0,05$ demonstra que houve diferença significativa entre o “esperado” e o “observado”. Portanto, uma boa calibração ocorre quando $p > 0,05$ (RAHUL RAJ, 2014). Outra maneira de se avaliar a calibração é pelo *slope* e intercepto do modelo de regressão logística (RL). Boa calibração ocorre com o “slope = 0 e o “intercepto” = 1 (MILLER; HUI; TIERNEY, 1991; RAHUL RAJ, 2014).

A variação explanatória é considerada uma medida de avaliação global do modelo. Na regressão linear, o R² representa o grau de explanação existente entre as covariáveis e o desfecho. Portanto, R² = 1, significa que o modelo explica 100% dos desfechos. Na regressão logística o R² é conhecido como R² de Nagelkerke e varia de 0 a 1 (NAGELKERKE, 1991; RAHUL RAJ, 2014).

Após o desenvolvimento do modelo preditivo, é recomendado avaliar o modelo em outra amostra diferente daquela que foi utilizada para desenvolver o modelo. A

validação externa exige que as previsões de resultados para cada indivíduo na nova amostra sejam feitas utilizando o modelo original (isto é, a fórmula de regressão publicada) e comparando com os desfechos observados. A validação externa pode usar dados de participantes escolhidos pelos mesmos investigadores, normalmente usando as mesmas definições e medidas preditivas, porém sendo avaliado em um período posterior (validação temporal). Pode ser feita também validação por outros investigadores em outro hospital ou país, às vezes usando diferentes definições e medidas (validação geográfica ou ampla); em participantes semelhantes, mas a partir de uma configuração intencionalmente diferente (por exemplo, modelo desenvolvido na atenção secundária e avaliados nos participantes semelhantes, mas selecionado de cuidados primários); ou mesmo em outros tipos de participantes (por exemplo, modelo desenvolvido em adultos e avaliadas em crianças, ou desenvolvidos para prever eventos fatais e avaliados para a predição de eventos não fatais). Em caso de mau desempenho, o modelo pode ser atualizado ou ajustado com base em dados da validação atual (MOONS et al., 2015; RAHUL RAJ, 2014).

Geralmente, o modelo prognóstico tem melhor desempenho no conjunto de dados que deu origem ao modelo, do que com novos dados. Portanto, a validação externa é essencial para apoiar a generalização do modelo prognóstico e para fornecer provas de que o modelo de fato prever desfechos com precisão (MOONS et al., 2015).

3 MÉTODO

3.1 TIPO, LOCAL E INTERVALO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico unicêntrico observacional prospectivo desenvolvido entre maio de 2020 e julho de 2021, no Hospital e Pronto Socorro Dr. João Lúcio Pereira Machado.

3.2 QUESTÕES ÉTICAS E DE FINANCIAMENTO

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), com o número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE: 25366619.1.0000.5020 e número de parecer: 3.937.853 (ANEXO 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi preparado de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi desenvolvido com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCIS).

3.3 CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA

A população do estudo foi composta por 467 pacientes vítimas de TCE, admitidos por demanda espontânea na unidade de emergência do Hospital e Pronto Socorro Dr. João Lúcio.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes, ou seus responsáveis legais, que assinarem o TCLE;
- Pacientes vítimas de TCE com alteração na TCC;

- Pacientes com ECGI menor ou igual a 14;
- Pacientes com idade maior de 14 anos.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Doentes provenientes de UTIs externas;
- Doentes com hematoma subdural crônico.

3.5 RISCOS

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, item V, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em diferentes tipos e níveis com possibilidade de danos nas esferas fisiológica, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Entretanto, os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

3.6 BENEFÍCIOS

Espera-se que os resultados obtidos supram a escassez de estudos que abrangem este tema, além de validar modelos de prognóstico para região amazônica e estabelecer um padrão de atendimento regionalizado para o paciente com TCE.

3.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

3.7.1 Preditores

Preditores clínicos: idade em anos (variável contínua), escala de coma de Glasgow (ECGI), escore motor da ECGI (graduado de 1 a 6), reatividade pupilar

(fotorreagente bilateral, uma, ou duas pupilas fixas), hipóxia (sim, não, desconhecido), hipotensão (sim, não, desconhecido), presença de lesão extracraniana maior (sim ou não), trauma torácico (sim ou não), trauma abdominal (sim ou não), trauma ortopédico (sim ou não), trauma de coluna (sim ou não) e trauma facial (sim ou não). A hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) e a hipóxia (saturação de oxigênio < 90%) foram definidas de acordo como o recomendado pela Brain Trauma Foundation, em qualquer momento prévio à admissão hospitalar (BRATTON et al., 2007). A presença de “lesão extracraniana maior” foi definida como lesão extracraniana com necessidade de internação por si só.

Preditores tomográficos: obliteração do terceiro ventrículo ou cisterna de base (sim ou não), apagamento de sulcos corticais (sim ou não), desvio das estruturas da linha mediana (DLM) em milímetros, hemorragia subaracnóidea traumática (HSA_t) – sim ou não, hemoventrículo (sim ou não), petéquias hemorrágicas (sim ou não), hematoma nãooperado (sim ou não). Estes preditores são referentes à tomografia de admissão hospitalar ou, de doentes que venham de hospitais secundários com TCC realizada.

Preditores laboratoriais: hemoglobina em mg/dL (variável contínua), plaquetas (variável contínua), índice internacional de normalidade (INR) (variável contínua), razão do tempo de tromboplastina parcial ativada (rTTPA) (variável contínua) e creatinina. Estes preditores serão coletados na admissão hospitalar.

Outras variáveis independentes consideradas foram:

- Tempo de admissão hospitalar, categorizada em menos de 24h e mais de 24 horas.
- Modo de transferência, categorizada em transporte direto (transferência da cena do acidente para o hospital de estudo) ou transporte indireto (transferência após transporte inicial para hospitais menos especializados).
- Energia cinética envolvida no trauma: alta energia cinética (atropelamentos, acidentes automobilísticos, quedas de nível superior) e baixa energia cinética (agressão física e quedas de própria altura).

3.7.2 Instrumentos

A ECGI (APÊNDICE D) foi avaliada na cena do trauma e na admissão hospitalar. Para análise prognóstica, foi selecionado o maior escore, pois, muitos

pacientes são admitidos com escores menores devido fatores de confusão como sedação. Esta escala também será categorizada em TCE leve (ECGI 13-15), moderado (ECGI 9-12) e grave (ECGI 3-8). Foi incluído juntamente na análise, o escore motor da ECGI. Pelo mesmo motivo, optaremos por selecionar o maior escore.

3.8 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram captados aleatoriamente, desde que sejam vítimas de TCE, com idade superior a 14 anos, com alteração na TCC e ECGI ≤ 14 , pela equipe de neurocirurgia da Unidade utilizando a ficha de admissão padronizada – Ficha de Atendimento (APÊNDICE E), para colher informações dos traumatizados. Esses dados, os quais constam no prontuário físico e sistema informatizado do hospital, conforme os preditores e os instrumentos de coleta de dados, aplicaram-se ao modelo clínico (gênero, idade, escore motor e pupilas), ao modelo clínico- tomográfico (+ sulcos corticais, cisternas apagadas, hemoventrículo) e ao modelo clínico- tomográfico-laboratorial (+rTTPA e creatinina) de forma independente, como fator prognóstico em doentes com traumatismo craniocéfálico.

3.8.1 Processo operacional básico para os pacientes selecionados

Os pacientes foram selecionados com base nos achados da TC e pelo escore obtido na ECGI. Haja vista o aceite de participação na pesquisa, conforme procedimentos aprovados pelo CEP, os pacientes tiveram dados coletados em seu segmento ambulatorial/hospitalar de rotina, sendo na admissão, em 14 dias e 6 meses, da mesma forma em caso de óbito.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

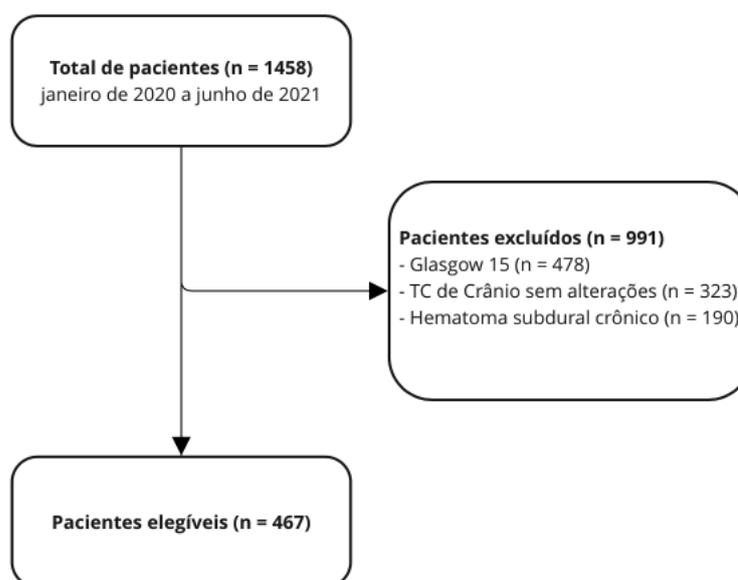
Foi utilizada análise univariada dos preditores considerando valor significativo de $p < 0,01$.

4 RESULTADO

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

O perfil do recrutamento realizado nesse estudo encontra-se registrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do trabalho



Fonte: Martins, H O (2022)

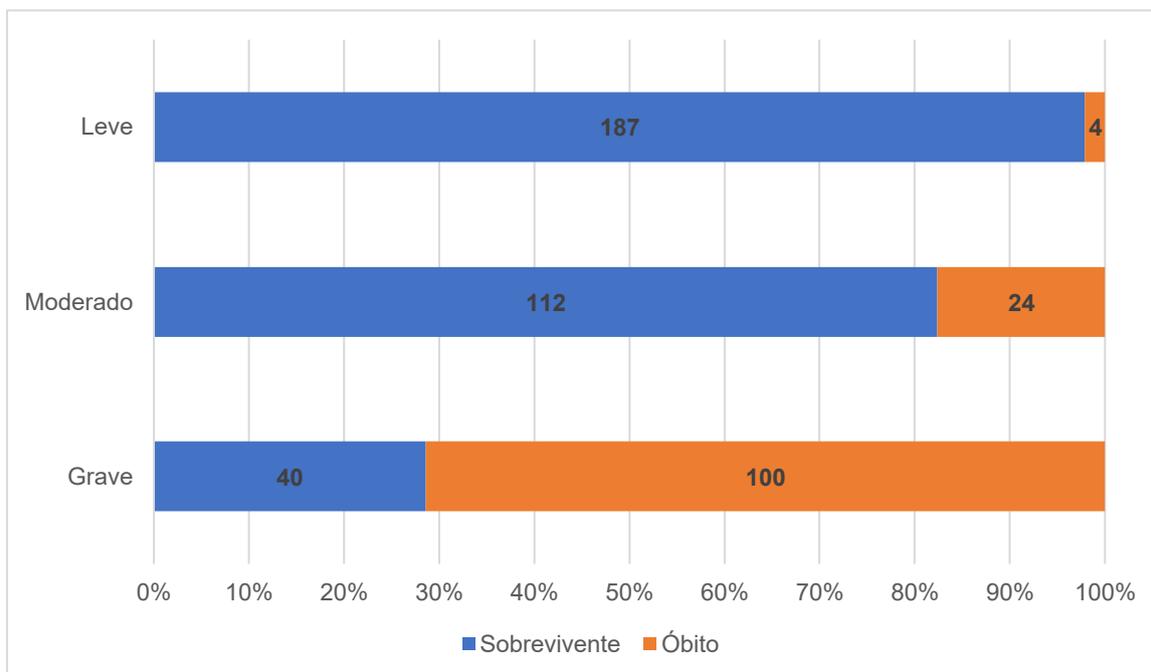
Foram incluídos no presente estudo 467 doentes. Sendo a média de idade da amostra de $37,6 \pm 15,52$ anos (média \pm DP). Do total da amostra, 412 (88,22%) eram do sexo masculino.

Quanto ao mecanismo de trauma, as colisões de motocicletas causaram 197 (42,18%) acidentes, seguida por golpe com objeto (18,62%), queda de altura (15,6%) e atropelamento (10,7%). Desses, 411 (88,01%) tiveram traumatismos fechados.

Os doentes com TCE grave e moderado corresponderam a 59,1% e ocorreram lesões extracranianas em 66,38% da amostra.

A mortalidade total evidenciada no presente estudo foi de 128 doentes, desses 104 (22,26%) tiveram o óbito ainda na admissão e 24 (5,13%) tiveram o óbito em até 14 dias (gráfico 1).

Gráfico 1: Distribuição de mortalidade em 14 dias de acordo com a gravidade do TCE avaliada pela Escala de Coma de Glasgow



Fonte: Martins, H O (2022)

As características da população de estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas, radiológicas, laboratoriais e de desfecho, dos doentes vítimas de traumatismo cranioencefálico

| Variáveis | Valores |
|-------------------------------------|--------------|
| Idade (anos) | |
| Mediana | 34 |
| Intervalo interquartil | 18 - 82 |
| Gênero Masculino [nº (%)] | 412 (88,22%) |
| Mecanismo [nº (%)] | |
| Acidente de moto | 197 (42,18%) |
| Golpe com objetos | 87 (18,63%) |
| Queda de altura | 73 (15,6%) |
| Escala de Coma de Glasgow | |
| Leve | 191 (40,9%) |
| Moderado | 136 (29,12%) |
| Grave | 140 (29,98%) |
| Reatividade pupilar [nº (%)] | |

| | |
|--|------------------|
| Fixa | 63 (13,49%) |
| Anisocórica | 12 (2,57%) |
| Normal | 392 (83,94%) |
| Hipotensão [n° (%)] | |
| Sim | 99 (21,2%) |
| Não | 366 (78,37%) |
| Desconhecida | 2 (0,43%) |
| Hipóxia - [n° (%)] | |
| Sim | 121 (25,91%) |
| Não | 344 (73,66%) |
| Desconhecida | 2 (0,43%) |
| TC de crânio [n° (%)] | |
| Cisternas basais comprimidas | 308 (34,05%) |
| DLM menor que 5mm | 119 (25,65%) |
| DLM maior que 5mm | 126 (27,16%) |
| Glicose em mg/dL (média +- DP) | 111,29 ± 33,23 |
| Plaquetas x 100.000 mm³ (mediana/intervalo interquartil) | 2,22/1,85 – 2,65 |
| INR (mediana/intervalo interquartil) | 1,1/1 - 1,2 |
| rTTPA (mediana/intervalo interquartil) | 32/29 – 34 |
| Admissão na UTI [n° (%)] | |
| Sim | 203 (43,47%) |
| Não | 264 (56,53%) |
| Mortalidade em 14 dias [n° (%)] | 24 (5,13%) |
| Mortalidade hospitalar [n° (%)] | 104 (22,26%) |

DLM: Desvio das estruturas da linha média, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, INR: Índice internacional de normalidade, rTTPA: Razão do tempo de tromboplastina parcial ativada, DP: Desvio-padrão, n°: Número absoluto, %: Número relativo.

4.2 ANÁLISE UNIVARIADA

Nesta análise, os preditores que não tiveram associação com o desfecho mortalidade em 14 dias foram: sexo ($p = 0,322$), fratura de crânio deprimida ($p = 0,287$), valor de lactato sério ($p = 0,037$), valor de TTPA ($p = 0,0729$), tempo de chegada após o trauma ($p = 0,783$), encaminhado de outro hospital ($p = 0,744$) e o tipo de trauma ocorrido ($p = 0,051$).

Tabela 2 - Análise univariada dos potenciais preditores de mortalidade em 14 dias nos pacientes vítimas de TCE

| Variáveis | n | Sobreviventes | Óbitos | p |
|---------------------------------------|-----|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Gênero | | | | |
| Masculino | 412 | 296 (71,84%) | 116 (28,16%) | 0,322 |
| Feminino | 55 | 43 (78,18%) | 12 (21,82%) | |
| Reatividade pupilar | | | | |
| Fixa | 63 | 5 (7,94%) | 58 (92,06%) | < 0,0001 |
| Anisocórica | 12 | 4 (33,3%) | 8 (66,67%) | |
| Normal | 392 | 330 (84,18%) | 62 (15,82%) | |
| Hipotensão | | | | |
| Sim | 99 | 42 (42,42%) | 57 (57,58%) | < 0,0001 |
| Não | 366 | 297 (81,15%) | 69 (18,85%) | |
| Desconhecido | 2 | 0 | 2 (100%) | |
| Hipóxia | | | | |
| Sim | 121 | 47 (38,84%) | 74 (61,16%) | < 0,0001 |
| Não | 344 | 292 (84,88%) | 52 (15,12%) | |
| Desconhecido | 2 | 0 | 2 (100%) | |
| Compressão de Cisternas basais | | | | |
| Ausente | 155 | 142 (91,61%) | 13 (8,39%) | < 0,0001 |
| Parcial | 281 | 192 (68,33%) | 89 (31,67%) | |
| Completa | 31 | 5 (16,13%) | 26 (83,87%) | |
| DLM | | | | |
| Ausente | 219 | 191 (87,21%) | 28 (12,79%) | < 0,0001 |
| <5mm | 119 | 93 (78,15%) | 26 (21,85%) | |
| >5mm | 126 | 53 (42,06%) | 73 (57,94%) | |
| Hemoglobina (mg/dL) | | | | |
| Plaquetas x1000 por mm ³ | 467 | 233,64 (226,068 – 241,211) | 209,898 (197,865 – 221,931) | 0,0006 |
| INR | 466 | 1,12 (1,10 - 1,13) | 1,22 (1,18- 1,26) | < 0,0001 |
| rTTPA | 467 | 31,99 (31,46 – 32,52) | 31,05 (29,52 – 32,58) | 0,0729 |
| Creatinina (mg/Dl) | | | | |
| Glicose (mg/dL) | | | | |
| Lactato sérico (mg/Dl) | 467 | 17,67 (16,82 – 18,51) | 16,12 (14,47 – 17,77) | 0,0378 |

ECGI: Escala de coma de Glasgow, DLM: Desvio das estruturas da linha média, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, INR: Índice internacional de normalidade, rTTPA: Razão do tempo de tromboplastina parcial ativada

4.3 PREDITORES CLÍNICOS

Na análise multivariada dos preditores clínicos, as variáveis ECGi ($p < 0,0001$), reatividade pupilar ($p < 0,0001$), presença de hipoxemia pré-hospitalar ou na admissão ($p < 0,0001$), hipotensão ($p < 0,0001$) e valor de plaquetas ($p < 0,0001$), mantiveram-se como preditores independentes de mortalidade em 14 dias.

As variáveis sexo ($p = 0,322$), lactato sérico ($p = 0,037$), valor de TTPA ($p = 0,0729$), fratura de crânio com abaulamento ($p = 0,287$), tipo de trauma ($p = 0,051$) e tempo de chegada no serviço após o trauma ($p = 0,783$) não se mantiveram significantes.

4.4 PREDITORES TOMOGRÁFICOS

Após a análise multivariada, apenas as variáveis desvio da linha média ($p < 0,0001$) e cisternas comprimidas ($p < 0,0001$) mantiveram-se significantes.

4.5 PREDITORES LABORATORIAIS

5 DISCUSSÃO

Apesar de existirem modelos prognósticos robustos e validados para traumatismo craniencefálico, a maioria foi desenvolvida com o número de doentes restritos e em países desenvolvidos. Foram criados três modelos prognósticos com boa acurácia e boa calibração.

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

A presente coorte possibilitou a avaliação de diversos dados epidemiológicos importantes para o planejamento das demandas necessárias para a melhoria do tratamento dos doentes vítimas de TCE, do ponto de vista de saúde pública. De maneira geral, banco de dados prospectivos têm um importante papel no entendimento da história natural, dos tratamentos implementados e do prognóstico do TCE (BRAIN TRAUMA FOUNDATION; AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS, 2007; EISENBERG et al., 1990). Desta forma, um registro de banco de dados nacional, em um hospital terciário, é de fundamental importância para entender melhor os fatores relacionados com os desfechos clínicos nesta população, onde os estudos são escassos.

Em países desenvolvidos, há uma tendência progressiva de redução dos acidentes mais graves, com o foco sendo progressivamente direcionado para as manifestações cognitivas de pacientes com traumatismos mais leves. Nas últimas décadas, houve uma grande redução da mortalidade nos países desenvolvidos (DI SAVERIO et al., 2014; GERBER et al., 2013), graças as melhorias no manejo pré-hospitalar, no ambiente de terapia intensiva e a aderência aos protocolos de trauma. Atualmente, este padrão de redução parece ter estabilizado. No Estado de Nova York, Estados Unidos da América, de 2001 a 2009 houve uma queda de 22,4% para 13,3% de mortalidade em 14 dias em doentes com TCE grave (GERBER et al., 2013). Na Europa, a mortalidade precoce gira em torno de 15% (TAGLIAFERRI et al., 2006). Na presente coorte, a mortalidade de TCE grave foi de 71,4%, demonstrando que, embora o estudo tenha sido realizado em um centro terciário nível 1 de trauma, a mortalidade ainda é elevada. Um dos fatores talvez seja a gravidade do trauma. No estudo que validou a presença de “lesão extracraniana maior” (Estudo Crash)

(CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008), esta estava presente em apenas 22,7% dos casos. Neste estudo, a mortalidade em 14 dias em países não desenvolvidos foi de 20,7%, comparados com 16% em países desenvolvidos. Obviamente, estes resultados devem ser considerados com cautela, uma vez que estes dados foram obtidos a partir de um estudo randomizado e controlado, onde normalmente, pacientes muito graves são excluídos. Em países não desenvolvidos, os poucos estudos publicados com dados sobre mortalidade durante a fase aguda de tratamento variam de 33% a 54% (MARTINS et al., 2009b; PETRONI et al., 2010). A implementação de protocolos de trauma específicos e sistematizados em países não desenvolvidos, onde há escassez de recursos parece ser eficaz para a redução da mortalidade (KESINGER et al., 2014). Outro dado importante observado neste estudo foi a mortalidade em hospital secundário para reabilitação que atingiu um a cada três pacientes transferidos. Dados na literatura sobre mortalidade nos hospitais de reabilitação são escassos, porém, devemos levar em consideração que de 15% a 30% da mortalidade em até seis meses ocorre após a alta do hospital primário (RAJ et al., 2013a; SPITZ et al., 2015). Particularmente na presente amostra, esta elevada mortalidade pode estar relacionada apenas a possibilidade destes doentes poderem ser tratados em um hospital secundário, o que não é comum em países não desenvolvidos. Pois, na maioria dos centros de trauma no Brasil, os pacientes permanecem internados até estiverem em plenas condições de alta para o seu domicílio.

5.2 ANÁLISE UNIVARIADA

A seleção dos potenciais preditores para elaboração do modelo preditivo baseou-se em achados de estudos prévios. Comumente descrito como potencial preditor, o tipo de traumatismo (aberto, fechado e penetrante) não se associou com a mortalidade precoce no presente estudo ($p = 0,051$). Apesar de serem descritos na literatura como fortes preditores da gravidade do TCE (SAADE et al., 2014). Menos controverso é o efeito da hemoglobina no doente com TCE (STEYERBERG et al., 2008; YUAN et al., 2012), onde a hemoglobina baixa é preditora de pior prognóstico. **No presente estudo, a hemoglobina não apresentou associação com mortalidade.** Este é um resultado relativamente intrigante uma vez que a ausência de associação

não pode ser conferida a um número limitado de pacientes, como um estudo realizado em Cuba, que incluiu apenas 47 doentes e chegou a um resultado semelhante (“Predicting Mortality from Head Injury: Experience of Sancti Spíritus Province, Cuba,” 2013). Entretanto, um estudo realizado na China com 234 pacientes demonstrou que Hb < 10mg/dL mensurado na sala de emergência não representava associação com mortalidade (YANG et al., 2011). O achado de não associação da hemoglobina sugere que o prognóstico de doentes com TCE deve ser melhor estudado nessa população, uma vez que um dos motivos argumentados para a realização de transfusão sanguínea é, justamente, manter os níveis de Hb maiores que 10 mg/dL.

Há ainda muita controvérsia em relação ao papel do gênero na gravidade do TCE. Alguns estudos demonstram que o sexo feminino apresenta maior associação com mortalidade, outros que demonstram não haver associação e alguns, que a associação positiva com a mortalidade é com o sexo masculino (FARACE; ALVES, 2000; LEITGEB et al., 2011). Na presente coorte, a associação entre o sexo e mortalidade precoce e hospitalar não apresentou resultado estatístico significativo.

5.3 PREDITORES CLÍNICOS

A ECGi, reatividade pupilar, hipoxemia e hipotensão foram preditores independentes de mortalidade. A hipóxia, hipotensão, reatividade pupilar e o escore motor de Glasgow são as variáveis do modelo *IMPACT core* e demonstraram boa acurácia na presente coorte. No modelo CRASH básico, as variáveis são idade e lesão extracraniana maior, mas a sua acurácia não foi avaliada neste trabalho. Em uma coorte prospectiva brasileira com 748 doentes que teve como desfecho primário a mortalidade hospitalar, o trauma torácico foi identificado como fator protetor independente (MARTINS et al., 2009a). Entretanto, assim como em estudos robustos como o CRASH e o IMPACT, a variável trauma torácico como um fator preditor protetor não foi identificada no presente estudo.

5.4 PREDITORES TOMOGRÁFICOS

Os achados tomográficos iniciais são de extrema importância no manejo do doente com TCE. A partir deste dado, serão tomadas medidas terapêuticas

emergenciais que podem ser vitais para o desfecho do paciente. Dependendo da conduta a ser tomada, esse achado tomográfico inicial pode não refletir mais o futuro prognóstico dos pacientes. Neste estudo, dois achados tomográficos foram preditores independentes de mortalidade: desvio de linha média e cisternas comprimidas e apagadas.

O modelo tomográfico CRASH (CRASH TRIAL COLLABORATORS, 2008) coloca a presença de petéquias hemorrágicas, cisternas basais ou terceiro ventrículo apagados, hemorragia subaracnoide (HSA), desvio das estruturas da linha média e hematoma não-operado, como preditores. O modelo tomográfico IMPACT (STEYERBERG et al., 2008) inclui a classificação de Marshall, a HSA e o hematoma epidural. Este último é considerado um fator protetor. No desenvolvimento do escore tomográfico de Rotterdam e de Helsinki, o hematoma epidural também foi identificado como fator protetor. Entretanto, não identificamos o HED como preditor no presente estudo. Este fato deve ser melhor estudado uma vez que o prognóstico do doente com hematoma epidural está altamente dependente da rapidez com que ele é retirado. Talvez, o potencial “benéfico” deste preditor possa ser suprimido em países onde o transporte para um centro de trauma é desafiador. Neste estudo, não fizemos avaliação do intervalo entre o traumatismo e a admissão hospitalar. Além disso, não identificamos a presença de hemoventrículo e a HSA e o hematoma epidural como importantes preditores. As razões para estes resultados díspares permanecem incertos. Entretanto, o hemoventrículo quando identificado rapidamente pode ser rapidamente manejado com a drenagem da hemorragia. A HSA, considerada como uma das principais responsáveis pelo mal prognóstico em doentes com TCE, foi insignificante na análise univariada. Muitos estudos consideram HSA e hemoventrículo como única variável. Talvez, esta associação seja a responsável pelo pior prognóstico destes doentes, uma vez que doentes com hemoventrículo estão mais suscetíveis à hidrocefalia.

5.5 PREDITORES LABORATORIAIS

Vários estudos demonstram que a coagulopatia no TCE é um problema frequente, variando de 8 a 86%, e está fortemente associada a aumento da mortalidade e da morbidade (LUSTENBERGER et al., 2010; MUKHOPADHYAY et al., 2013; TALVING et al., 2009; WAFSADE et al., 2010). Entretanto, os principais

estudos que derivaram os modelos prognósticos não consideram variáveis que podem refletir o estado de coagulabilidade dos doentes. Apenas o estudo IMPACT considera preditores laboratoriais no modelo e estes são: a hemoglobina e a glicemia. Na presente coorte, o número de plaquetas esteve associado com mortalidade em 14 dias, assim como o INR. Raj *et al.* (RAJ *et al.*, 2013b) demonstraram recentemente que a introdução de marcadores do INR aos modelos já publicados, determina um aumento significativo da acurácia para predição de mortalidade. Como há de se esperar, existe uma alta correlação entre o INR e o rTTPA. Portanto, supõe-se que a introdução de um desses fatores seja suficiente para aumentar a acurácia de um modelo preditivo.

A avaliação de dados laboratoriais como marcadores de prognóstico é complexa, notadamente pela alta inter-relação entre eles (HELMY *et al.*, 2010). Um estudo que se propôs a avaliar a interação entre diversas variáveis laboratoriais e o prognóstico em doentes com TCE, identificou quatro preditores laboratoriais independentes de mortalidade: a creatinina, a glicose, a osmolaridade e a albumina (NELSON *et al.*, 2012). Na nossa coorte, a creatinina também apresentou alta associação com a mortalidade, sendo um preditor independente. Do ponto de vista fisiopatológico, provavelmente ela reflete o estado pré-mórbido do doente. De qualquer forma, este achado necessita de estudos adicionais para melhor investigação.

5.6 MODELOS PROGNÓSTICOS

A identificação de preditores inesperados na presente coorte ilustra a importância de se tentar desenvolver modelos prognósticos a partir de centros de trauma de países não desenvolvidos. As limitações de recursos e as condições adversas comumente enfrentadas em países não desenvolvidos tornam o manejo do doente vítima de trauma totalmente diferente e desafiador, em relação às condições enfrentadas nos Estados Unidos ou na Europa. Os cuidados de enfermagem e outras medidas auxiliares, fundamentais para o manejo desses doentes, são restritos. Em alguns hospitais, o critério de admissão em uma unidade de terapia intensiva, quando há vagas disponíveis, é a necessidade de tratamento cirúrgico. Em outros, os doentes graves podem ser admitidos ainda sem via aérea protegida (PETRONI *et al.*, 2010).

Desta forma, os cuidados básicos podem não estar presentes de forma adequada nessa população. Levando-se em conta essas graves limitações, podem existir uma série de variáveis confundidoras, que podem estar inter-relacionadas, não mensuradas, e que podem responder por uma grande parcela do prognóstico. Desta forma, a validade externa de muitos estudos prognósticos pode ser imprecisa. Isso nos leva a refletir sobre a real relevância de modelos ou diretrizes de condutas elaborados em países desenvolvidos, para esta população. Portanto, estes estudos também precisam ser validados na população de países não desenvolvidos.

Os modelos elaborados no presente estudo foram: o modelo clínico (ECGi e pupilas), o modelo clínico-tomográfico (cisternas apagadas e desvio de linha médio) e o modelo clínico-tomográfico-laboratorial (INR e plaquetas). Todos apresentaram bom poder discriminatório, boa calibração e foram validados internamente de acordo com o que é preconizado para a elaboração de modelos preditivos (MOONS et al., 2015). Esse achado ilustra o potencial preditor dos achados clínicos, e que os achados tomográficos devem ser avaliados em conjunto (RAHUL RAJ, 2014).

A classificação tomográfica Marshall é mais utilizada atualmente, e praticamente faz parte da caracterização do doente com TCE. Sua fácil aplicabilidade a torna amigável, a tornou rapidamente aceita pela comunidade científica. Apesar de não ter sido desenvolvida para fins estritamente prognósticos, vários estudos já evidenciaram este potencial (MATA-MBEMBA et al., 2014), como um estudo recente em que a escala de Marshall obteve um poder discriminatório de 0,85 (AUC). Em contrapartida, os escores de Rotterdam e Helsinki, escalas desenvolvidas a partir de modelos de regressão logística, foram preditoras independentes e apresentaram bom potencial discriminatório. Não houve diferença significativa entre essas duas escalas, porém, seus respectivos potenciais preditores foram significativamente superiores a Escala de Marshall. Em um estudo recente, para predição de mortalidade em seis meses, observou-se uma AUC = 0,74 para o escore de Helsinki, 0,70 para o escore de Rotterdam e 0,64 para a classificação de Marshall. Entretanto, enquanto os escores de Rotterdam e a classificação de Marshall já foram validados em outras populações (HUANG et al., 2012; LIESEMER et al., 2014; MATA-MBEMBA et al., 2014), o laboratorial, a introdução de “reatividade pupilar” e do rTTPA ao SAPS 3, levou a um elevado poder discriminatório (AUC = 0,82) para mortalidade precoce. Esta informação é particularmente útil em ambientes de terapia intensiva onde estes escores podem ser cautelosamente calculados e, eventualmente, informações

básicas de preditores clínicos podem estar ausentes. Portanto, as variáveis foram coletadas de modo a expressar a realidade do que ocorre na prática médica diária.

5.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo. Primeiramente, este estudo focou em pacientes com TCE e alterações tomográficas, independente do Glasgow, ao contrário da grande maioria dos estudos de modelagem prognóstica. Entretanto, acreditamos que pacientes com TCE leve e moderado com alterações tomográficas, devido o grande potencial de desenvolver lesão intracraniana que necessite de tratamento cirúrgico, devem ser incluídos em estudos de avaliação preditiva. Esta consideração está de acordo com estudos recentes que consideram a ECGI pós-ressuscitação ou a ECGI de 24h mais importantes do que as mensurações das ECGI iniciais (MARMAROU et al., 2007; NELSON et al., 2012), principalmente devido aos importantes fatores confundidores como sedação e alcoolismo. Outra potencial limitação é o fato deste estudo ser unicêntrico. Entretanto, este fato pode ser vantajoso uma vez que a coleta das informações se torna mais homogênea. Neste estudo, não foram avaliados desfechos clínicos de longo prazo, o que pode subestimar a taxa de mortalidade pós-alta hospitalar. Entretanto, a ideia era estabelecer um modelo prognóstico robusto, para um desfecho clínico precoce, mensurável e fixo.

Em países que não são desenvolvidos, a principal preocupação em relação aos doentes com TCE é reduzir a mortalidade, que ainda é muito elevada. No estudo argentino (PETRONI et al., 2010), a mortalidade hospitalar encontrada chegou a 53,4%. Apesar do referido estudo ter excluído doentes com TCE leve e moderado, a mortalidade ainda é considerada muito alta. Em nosso estudo, a mortalidade em doentes com TCE leve e moderado também foi elevada. Esta, provavelmente, é a realidade em diversas populações de países subdesenvolvidos ou em subdesenvolvimento. Portanto, a elaboração de novos modelos ou, a validação de modelos prognósticos previamente publicados, é de extrema necessidade. Portanto, acreditamos que os modelos criados na presente tese possam ser utilizados, encorajando novos estudos para sua validação e permitindo a comparação com modelos utilizados em países desenvolvidos.

Enfim, a presente dissertação possibilitou a criação de um grande banco de dados, de alta qualidade, que possibilitará a validação externa de todos os escores tomográficos apresentados. Ademais, a coleta de informações de mortalidade e prognóstico em seis meses possibilitará a validação dos modelos IMPACT e CRASH para a população brasileira.

6 CONCLUSÃO

Os principais preditores independentes de mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar foram: ECGL, pupilas, cisternas comprimidas, desvio de linha média, hipoxemia, hipotensão, plaqueta, INR, glicemia e creatinina.

Diferentemente de outros estudos descritos na literatura, variáveis como idade, sexo, hemoventrículo, apagamento de sulcos e giros, escore motor, fratura de crânio com afundamento craniano, valor de hemoglobina, lactato e rTTPA não se apresentaram como variáveis relevantes para desfecho de mortalidade em 14 dias no presente estudo.

Há a necessidade de elaboração de outros estudos acerca da predição de mortalidade em TCE, especialmente avaliando os doentes em maior tempo, de modo a caracterizar o desfecho morbimortalidade por maior período. Também se faz necessário a elaboração de demais pesquisas avaliando resultados de diferentes centros, objetivando expandir os resultados obtidos e caracterizar as diferentes realidades da região amazônica.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, R. L. O. DE. **Desenvolvimento de um modelo preditivo de mortalidade precoce em doentes vítimas de traumatismo craneoencefálico.** [s.l: s.n.].
- ANDERSON, K. M. et al. Cardiovascular disease risk profiles. **American Heart Journal**, v. 121, n. 1, p. 293–298, jan. 1991.
- ANDRADE, A. F. DE et al. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo craneoencefálico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 75–81, 2009a.
- ANDRADE, A. F. DE et al. The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, p. 75–81, 2009b.
- BERRY, C. et al. The Effect of Gender on Patients With Moderate to Severe Head Injuries. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 67, n. 5, p. 950–953, nov. 2009.
- BRAIN TRAUMA FOUNDATION; AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. supplement 1, p. i–vi, maio 2007.
- BRATTON, S. L. et al. VI. Indications for Intracranial Pressure Monitoring. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. supplement 1, p. S-37-S-44, maio 2007.
- BROOKS, J. C. et al. Long-Term Survival After Traumatic Brain Injury Part I: External Validity of Prognostic Models. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 6, p. 994–999.e2, jun. 2015.
- CHESNUT, R. M. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. **New horizons (Baltimore, Md.)**, v. 3, n. 3, p. 366–375, ago. 1995.
- CRASH TRIAL COLLABORATORS. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. **Bmj**, v. 336, n. 7641, p. 425–429, 2008.
- CZEITER, E. et al. Brain Injury Biomarkers May Improve the Predictive Power of the IMPACT Outcome Calculator. **Journal of Neurotrauma**, v. 29, n. 9, p. 1770–1778, 10 jun. 2012.
- DAVIS, D. P. et al. Traumatic Brain Injury Outcomes in Pre- and Post- Menopausal Females Versus Age-Matched Males. **Journal of Neurotrauma**, v. 23, n. 2, p. 140–148, fev. 2006.
- DE AMORIM, R. L. O. et al. Treatment of traumatic acute posterior fossa subdural hematoma: report of four cases with systematic review and management algorithm. **Acta Neurochirurgica**, v. 156, n. 1, p. 199–206, 6 jan. 2014a.
- DE AMORIM, R. L. O. et al. Treatment of traumatic acute posterior fossa subdural hematoma: report of four cases with systematic review and management algorithm. **Acta Neurochirurgica**, v. 156, n. 1, p. 199–206, 6 jan. 2014b.
- DI SAVERIO, S. et al. Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 399, n. 1, p. 109–126, 30 jan. 2014.
- EISENBERG, H. M. et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. **Journal of Neurosurgery**, v. 73, n. 5, p. 688–698, nov. 1990.

- FARACE, E.; ALVES, W. M. Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. **Neurosurgical Focus**, v. 8, n. 1, p. 1–8, jan. 2000.
- GALL, J.-R. LE et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. **Critical Care Medicine**, v. 12, n. 11, p. 975–977, nov. 1984.
- GERBER, L. M. et al. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. **Journal of Neurosurgery**, v. 119, n. 6, p. 1583–1590, dez. 2013.
- GUYATT, G. Determining prognosis and creating clinical decision rules. **Clinical epidemiology: how to do clinical practice research**, v. 3, p. 323–355, 2006.
- HAN, J. et al. External Validation of the CRASH and IMPACT Prognostic Models in Severe Traumatic Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 31, n. 13, p. 1146–1152, jul. 2014.
- HARRISON, D. A. et al. External Validation and Recalibration of Risk Prediction Models for Acute Traumatic Brain Injury among Critically Ill Adult Patients in the United Kingdom. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 19, p. 1522–1537, out. 2015.
- HAUKOOS, J. S. et al. Validation of the Simplified Motor Score for the Prediction of Brain Injury Outcomes After Trauma. **Annals of Emergency Medicine**, v. 50, n. 1, p. 18–24, jul. 2007.
- HAYBITTLE, J. L. et al. A prognostic index in primary breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 45, n. 3, p. 361–366, mar. 1982.
- HELMY, A. et al. Hierarchical log linear analysis of admission blood parameters and clinical outcome following traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica**, v. 152, n. 6, p. 953–957, 13 jun. 2010.
- HOLBEIN, M. et al. Differential influence of arterial blood glucose on cerebral metabolism following severe traumatic brain injury. **Critical Care**, v. 13, n. 1, p. R13, 2009.
- HONEYBUL, S. et al. Validation of the CRASH model in the prediction of 18-month mortality and unfavorable outcome in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. **Journal of Neurosurgery**, v. 120, n. 5, p. 1131–1137, maio 2014.
- HOSMER JR, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied logistic regression**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2013. v. 398
- HUANG, Y.-H. et al. Rotterdam Computed Tomography Score as a Prognosticator in Head-Injured Patients Undergoing Decompressive Craniectomy. **Neurosurgery**, v. 71, n. 1, p. 80–85, jul. 2012.
- HUKKELHOVEN, C. W. P. M. et al. Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. **Journal of Neurosurgery**, v. 97, n. 3, p. 549–557, set. 2002.
- HUKKELHOVEN, C. W. P. M. et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. **Journal of Neurosurgery**, v. 99, n. 4, p. 666–673, out. 2003.
- HUKKELHOVEN, C. W. P. M. et al. Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury: Development and Validation of a Prognostic Score Based on Admission Characteristics. **Journal of Neurotrauma**, v. 22, n. 10, p. 1025–1039, out. 2005.
- HUKKELHOVEN, C. W. P. M. et al. Some prognostic models for traumatic brain injury were not valid. **Journal of clinical epidemiology**, v. 59, n. 2, p. 132–143, 2006.

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1283–1297, 26 mar. 2009.

JACOBS, B. et al. Outcome Prediction in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Focus on Computed Tomography Variables. **Neurocritical Care**, v. 19, n. 1, p. 79–89, 9 ago. 2013.

KARAMANOS, E. et al. Is Prehospital Endotracheal Intubation Associated with Improved Outcomes In Isolated Severe Head Injury? A Matched Cohort Analysis. **Prehospital and Disaster Medicine**, v. 29, n. 1, p. 32–36, 13 fev. 2014.

KEEGAN, M. T.; GAJIC, O.; AFESSA, B. Comparison of APACHE III, APACHE IV, SAPS 3, and MPM0III and Influence of Resuscitation Status on Model Performance. **Chest**, v. 142, n. 4, p. 851–858, out. 2012.

KESINGER, M. R. et al. A standardized trauma care protocol decreased in-hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury at a teaching hospital in a middle-income country. **Injury**, v. 45, n. 9, p. 1350–1354, set. 2014.

KOIZUMI, M. S. et al. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, 1997. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 1, p. 81–89, mar. 2000.

LANGLOIS, J. A.; RUTLAND-BROWN, W.; WALD, M. M. The Epidemiology and Impact of Traumatic Brain Injury. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 21, n. 5, p. 375–378, set. 2006.

LEE, K. L. et al. Predicting outcome in coronary disease statistical models versus expert clinicians. **The American Journal of Medicine**, v. 80, n. 4, p. 553–560, abr. 1986.

LEITGEB, J. et al. Effects of Gender on Outcomes After Traumatic Brain Injury. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 71, n. 6, p. 1620–1626, dez. 2011.

LIESEMER, K. et al. Use of Rotterdam CT Scores for Mortality Risk Stratification in Children With Traumatic Brain Injury*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 15, n. 6, p. 554–562, jul. 2014.

LINGSMA, H. et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 74, n. 2, p. 639–646, fev. 2013a.

LINGSMA, H. et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 74, n. 2, p. 639–646, fev. 2013b.

LUSTENBERGER, T. et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. **Injury**, v. 41, n. 9, p. 924–928, set. 2010.

MAAS, A. I. R. et al. Prediction of Outcome in Traumatic Brain Injury with Computed Tomographic Characteristics: A Comparison between the Computed Tomographic Classification and Combinations of Computed Tomographic Predictors. **Neurosurgery**, v. 57, n. 6, p. 1173–1182, dez. 2005.

MAAS, A. I.; STOCCHETTI, N.; BULLOCK, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 8, p. 728–741, ago. 2008.

MAJDAN, M. et al. Performance of IMPACT, CRASH and Nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate TBI: an external validation study. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2014.

- MARMAROU, A. et al. Prognostic Value of The Glasgow Coma Scale And Pupil Reactivity in Traumatic Brain Injury Assessed Pre-Hospital And on Enrollment: An IMPACT Analysis. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 270–280, fev. 2007.
- MARSHALL, L. F. et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **Journal of neurotrauma**, v. 9 Suppl 1, p. S287–92, mar. 1992.
- MARTINS, E. T. et al. Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: A Multivariate Analysis of 748 Brazilian Patients From Florianópolis City. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 67, n. 1, p. 85–90, jul. 2009a.
- MARTINS, E. T. et al. Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: A Multivariate Analysis of 748 Brazilian Patients From Florianópolis City. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 67, n. 1, p. 85–90, jul. 2009b.
- MASET, A. et al. Epidemiologic features of head injury in Brazil. **Arq. bras. neurocir**, p. 293–302, 1993.
- MATA-MBEMBA, D. et al. Early CT Findings to Predict Early Death in Patients with Traumatic Brain Injury. **Academic Radiology**, v. 21, n. 5, p. 605–611, maio 2014.
- MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 11, p. e442, 28 nov. 2006.
- MCHUGH, G. S. et al. Prognostic Value of Secondary Insults in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 287–293, fev. 2007.
- MILLER, M. E.; HUI, S. L.; TIERNEY, W. M. Validation techniques for logistic regression models. **Statistics in Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1213–1226, ago. 1991.
- MOONS, K. G. M. et al. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. **BMJ**, v. 338, n. jun04 2, p. b606–b606, 4 jun. 2009.
- MOONS, K. G. M. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 1, p. W1–W73, 6 jan. 2015.
- MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 17 out. 2005.
- MORRISON, W. E. et al. Gender and age effects on outcome after pediatric traumatic brain injury*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 5, n. 2, p. 145–151, mar. 2004.
- MUKHOPADHYAY, A. et al. Coagulopathy as prognostic marker in acute traumatic brain injury. **Journal of Emergencies, Trauma, and Shock**, v. 6, n. 3, p. 180, 2013.
- MUSHKUDIANI, N. A. et al. Prognostic Value of Demographic Characteristics in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 259–269, fev. 2007.
- MUSHKUDIANI, N. A. et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 4, p. 331–343, abr. 2008.
- NAGELKERKE, N. J. D. A note on a general definition of the coefficient of determination. **Biometrika**, v. 78, n. 3, p. 691–692, 1 set. 1991.
- NASHEF, S. A. M. et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 16, n. 1, p. 9–13, jul. 1999.

- NASSAR, A. P.; MALBOUISSON, L. S.; MORENO, R. Evaluation of simplified acute physiology score 3 performance: a systematic review of external validation studies. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. R117, 6 jun. 2014.
- NELSON, D. W. et al. Multivariate Outcome Prediction in Traumatic Brain Injury with Focus on Laboratory Values. **Journal of Neurotrauma**, v. 29, n. 17, p. 2613–2624, 20 nov. 2012.
- PAIVA, W. Classification and management of mild head trauma. **International Journal of General Medicine**, p. 175, fev. 2011.
- PAIVA, W. S. et al. The prognosis of the traumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective report of 121 patients. **International surgery**, v. 95, n. 2, p. 172–176, 2010.
- PANCZYKOWSKI, D. M. et al. Prospective Independent Validation of IMPACT Modeling as a Prognostic Tool in Severe Traumatic Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 29, n. 1, p. 47–52, jan. 2012.
- PEREL, P. et al. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 6, n. 1, p. 38, 14 dez. 2006.
- PETRONI, G. et al. Early Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury in an Urban Argentinian Trauma Center. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 68, n. 3, p. 564–570, mar. 2010.
- Predicting Mortality from Head Injury: Experience of Sancti Spíritus Province, Cuba. **MEDICC Review**, v. 16, n. 3, p. 30, 2013.
- RAHUL RAJ. **Prognostic Models in Traumatic Brain Injury**. [s.l: s.n.].
- RAJ, R. et al. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. **Critical Care**, v. 17, n. 4, p. R177, 2013a.
- RAJ, R. et al. External Validation of the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials Model and the Role of Markers of Coagulation. **Neurosurgery**, v. 73, n. 2, p. 305–311, ago. 2013b.
- RAJ, R. et al. Predicting six-month mortality of patients with traumatic brain injury: usefulness of common intensive care severity scores. **Critical Care**, v. 18, n. 2, p. R60, 2014a.
- RAJ, R. et al. Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score). **Neurosurgery**, v. 75, n. 6, p. 632–647, 2014b.
- ROOZENBEEK, B. et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 5, p. 1609–1617, maio 2012a.
- ROOZENBEEK, B. et al. Predicting 14-Day Mortality after Severe Traumatic Brain Injury: Application of the IMPACT Models in the Brain Trauma Foundation TBI-trac[®] New York State Database. **Journal of Neurotrauma**, v. 29, n. 7, p. 1306–1312, maio 2012b.
- ROOZENBEEK, B.; MAAS, A. I. R.; MENON, D. K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 4, p. 231–236, 26 abr. 2013.
- ROSENFELD, J. V et al. Early management of severe traumatic brain injury. **The Lancet**, v. 380, n. 9847, p. 1088–1098, set. 2012.
- ROYSTON, P. et al. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. **BMJ**, v. 338, n. mar31 1, p. b604–b604, 31 mar. 2009.

- SAADE, N. et al. Evaluation of prognostic factors of decompressive craniectomy in the treatment of severe traumatic brain injury. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, n. 4, p. 256–262, ago. 2014.
- SALIM, A. et al. Persistent Hyperglycemia in Severe Traumatic Brain Injury: An Independent Predictor of Outcome. **The American Surgeon**, v. 75, n. 1, p. 25–29, 1 jan. 2009.
- SCHIRMER-MIKALSEN, K. et al. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 0, n. 0, p. 070816180743004-???, 15 ago. 2007.
- SILVA JUNIOR, J. M. et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 1, p. 20–31, fev. 2010.
- SPITZ, G. et al. Mortality following Traumatic Brain Injury Inpatient Rehabilitation. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 16, p. 1272–1280, 15 ago. 2015.
- STEYERBERG, E. W. et al. Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury: Development and International Validation of Prognostic Scores Based on Admission Characteristics. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 8, p. e165, 5 ago. 2008.
- STEYERBERG, E. W. et al. Assessing the Performance of Prediction Models. **Epidemiology**, v. 21, n. 1, p. 128–138, jan. 2010.
- STEYERBERG, E. W. et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001381, 5 fev. 2013.
- STIELL, I. G. et al. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. **Annals of Emergency Medicine**, v. 21, n. 4, p. 384–390, abr. 1992.
- TAGLIAFERRI, F. et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. **Acta Neurochirurgica**, v. 148, n. 3, p. 255–268, 28 mar. 2006.
- TALVING, P. et al. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 66, n. 1, p. 55–62, 2009.
- THOMPSON, D. O. et al. Validation of the Simplified Motor Score in the Out-of-Hospital Setting for the Prediction of Outcomes After Traumatic Brain Injury. **Annals of Emergency Medicine**, v. 58, n. 5, p. 417–425, nov. 2011.
- VAN BEEK, J. G. M. et al. Prognostic Value of Admission Laboratory Parameters in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, n. 2, p. 315–328, fev. 2007.
- VAN LEEUWEN, N. et al. Prognostic Value of Major Extracranial Injury in Traumatic Brain Injury. **Neurosurgery**, v. 70, n. 4, p. 811–818, abr. 2012.
- VESPA, P. M. 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. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 23, n. 7, p. 865–877, 31 jul. 2003.
- VILALTA, J. et al. [Predictive factors of mortality in severe craniocerebral trauma]. **Medicina clinica**, v. 99, n. 12, p. 441–443, out. 1992.
- WAFSAIDE, A. et al. Acute Coagulopathy in Isolated Blunt Traumatic Brain Injury. **Neurocritical Care**, v. 12, n. 2, p. 211–219, 6 abr. 2010.

WALDER, B. et al. Severe Traumatic Brain Injury in a High-Income Country: An Epidemiological Study. **Journal of Neurotrauma**, v. 30, n. 23, p. 1934–1942, dez. 2013.

WONG, G. K. C. et al. Outcomes of traumatic brain injury in Hong Kong: Validation with the TRISS, CRASH, and IMPACT models. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 20, n. 12, p. 1693–1696, dez. 2013.

YANG, C.-J. et al. The Association Between Anemia and the Mortality of Severe Traumatic Brain Injury in Emergency Department. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 71, n. 6, p. E132–E135, dez. 2011.

YEOMAN, P. et al. Validation of the IMPACT Outcome Prediction Score Using the Nottingham Head Injury Register Dataset. **Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care**, v. 71, n. 2, p. 387–392, ago. 2011.

YUAN, F. et al. Predicting outcomes after traumatic brain injury. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 73, n. 1, p. 137–145, jul. 2012.

ZIMMERMAN, J. E. et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients*. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 5, p. 1297–1310, maio 2006.

APÊNDICE A - Classificação Tomográfica de Marshall

| Categoria | Definição |
|------------------------------|---|
| Lesão Difusa Grau I | Ausência de lesão intracraniana visível na tomografia |
| Lesão Difusa Grau II | Cisternas presentes Desvio de linha média de 0 a 5 mm ou lesão densa ou ambos Ausência de lesão de densidade alta ou mista >25ml Inclui fragmentos ósseos e corpos estranhos |
| Lesão Difusa Grau III | Cisternas comprimidas ou ausentes Desvio da linha média de 0 a 5 mm Ausência de lesão de densidade alta ou mista >25ml |
| Lesão Difusa Grau IV | Desvio da linha média >5mm Ausência de lesão de densidade alta ou mista >25ml |
| Lesão Expansiva Evacuada | Qualquer lesão cirurgicamente evacuada |
| Lesão Expansiva não evacuada | Lesão >25ml densidade mista ou alta, não evacuada |

APÊNDICE B - Escore da Classificação Tomográfica de Rotterdam

| Variável | Escore |
|---|---------------|
| Cisternas basais | |
| Normal | 0 |
| Comprimida | 1 |
| Ausente | 2 |
| Linha Média | |
| Sem desvio ou $\leq 5\text{mm}$ | 0 |
| Desvio $\geq 5\text{mm}$ | 1 |
| Lesão de Massa Epidural | |
| Presente | 0 |
| Ausente | 1 |
| Sangramento intraventricular ou hemorragia subaracnóide traumática | |
| Presente | 0 |
| Ausente | 1 |
| Somar ao escore* | +1 |

*Ao escore final, deve-se somar 1 ponto para que a escala varie de 1 a 6.

Tabela reproduzida de Maas et al, Neurosurgery 2005 57(6): 1173-82.

APÊNDICE C - Escore da Classificação Tomográfica de Helsinki

| Variável | Escore |
|---|---------------|
| Lesão com efeito expansivo $\geq 25\text{cm}^3$ | 2 |
| Hematoma subdural | 2 |
| Hematoma epidural | -3 |
| Hematoma intracerebral | 2 |
| Hemorragia intraventricular | 3 |
| Cisternas Supraselares | |
| Normal | 0 |
| Comprimida | 1 |
| Ausente | 5 |
| Soma dos escores | -3 - 14 |

APÊNDICE D - Escala de Coma de Glasgow

| Indicador | Resposta | Escore |
|------------------|----------------------------------|---------------|
| Abertura Ocular | Abertura espontânea | 4 |
| | Abertura com estímulos verbais | 3 |
| | Abertura com estímulos dolorosos | 2 |
| | Resposta ausente | 1 |
| Resposta Verbal | Orientado | 5 |
| | Confuso | 4 |
| | Palavras inapropriadas | 3 |
| | Sons ininteligíveis | 2 |
| | Resposta ausente | 1 |
| Resposta Motora | Obedece a comandos verbais | 6 |
| | Localiza estímulos | 5 |
| | Retirada inespecífica | 4 |
| | Padrão flexor | 3 |
| | Padrão extensor | 2 |
| | Resposta ausente | 1 |

Tabela reproduzida de Teasdale et al, Lancet Neurol, 2014; 13:844-54

APÊNDICE E - Ficha de atendimento

| | | | | | |
|--|--|--|----------------------|---|----------------|
|  | | FICHA DE ATENDIMENTO Prontuário: 000548556 | |  | |
| Registro..... | | | | | |
| Nome Mãe..... | | | | | |
| Data Nasc..... | Cor...: Parda | | | | |
| Admissão..... | | | | | |
| Endereço..... | | | | | |
| CEP..... | 69075723 - Cidade/UF: MANAUS/AM - Contato: 92999514709 | | | | |
| TRIAGEM DA ENFERMAGEM | | | | | |
| PESO 0.00 kg | TEMPERATURA 0.0 °C | P.A 94x61 mmHg | F.C 75 bpm | GLICEMIA mg/dL | SATURAÇÃO % |
| DIABETES: NÃO | | HAS: NÃO | | ALERGIA: SIM | |
| AMARELO | | | | | |
| Especialidade: <u>NEUROCIRURGIA</u> | | | | | |
| Observações: TRAUMA DE FACE HA +/- 03 DIAS APOS ACIDENTE DE TRABALHO//ALERGIA A DIPIRONA | | | | | |
| HDA: CEF T: DIABE OS DE DE | | | | | |
| Diagnóstico: _____ | | | CID: _____ | | |
| Conduta: | | | | | |
| PROCEDIMENTO: | | () SVD | () SUTURA | () SNG | |
| | | () DRENAGEM | () CURATIVO | () IMOBILIZAÇÃO | |
| | | () _____ | | | |
| CAMINHAMENTO: | | () ALTA MELHORADO | () ALTA A PEDIDO | () ALTA POR INDISCIPLINA | |
| | | () INTERNAÇÃO | () TRANSFERÊNCIA | | |
| | | () ÓBITO | DATA: ____/____/____ | | |
| | | | HORA: ____:____:____ | | |
| ESTE É UM DOCUMENTO HOSPITALAR, NÃO PODE SER RETIRADO DA UNIDADE. | | | | | |

*** NECESSIDADE OBRIGATÓRIA DA ASSINATURA E CARIMBO MÉDICO.**

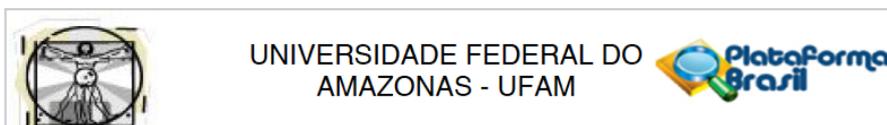
| PARECER DO ESPECIALISTA |
|-------------------------|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

| MEDICAÇÃO | HORÁRIO |
|-----------|---------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

| SUMÁRIO DE ALTA | HORÁRIO |
|-----------------|---------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Enfermeiro: JANAINA CRUZ DINIZ-1872/URGENCIA/EMERGENCIA - JL - 20/11/2019/11:46

1.1 ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: FATORES PROGNÓSTICOS**Pesquisador:** HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 25366619.1.0000.5020**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE DO AMAZONAS**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 3.800.951**Apresentação do Projeto:**

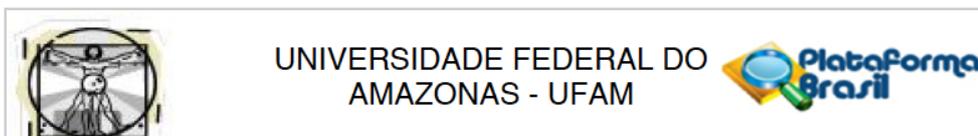
Trata-se de protocolo de pesquisa caracterizado como do Programa de Pós-Graduação em cirurgia (PPGRACI) - Mestrado Profissional em Cirurgia, tendo como pesquisador responsável HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS (discente do PPGRACI) e como membros Robson Luis Oliveira de Amorim (Orientador), Renato Oliveira Martins (Coorientador) e Andrew Georg Wischneski.

De acordo com o apresentado no arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09, o protocolo de pesquisa apresenta as características descritas a seguir:

Resumo

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é caracterizado por sua grande heterogeneidade em termos de etiologia, mecanismo, fisiopatologia, níveis de gravidade e tratamento, e está associado a uma ampla diversidade de desfechos clínicos. Estudos que visam identificar fatores preditivos são numerosos, entretanto, há uma escassez de estudos desta natureza em países em desenvolvimento, ainda mais em regiões como a Amazônia. Portanto, objetivamos avaliar modelos prognóstico de mortalidade, que estejam mais próximo com a realidade do Estado do Amazonas. A partir de um banco de dados digital criado para coleta de informações sistematizadas de vítimas de TCE, admitidas por demanda espontânea na unidade de emergência do Hospital Pronto-Socorro João Lúcio, nos anos de 2020 e 2021. Serão coletados dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais

Endereço: Rua Teresina, 495**Bairro:** Adrianópolis**UF:** AM**Município:** MANAUS**Telefone:** (92)3305-1181**CEP:** 69.057-070**E-mail:** cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

e radiológicos. Os preditores que, na análise univariada, que apresentarem $p < 0,10$, serão selecionados para a análise multivariada, que será realizada através de regressão logística. Para determinação do desempenho do modelo será feito a discriminação pela análise da área sobre as curvas ROC (AUC). A calibração será avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit. Espera-se que os modelo clínico, clinicotomográfico e o modelo clínico-tomográfico-laboratorial possam ser usados de forma independente, como fator prognóstico em doentes com TCE no Amazonas.

Metodologia Proposta

Trata-se de um estudo clínico, observacional, unicêntrico e prospectivo. Antes da inserção no estudo, os pacientes deverão assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), sendo informados a respeito dos objetivos do estudo, os riscos e benefícios, e os procedimentos a serem realizados numa linguagem simples e compreensível. Haja vista pacientes incapazes temporariamente (ou permanente) e ou menores entre 14 a 17 anos, serão considerados estado civil, descendentes e ascendentes, para identificação do representante legal mais adequado, além daqueles que já estejam sob a guarda oficial de algum representante legalmente estabelecido, os quais far-se-ão a assinatura do TCLE. Todos os aspectos éticos serão respeitados, bem como as exigências do Ministério da Saúde e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O tamanho da amostra será de 360 pacientes, acima de 14 anos de idade, todos vítimas de TCE, com alteração na Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) e ECGI 14, admitidos por demanda espontânea na unidade de emergência do HPSJL em Manaus-AM, no período de fevereiro de 2020 a fevereiro de 2021. Os preditores a serem avaliados baseiam-se em modelos prognósticos previamente publicados e incluem aspectos clínicos (idade em anos, ECGI, escore motor da ECGI, reatividade pupilar, hipóxia, hipotensão, presença de lesão extracraniana maior, trauma torácico, trauma abdominal, trauma ortopédico, trauma de coluna e trauma facial), tomográficos (obliteração do terceiro ventrículo ou cisterna de base, apagamento de sulcos corticais, desvio das estruturas da linha mediana, hemorragia subaracnoidea traumática, hemoventrículo, petéquias hemorrágicas, hematoma não operado.) e laboratoriais (hemoglobina, plaquetas, índice internacional de normalidade, razão do tempo de tromboplastina parcial ativada e creatinina).

Os achados tomográficos de admissão hospitalar ou, de doentes que venham de hospitais secundários com TCC realizada, serão coletados por um único observador, neurocirurgião com mais de cinco anos de experiência, encoberto para os dados clínicos.

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

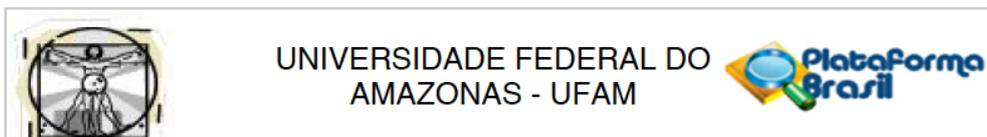
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

Neste estudo, também será avaliada a escala Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), que pode ser utilizada como preditora em doentes com TCE.

Outras variáveis independentes consideradas serão: tempo de admissão hospitalar; modo de transferência ao hospital; energia cinética envolvida no trauma. Para tal, os instrumentos que serão usados são: ECGI, SAPS3, escala tomográfica de Marshall, escore tomográfico de Rotterdam, escore tomográfico de Helsinki. Os pacientes serão captados aleatoriamente pela equipe de neurocirurgia da Unidade utilizando a ficha de admissão padronizada – Ficha de Atendimento – para colher informações dos traumatizados. Esses dados, os quais constam no prontuário físico e sistema informatizado do hospital, conforme os preditores e os instrumentos de coleta de dados, aplicar-se-ão aos modelos clínico, clínico-tomográfico e clínico-tomográficolaboratorial de forma independente, como fator prognóstico em doentes com TCE.

Com relação ao recrutamento, serão admitidos pacientes acima de 14 anos, assistidos pelo Serviço de Neurocirurgia do HPSJL. Uma vez identificado o possível enquadramento na pesquisa, contatar-se-á o responsável no caso de menor de idade ou paciente incapaz para assinatura do TCLE, respeitando a fragilidade infligida pelo momento e demais observações da Resolução 466/12 da CNS. Já o processo operacional básico de seleção ocorrerá admitindo-se pacientes com alteração na TCC e ECGI 14.

Uma vez participante, conforme procedimentos aprovados pelo CEP, esses terão dados coletados em seu segmento ambulatorial/hospitalar de rotina, sendo na admissão, em 14 dias e 6 meses, da mesma forma em caso de óbito.

Todos os dados coletados serão armazenados em banco de dados digital, Planilha de Excel com os campos destinados aos preditores e instrumentos citados, respeitando o sigilo e confidencialidade dos dados pessoais dos envolvidos.

Critério de Inclusão:

- Pacientes, ou seus responsáveis, que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Pacientes vítimas de TCE com alteração na TCC;
- Pacientes com ECGI menor ou igual a 14;
- Pacientes com idade maior de 14 anos.

Critério de Exclusão:

- Doentes provenientes de UTIs externas;

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM **Município:** MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

- Doentes com hematoma subdural crônico;

Metodologia de Análise de Dados:

Será utilizada análise multivariada, feita através de regressão logística, dos preditores que, na análise univariada, apresentarem $p < 0,10$. Para determinação do desempenho dos modelos será feito a discriminação pela análise da área sobre as curvas ROC (AUC). A calibração será avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar modelos prognóstico de mortalidade em 14 dias e em 6 meses em pacientes com TCE que apresentam alteração na Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) e Escala de Coma de Glasgow (ECGL) <14 admitidos no serviço de urgência do Hospital Pronto Socorro João Lúcio (HPSJL) em Manaus, Amazonas.

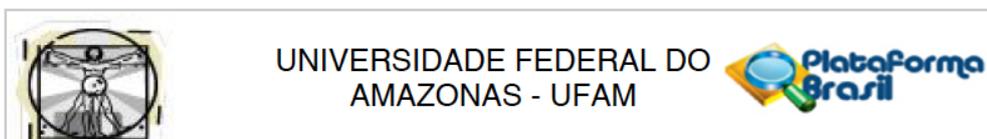
Objetivo Secundário:

1. Avaliar os fatores prognósticos de mortalidade em 14 dias, 6 meses e mortalidade hospitalar em doentes com traumatismo cranioencefálico.
2. Avaliar se o modelo clínico (sexo, idade, escore motor e pupilas), o modelo clínico-tomográfico (+ sulcos corticais, cisternas apagadas, hemoventrículo) e o modelo clínico-tomográfico-laboratorial (+rTTPA e creatinina) podem ser usados de forma independente, como fator prognóstico em doentes com traumatismo cranioencefálico em um centro de referência do Amazonas.
3. Determinar o poder discriminatório de mortalidade precoce das Escalas de Marshall, Rotterdam e Helsinki.
4. Avaliar se os doentes que são admitidos inicialmente no centro de estudo, apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias ou 6 meses, conforme instrumentos CRASH e IMPACT.
5. Avaliar se os doentes que são admitidos com mais de 24 horas em ambiente de terapia intensiva apresentam maior risco de mortalidade em 14 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09, os riscos e benefícios apresentados são:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Endereço: Rua Teresina, 495 | CEP: 69.057-070 |
| Bairro: Adrianópolis | |
| UF: AM | Município: MANAUS |
| Telefone: (92)3305-1181 | E-mail: cep.ufam@gmail.com |



Continuação do Parecer: 3.800.951

Riscos:

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, item V, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em diferentes tipos e níveis com possibilidade de danos nas esferas fisiológica, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Haja vista, os elementos da pesquisa advirem a partir de um banco de dados digital criado para coleta de informações sistematizadas de vítimas de TCE, os quais não terão condutas iniciais influenciadas por isso. Tomar-se-á as medidas para ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação destes, no limite de sua capacidade, quando esses sejam crianças, adolescentes, pessoas com transtorno ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão. Assim como, garantir o respeito à dignidade do ser humano; inexistência de ônus econômico-financeiro adicional à família; inexistência de prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento. Entretanto, os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

Benefícios:

Quanto aos benefícios, espera-se que os resultados obtidos supram a escassez de estudos que abrangem este tema, além de validar modelos de prognóstico para região amazônica e estabelecer um padrão de atendimento regionalizado para o paciente com TCE. Permitindo, assim, melhorar a assistência prestada no Serviço de Neurocirurgia vinculado ao Hospital Pronto Socorro João Lúcio. Logo, este estudo poderá servir de base para outros trabalhos e para condutas de saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de submissão de versão 2 de protocolo de estudo unicêntrico observacional prospectivo que se propõe a avaliar modelos prognóstico de mortalidade, que estejam mais próximo com a realidade do Estado do Amazonas. A partir de um banco de dados digital criado para coleta de informações sistematizadas de vítimas de TCE, admitidas por demanda espontânea na unidade de emergência do Hospital Pronto-Socorro João Lúcio, em 2020. Serão coletados dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais e radiológicos. Para tal, o pesquisador informa que serão usadas as Escalas de

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

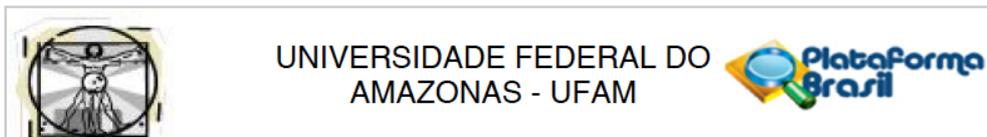
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

Marshall, Rotterdam e Helsinki, assim como os instrumentos CRASH e IMPACT.

De acordo com arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09, observa-se:

Objetivos e Metodologia: Ok, exceto pelo não detalhamento de como será feita a ABORDAGEM POSTERIOR DOS PARTICIPANTES da pesquisa, nos períodos de 14 dias (hospitalar, provavelmente) e em 6 meses (ambulatorial?? qual o ambulatório vinculado ao HPSJLPM?? Dado não especificado nas versões 1 e 2).

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)? Sim

Número previsto de participantes: 360. Serão coletados dados dos exames de imagem (Tomografia Computadorizada de Crânio) e laboratoriais (hemoglobina em mg/dL (variável contínua), plaquetas (variável contínua), índice internacional de normalidade (INR) (variável contínua), razão do tempo de tromboplastina parcial ativada (rTTPA) (variável contínua) e creatinina) da rotina de admissão no politrauma do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Pronto-Socorro João Lúcio.

Critérios de inclusão: ok

Critérios de exclusão: ok

Recrutamento dos participantes: ok

Riscos: ok

Benefícios: ok

Equipe de pesquisadores: ok

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- FOLHA DE ROSTO: Apresentada no arquivo folhaDeRosto.pdf, anexado em 07/11/2019 13:24:54: ADEQUADA.

- ANUÊNCIA INSTITUCIONAL: Apresentada no arquivo carta_de_anuencia.pdf, anexado em 06/11/2019 22:58:59: ADEQUADA.

- TCLE (arquivo Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_2.pdf, anexado em 15/12/2019 21:04:15): NECESSITA CORREÇÃO (ver pendências).

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

Município: MANAUS

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (apresentado ARQUIVO Projeto_Detalhado_2.pdf, anexado em 15/12/2019 21:03:50): NÃO ADEQUADO.

Foi apresentada cópia de uma FICHA DE ADMISSÃO DE PACIENTE atendido no HPSJLPM (sem omissão de dados de identificação do paciente real, Apêndice G, folhas 22 e 23, arquivo ARQUIVO Projeto_Detalhado_2.pdf, anexado em 15/12/2019 21:03:50). Solicita-se que quando forem apresentados e manuseados documentos de pacientes, participantes ou não do protocolo de pesquisa, que os mesmos sejam devidamente anonimizados para preservar a confidencialidade dos mesmos.

Não foi apresentado o Instrumento de coleta de dados próprio ao projeto de pesquisa (MESTRADO PPGRACI) que se pretende realizar, incluindo dados de acompanhamento em datas e períodos pré-estabelecidos.

- CRONOGRAMA (arquivos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09 e Cronograma_de_Atividades.pdf, anexado em 15/12/2019 21:04:02): ADEQUADO, até o momento.

- ORÇAMENTO (arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09): ADEQUADO. Contempla aquisição de materiais de consumo, com recursos próprios, no valor total de R\$ 650,00.

Recomendações:

-

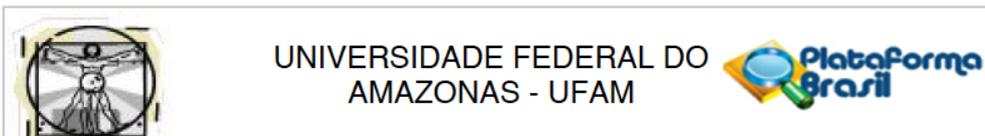
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Arquivos avaliados para verificação da adequação de Pendências e Inadequações, conforme PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3710201 do CEP-UFAM, emitido em 18 de novembro de 2019: Carta_Resposta_CEP.pdf, arquivo anexado em 15/12/2019 21:05:05, PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf, anexado em 15/12/2019 21:06:09 e outros apensados à Plataforma Brasil.

Algumas solicitações foram atendidas e outras parcialmente atendidas. Desta forma, são necessárias complementações para que este protocolo de pesquisa atenda plenamente às exigências da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e da NORMA OPERACIONAL nº 001/2013, conforme especificado a seguir:

1. Apresentar (anexar) Carta Resposta, indicando ponto-a-ponto o que foi solicitado neste

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Endereço: Rua Teresina, 495 | CEP: 69.057-070 |
| Bairro: Adrianópolis | |
| UF: AM | Município: MANAUS |
| Telefone: (92)3305-1181 | E-mail: cep.ufam@gmail.com |



Continuação do Parecer: 3.800.951

parecer. Solicita-se que as respostas sejam enviadas na ordem em que aparecem nas considerações do parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações nos documentos do protocolo.

2. Sobre os itens OBJETIVOS e METODOLOGIA: não houve detalhamento de como será feita a ABORDAGEM POSTERIOR DOS PARTICIPANTES da pesquisa, nos períodos de 14 dias (hospitalar, provavelmente) e em 6 meses (ambulatorial?? qual o ambulatório vinculado ao HPSJLPM?? Dado não especificado nas versões 1 e 2). Se o acompanhamento ambulatorial não vier a ser feito no HPSJLPM será necessária apresentação de Termo de Anuência da Instituição de Referência onde este acompanhamento será realizado.

3. Conforme já solicitado é necessário APRESENTAR INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS e demais formulários (se houver) DO PROJETO. Foi apresentada apenas FICHA DE ADMISSÃO inicial no HPSJLPM DE PACIENTE registrado no HPSJLPM (sem omissão de dados de identificação do paciente real). Solicita-se que quando forem apresentados e manuseados documentos de pacientes, participantes ou não do protocolo de pesquisa, que os mesmos sejam devidamente anonimizados para preservar a confidencialidade dos mesmos.

4. No TCLE: mantém-se as solicitações do primeiro parecer (4.16. Ao final inserir o campo de consentimento pós informação. Este deve ter redação simples, como "Li e concordo em participar da pesquisa" ou "Declaro que concordo em participar da pesquisa". Ressalta-se que não devem ser introduzidas novas informações ou informações contraditórias ao conteúdo do restante do termo. (Carta Circular nº 51-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS). 4.17. Após o consentimento pós informação o(a) pesquisador(a) deve colocar local para assinatura do participante da pesquisa, em seguida sua assinatura como responsável pelo projeto. Caso seja necessário, impressão dactiloscópica do participante.". Sugere-se verificar modelo de TCLE disponível na página eletrônica do CEP-UFAM: <https://www.cep.ufam.edu.br/tcle.html>. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

5. No TCLE, posicionar as informações sobre o CEP sobre o que é e objetivos do mesmo em local próximo a onde estiver o endereço e formas de contato.

6. SOLICITA-SE READEQUAR O CRONOGRAMA NA RESPOSTA, assegurando que o contato com os participantes somente ocorra após a aprovação do protocolo pelo Sistema CEP/CONEP.

Apesar de não ter tido TODAS as pendências sanadas, considerando a complexidade do projeto e a simplicidade de adequação pela natureza das pendências restantes, EXTRAORDINARIAMENTE CONCEDER A SUBMISSÃO DE UMA 3ª VERSÃO do protocolo PARA ATENDIMENTO DESTAS PENDÊNCIAS.

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

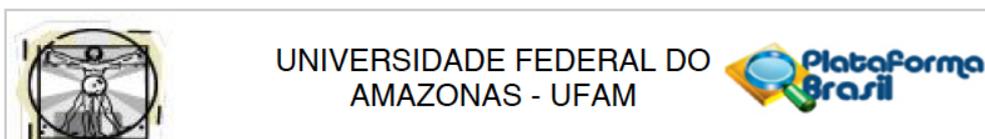
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

O(A) pesquisador(a) responsável tem 30 dias para responder a este parecer atendendo a TODAS as PENDÊNCIAS, conforme as determinações da NORMA OPERACIONAL nº 001/2013, e deve implementar as alterações no PROTOCOLO DE PESQUISA NA PLATAFORMA BRASIL, de forma a gerar novo arquivo, PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO, com as alterações.

Reiteramos que é necessário READEQUAR O CRONOGRAMA NA RESPOSTA, assegurando que o contato com os participantes somente ocorra após a aprovação do protocolo pelo Sistema CEP/CONEP.
 NÚMERO DO TELEFONE FIXO CEP/UFAM: 3305-1181/RAMAL 2004
 Novo email do CEP-UFAM: cep@ufam.edu.br

Considerações Finais a critério do CEP:

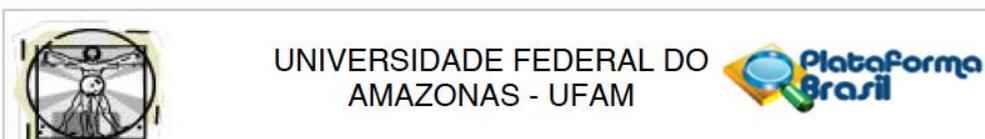
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452899.pdf | 15/12/2019 21:06:09 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Carta_Resposta_CEP.pdf | 15/12/2019 21:05:05 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escelarecido_2.pdf | 15/12/2019 21:04:15 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_de_Atividades.pdf | 15/12/2019 21:04:02 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Detalhado_2.pdf | 15/12/2019 21:03:50 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto.pdf | 07/11/2019 13:24:54 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | carta_de_anuencia.pdf | 06/11/2019 22:58:59 | HENRIQUE OLIVEIRA MARTINS | Aceito |

Situação do Parecer:

Pendente

Endereço: Rua Teresina, 495
Bairro: Adrianópolis **CEP:** 69.057-070
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3305-1181 **E-mail:** cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.800.951

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 15 de Janeiro de 2020

Assinado por:
Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com