

## **Preditores clínicos de mortalidade Intra-Hospitalar em pacientes com traumatismo Cranioencefálico grave no Hospital de Urgências de Sergipe**

### **Clinical predictors of in-hospital mortality in patients with severe traumatic brain injuries at the Hospital de Urgências de Sergipe**

DOI:10.34119/bjhrv5n3-232

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Otávio Santiago Rocha**

Acadêmico de medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: unitotavio@gmail.com

#### **João Victor Santos Melo**

Acadêmico de medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: joaovictorsm0@gmail.com

#### **Diego Henrique Gois Pereira**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: diegohenrique952@gmail.com

#### **Thaís Cristina de Souza Melo**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão – SE

CEP: 49100-000

E-mail: thais.mello@ymail.com

#### **José Nolasco de Carvalho Neto**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão – SE

CEP: 49100-000

E-mail: j.nolasco.neto@hotmail.com

#### **Arthur Maynart Pereira Oliveira**

Doutor em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão – SE

CEP: 49100-000

Email: arthurncr2007@gmail.com

**Bruno Fernandes de Oliveira Santos**

Doutorando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: brunofernandes.se@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O trauma crânioencefálico (TCE) é um sério problema de saúde pública responsável por milhões de mortes e casos de incapacidade mundialmente. O objetivo do presente trabalho é portanto identificar preditores clínicos de mortalidade intra-hospitalar em pacientes admitidos por TCE severo no Hospital de Urgências de Sergipe. **METODOLOGIA:** Trata-se um estudo de coorte retrospectivo com análise da sobrevida de 228 pacientes com trauma crânioencefálico severo. O método utilizado para estimar a sobrevida do paciente foi a regressão de Cox, sendo considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ . **RESULTADOS:** A idade mediana dos 228 incluídos no estudo foi de 31 anos (14-94) anos, sendo 201 (88,2%) do sexo masculino. Sessenta pacientes (27,5%) tiveram como desfecho o óbito durante o internamento, sendo que a maioria dos óbitos (42, 60%) ocorreu nos primeiros 15 dias. Foi constatada uma letalidade de 21,9% nos primeiros 30 dias. O único preditor clínico independente para morte intra-hospitalar foi ausência do reflexo fotomotor direto (RFD ausente) (RR 3,4 e IC 95% 1,9-6,0). **CONCLUSÃO:** Foi constatada uma letalidade de 21,9% nos primeiros 30 dias e somente RFD ausente foi preditor clínico independente de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com TCE grave.

**Palavras-chave:** ferimentos craniofaciais, sobrevida, traumatismo crânioencefálico.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Traumatic Brain Injury (TBI) is a serious public health concern responsible for millions of deaths and physical incapability cases worldwide. The objective of the present paper is therefore to identify clinical predictors of inhospital mortality in patients admitted with severe TBI at the Hospital de Urgências de Sergipe. **METHODOLOGY:** This is a retrospective cohort study with the survival analysis of 228 patients victim of severe traumatic brain injury. The used method for survival estimation was the Cox regression and values of  $p < 0,05$  were considered significant. **RESULTS:** The median age of the 228 included in the study was of 31 years (14-94) years, of those 201 (88,2%) were male. Sixty patients (27,5%) had death as an outcome during their hospital stay, with most deaths (42,6%) occurring at the 15 initial days. It was stated a lethality of 21,9% in the first 30 days. The only independent clinical predictor of inhospital death was the absence of the direct pupillary light reflex (Absent PLR) (RR 3,4 e IC 95% 1,9-6,0). **CONCLUSION:** A 21,9% lethality was found in the first 30 days and only the absent PLR was an independent clinical predictor of inhospital mortality in severe TBI patients.

**Keywords:** brain injury, craniocerebral trauma, survival.

**1 INTRODUÇÃO**

O trauma é uma das principais causas de morbimortalidade globalmente (Rodrigues,2018), sendo o traumatismo crânioencefálico (TCE) uma modalidade que necessita de atenção especial visto sua elevada letalidade. No Brasil, sua incidência estimada varia entre

26.2 a 45,6/ 100,000 habitantes, sendo responsável por 30% dos óbitos por trauma (Soares, 2015). A gravidade dos TCEs é classificada a partir da escala de coma de Glasgow (ECG), dividindo-os em leves, moderados e graves com ECG de respectivamente 13 a 15, 9 a 12 e 3 a 8. A letalidade nestes casos alcança de 30 a 70% (Volpi, 2018), frequentemente implicando em sequelas e incapacidade aos sobreviventes, sendo os casos graves o foco de abordagem desta pesquisa.

Apesar de a ECG ser uma das principais ferramentas para avaliação do paciente com trauma cranioencefálico, quando utilizada isoladamente não se mostra como um bom preditor de mortalidade, com AUC de 0,64 na curva ROC (Stmad, 2017), reforçando a necessidade de considerarmos variáveis adicionais.

Há carência de maiores estudos sobre o tema no Brasil e, por conseguinte, no estado de Sergipe. A existência de uma análise de sobrevida nestes pacientes pode ajudar como substrato para políticas públicas e orientações de condutas, permitindo o desenvolvimento de um fluxograma de conduta neurocirúrgica mais adequado e compatível com as condições locais. O objetivo do presente trabalho é portanto identificar preditores clínicos de mortalidade intra-hospitalar em pacientes admitidos por TCE severo no Hospital de Urgências de Sergipe.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e de análise de sobrevivência, pretendendo elaborar um modelo de predição baseado em achados clínicos de admissão em amostra com diagnóstico de traumatismo cranioencefálico severo no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE). Tal instituição hospitalar concentra praticamente a totalidade dos casos de TCE grave do estado, o que, da perspectiva epidemiológica, torna essa amostra representativa para essa dada população.

Foram incluídos no estudo os pacientes com traumatismo cranioencefálico severo que derem entrada no pronto socorro do HUSE. Pacientes com ECG > 8 no momento da admissão foram excluídos.

O desfecho considerado foi o óbito por qualquer causa. Estes pacientes foram seguidos até o desfecho ou censurados à alta hospitalar ou após 50 dias de internação. O método utilizado para estimar as probabilidades de sobrevida foi o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação. Para as comparações entre as diversas curvas de sobrevida foi utilizado o teste de log-rank, dada a proporcionalidade dos riscos.

Com o objetivo de estimar os efeitos de cada co-variável na sobrevida dos pacientes, foram ajustados modelos de regressão de Cox para cada um delas, e a partir da significância

dos riscos relativos (definidos pela exponencial dos parâmetros), foram definidos quais as que entrariam no modelo multivariado.

Após devida identificação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo, os dados de internação foram colhidos na base de dados intra-hospitalar a partir de fichas de admissão, de prontuários dos pacientes, além do registro de óbitos do hospital. Todos cálculos estatísticos foram realizados com uso do programa IBM SSPS Statistics 25.

Foi feita revisão de literatura na plataforma Pubmed e EBSCO na língua inglesa com as palavras chave "Severe traumatic brain injury outcome", e em português na plataforma scielo com palavras chave "Trauma cranioencefálico severo". Foram obtidos 144 resultados, dos quais 52 foram incluídos por pertinência.

### 3 RESULTADOS

A idade mediana dos 228 incluídos no estudo foi de 31 anos (14-94) anos (figura 1), sendo 201 (88,2%) do sexo masculino.

Figura 1 – Histograma demonstrando distribuição das idades dos participantes

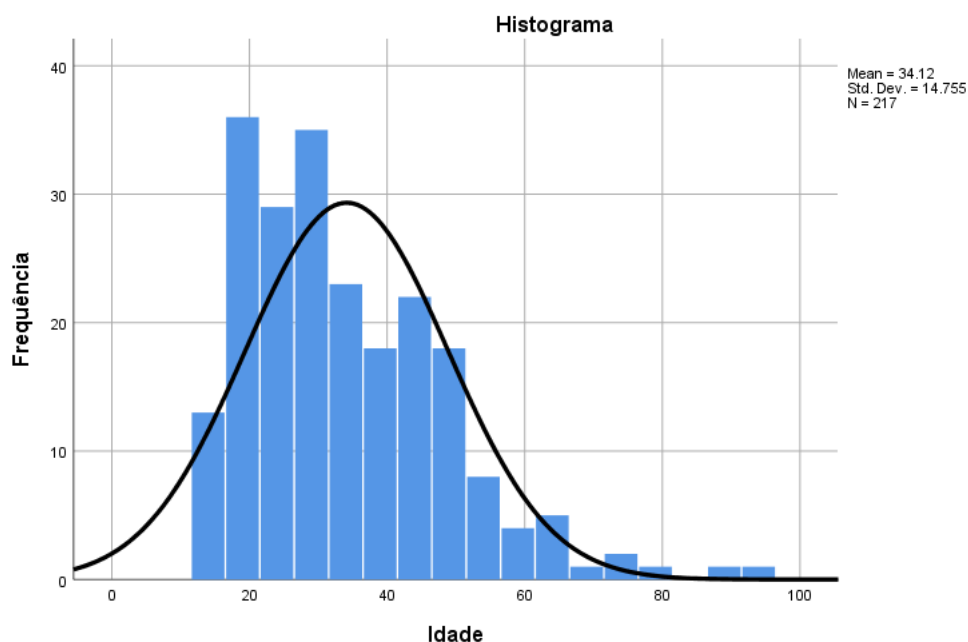
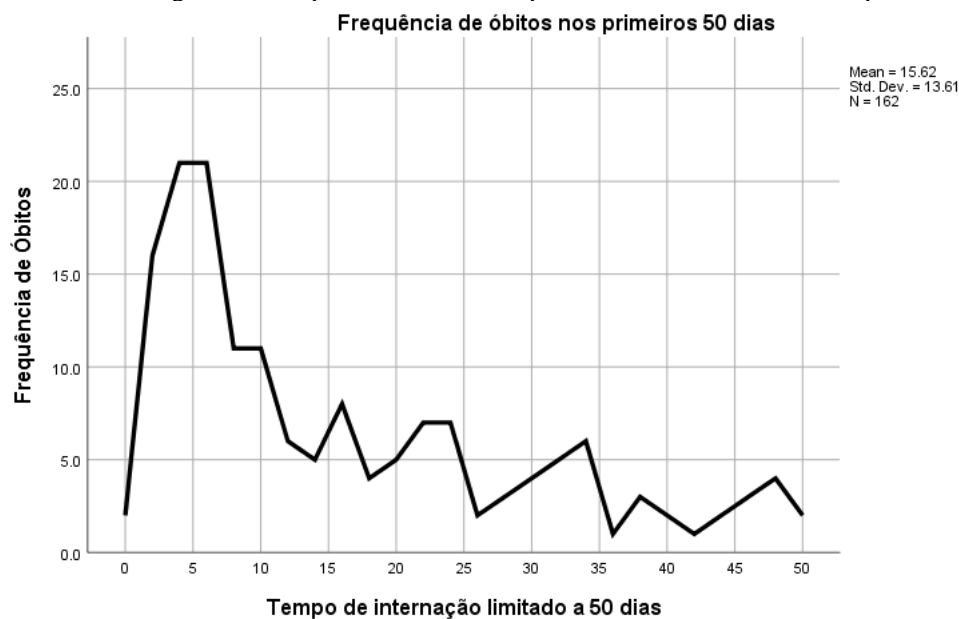


Tabela 1. Características dos achados clínicos relacionados com a frequência

Característica	Frequência
<b>ECG</b>	
Não realizados	11 (4,8%)
3	58 (25,4%)
4	16 (7%)
5	20 (8,8%)
6	50 (21,9%)
7	52 (22,8%)
8	21 (9,5%)
<b>RFD Ausente</b>	67 (29,4%)
<b>Cefaléia</b>	7 (3,2%)
<b>Náusea</b>	5 (2,3%)
<b>Êmese</b>	13 (6%)
<b>Sinal de Battle</b>	13 (5,9%)
<b>Sinal do Guaxinim</b>	42 (19,2%)
<b>Trauma de Face</b>	126 (58,1%)
<b>Anisocoria</b>	46 (21,1%)
<b>Rinorreia</b>	60 (27,5%)
<b>Otorrêia</b>	54 (24,7%)
<b>Intubação Orotraqueal</b>	210(96,8%)
<b>Vertigem</b>	6 (2,8%)

Figura 2 - Frequência de óbitos de pacientes com TCE severo nos primeiros 50 dias.



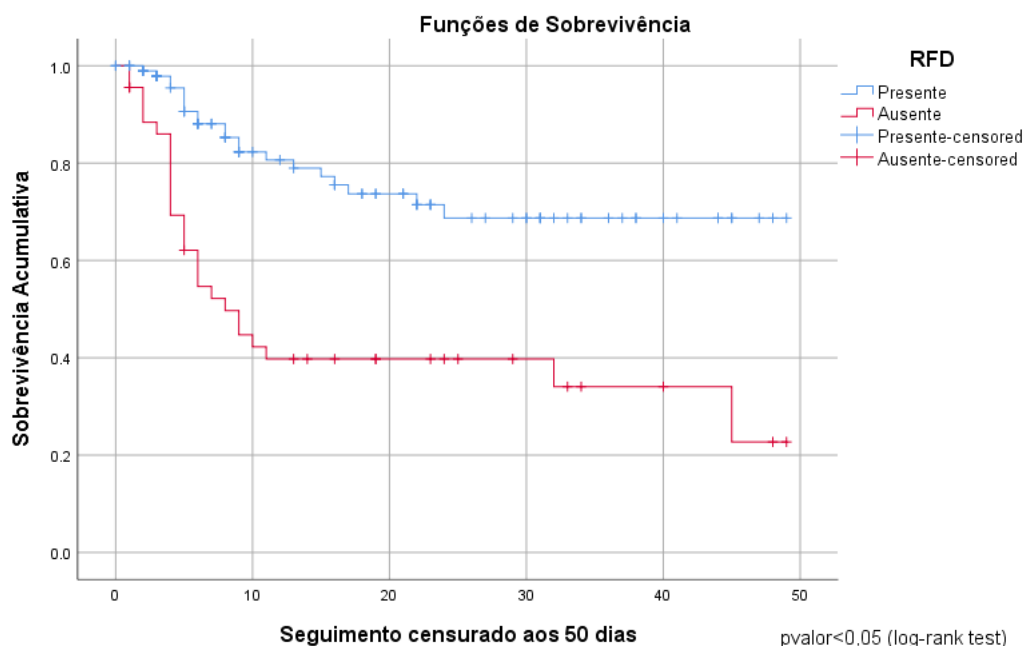
Do total de 228 pacientes com TCE grave, 60 pacientes (27,5%) tiveram como desfecho o óbito durante o internamento, sendo que a maioria dos óbitos (42, 60%) ocorreu nos primeiros 15 dias (Figura 2). Na tabela 2 está representada a análise univariada e na figura 3 a curva de Kaplan-Meier para ausência de RFD. Na análise multivariada por intermédio do uso da regressão de Cox foi identificada a ausência do RFD como único fator preditor independente

de óbito intra-hospitalar com RR 3,4 (IC95% 1,9 – 6,0,  $p < 0,001$ ). A sobrevida mediana entre aqueles com RFD ausente foi de 8 dias, com letalidade de 18,4% nos primeiros 15 dias, 21,9% em 30 dias e 27,5% no seguimento de 50 dias.

Tabela 2- Análise Univariada dos preditores de óbitos intra hospitalares.

	RR	Margem Inferior (IC 95%)	Margem Média	Margem Superior (IC 95%)	P	N
RFD Ausente	3,375	14.818	27.449	27.449	<0,001	45
Sinal de Battle	1.154	27.725	35.105	35.105	0,810	10
Sinal do Guaxinim	1.489	28.568	35.746	35.746	0,302	30
Trauma Facial	1.464	28.477	35.683	35.683	0,170	93
Otorréia	1.202	27.762	35.077	35.077	0,578	42
Rinorréia	0.931	28.005	35.257	35.257	0,818	46
IOT	0.700	28.366	35.535	35.535	0,724	155
Vômitos	0.016	NA	NA	NA	0,384	10

Figuras 3 - Curvas de Kaplan-Meier dos óbitos para presença ou ausência do RFD em 50 dias.



#### 4 DISCUSSÃO

Trata-se de uma análise retrospectiva que visou analisar a sobrevida intra-hospitalar em vítimas de TCE grave e buscar preditores clínicos de mortalidade. Por meio da análise estatística dos 228 casos selecionados, com predomínio pela idade adulta jovem, sendo a idade mediana de 31 (14-94) anos. Observamos que o TCE grave implica elevada letalidade, com

sobrevida mediana de 16 dias dentre os casos incluídos e com letalidade de 27,5% aos 50 dias de seguimento. A ausência do reflexo fotomotor direto foi o único preditor independente de mortalidade com risco relativo de 3,4 e IC 95% 1,9-6,0 (p valor <0,001).

Estudos anteriores já buscaram ferramentas que possam prever prognósticos dentro do TCE severo. A escala de coma de Glasgow é um ponto comum de análise, porém mostra-se limitada prever prognósticos por si só (Nelson, 2021). É melhor utilizadas para prever tempo de internação hospitalar (Ali, 2021) ou na indicação cirúrgica, especialmente de craniectomia descompressiva, já que possui melhores resultados quando realizadas com maiores ECGs (Bruns, 2021).

Assim como em nossos resultados, a reatividade pupilar mostra-se como um fator central na análise prognóstica. Não apenas sua arreatividade uni ou bilateral correlaciona-se com maior mortalidade (Gomez, 2019), como também é aspecto utilizado em outros modelos prognósticos como o CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) e IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury) (Bonds, 2021), ambos possuindo melhor capacidade prognóstica que o ECG (Dijkland, 2021).

O GCS pupil score (Escala de Coma de Glasgow-Pupila) tenta preencher estas lacunas ao associar a ECG com a reatividade pupilar, utilizando as pontuações da ECG e deduzindo um ponto para cada pupila arresponsiva, pontuando valores entre 1 a 15. Clinicamente, tanto a anisocoria quanto a resposta pupilar por si mostram capacidade preditora de gravidade equivalente ao ECG sozinho (Majdan, 2015), porém sua associação permite aumento de acurácia com simples ajustes.

É possível observar incremento progressivo da mortalidade relacionando as respostas pupilares. Pacientes com resposta pupilar rápida bilateral possuíram mortalidade 3 vezes menor que pacientes anisocóricos e chegando a 6 vezes menor que pacientes bilateralmente midriáticos e sem reflexo fotomotor (Hoffman, 2012), mostrando concordância com os achados deste trabalho. Aplicar, portanto, o GCS-p, sensibiliza seu poder preditor, mostrando que mesmo entre pacientes com ECG=3, aqueles com pupilas midriáticas e fixas apresentaram mortalidade quatro vezes maior que os com reflexos pupilares presentes (Brennan, 2018).

O Glasgow pupila ainda mostra capacidade de prever melhores desfechos na craniectomia descompressiva (Chen, 2021), bem como maior capacidade de mensurar sobrevida que o ECG isoladamente. Possui melhor capacidade preditiva tanto para mortalidade quanto para prognóstico funcional. Paciente com menor score glasgow pupila apresentam maiores tempos de recuperação funcional e de déficits motores (Balakrishnana, 2021).

O TCE grave tem um grande impacto na morbimortalidade e qualidade de vida, afetando prognósticos e acarretando grande custo ao Estado e provedores de saúde. No estudo, foi constatada uma letalidade de 21,9% nos primeiros 30 dias, levando em conta que há predomínio na amostra de paciente jovens. Estudos semelhantes em outras partes do mundo apontaram letalidades semelhantes à do estudo em questão, sendo ela mais elevada em países como a Espanha e Finlândia, com letalidade de 36 e 29%, respectivamente, nos mesmos 30 dias (Ali, 2021) ou Papua Nova Guiné com 26,4%, em 60 dias (Chen, 2021). É descrito também taxas de letalidade menor em estudo que incluiu diversos países Europeus (19% no primeiro mês) (Dijkland, 2021), e menor letalidade aos 20 dias em outros países como Austrália (16%) e Reino Unido (19%) (Wiegers, 2021).

Nosso trabalho possui limitações inerentes a estudos retrospectivos. Além disso, incluiu pacientes de apenas um hospital, estando, portanto, sujeito a viés de seleção. A análise retrospectiva abre margem ainda para perda de dados, prejudicando sobretudo o seguimento de alguns dos pacientes selecionados. Por ser um estudo unicêntrico, nossa amostra pode não ser representativa quanto a realidade de outros serviços, o que pode limitar a reprodutibilidade dos dados obtidos.

## 5 CONCLUSÃO

Foi constatada uma letalidade de 21,9% nos primeiros 30 dias e somente RFD ausente foi um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com TCE grave (RR 3,4 e IC 95% 1,9-6,0).



## REFERÊNCIAS

1. Moorin R, Miller TR, Hendrie D. Population-based incidence and 5-year survival for hospital-admitted traumatic brain and spinal cord injury, Western Australia, 2003–2008. *Journal of Neurology*. 2014;261(9):1726-1734. doi:10.1007/s00415-014-7411-y
2. Rodrigues M de S. Epidemiologia de traumatismo craniocéfálico em um hospital. 2018:4.
3. Soares de Souza R, Pessoa Pinheiro P, Ferreira de Lima Silva JM, Leite Rolim Neto M, Machado Filho JA. Traumatic brain injury (TBI): morbidity, mortality and economic implications. *International Archives of Medicine*. 2015. doi:10.3823/1672
4. Harrison-Felix C, Kolakowsky-Hayner SA, Hammond FM, et al. Mortality After Surviving Traumatic Brain Injury: Risks Based on Age Groups. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2012;27(6):E45-E56. doi:10.1097/HTR.0b013e31827340ba
5. Brown AW, Leibson CL, Mandrekar J, Ransom JE, Malec JF. Long-Term Survival After Traumatic Brain Injury: A Population-Based Analysis Controlled for Nonhead Trauma. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2014;29(1):E1-E8. doi:10.1097/HTR.0b013e318280d3e6
6. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(16):1493-1502. doi:10.1056/NEJMoa1102077
7. Shackelford SA, Bell R, Becker T, Gurney J, McCafferty R, Marion DW. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus*. 2018;45:9.
8. Strnad M, Borovnik Lesjak V, Vujanović V, Križmarić M. Predictors of mortality in patients with isolated severe traumatic brain injury. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(3-4):110-114. doi:10.1007/s00508-016-0974-0
9. Volpi PC, Robba C, Rota M, Vargiolu A, Citerio G. Trajectories of early secondary insults correlate to outcomes of traumatic brain injury: results from a large, single centre, observational study. *BMC Emergency Medicine*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12873-018-0197-y
10. Fuller GW, Ransom J, Mandrekar J, Brown AW. Long-Term Survival Following Traumatic Brain Injury: A Population-Based Parametric Survival Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47(1):1-10. doi:10.1159/000445997
11. Jacobs B, Beems T, van der Vliet TM, et al. Outcome Prediction in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Focus on Computed Tomography Variables. *Neurocritical Care*. 2013;19(1):79-89. doi:10.1007/s12028-012-9795-9
12. Bellaviti, Gianluca, et al. "Influence of Systemic Infection and Comorbidities on Rehabilitation Outcomes in Severe Acquired Brain Injury". *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 57, no 1, fevereiro de 2021, p. 69–77. PubMed, doi:10.23736/S1973-9087.20.05939-0.

13. Boltzmann, Melanie, et al. “The Influence of the CRS-R Score on Functional Outcome in Patients with Severe Brain Injury Receiving Early Rehabilitation”. *BMC Neurology*, vol. 21, no 1, janeiro de 2021, p. 44. PubMed, doi:10.1186/s12883-021-02063-5.
14. Jin, Tao, et al. “Effect of Combination Invasive Intracranial Pressure (ICP) Monitoring and Transcranial Doppler in the Treatment of Severe Craniocerebral Injury Patients with Decompressive Craniectomy”. *Annals of Palliative Medicine*, vol. 10, no 4, abril de 2021, p. 4472–78. PubMed, doi:10.21037/apm-21-504.
15. Okazaki, Tomoya, et al. “Hospital-Level Intracranial Pressure Monitoring Utilization and Functional Outcome in Severe Traumatic Brain Injury: A Post Hoc Analysis of Prospective Multicenter Observational Study”. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, vol. 29, no 1, janeiro de 2021, p. 5. PubMed, doi:10.1186/s13049-020-00825-7.
16. Qu, Xingguang, et al. “Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Modulation Ameliorates TBI-Induced Neurological Deficit after CCI”. *Neuroscience Letters*, vol. 750, abril de 2021, p. 135748. DOI.org (Crossref), doi:10.1016/j.neulet.2021.135748.
17. Roberts, Ian, et al. “Tranexamic Acid to Reduce Head Injury Death in People with Traumatic Brain Injury: The CRASH-3 International RCT”. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, vol. 25, no 26, abril de 2021, p. 1–76. PubMed, doi:10.3310/hta25260.
18. Wang, Zhong, et al. “[Application of continuous monitoring of intracranial pressure and brain oxygen partial pressure in the treatment of patients with severe craniocerebral injury]”. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, vol. 33, no 4, abril de 2021, p. 449–54. PubMed, doi:10.3760/cma.j.cn121430-20201106-00700.
19. Whyte, John, et al. “Brain Injury Functional Outcome Measure (BI-FOM): A Single Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 102, no 1, janeiro de 2021, p. 87–96. PubMed, doi:10.1016/j.apmr.2020.09.377.
20. Yin, W., et al. “[GCS score combined with CT score and serum S100B protein level Can evaluate severity and early prognosis of acute traumatic brain injury]”. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University*, vol. 41, no 4, abril de 2021, p. 543–48. PubMed, doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.04.09.
21. Zhao, Shibing, et al. “[Clinical efficacy of restrictive fluid management in patients with severe traumatic brain injury]”. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University*, vol. 41, no 1, janeiro de 2021, p. 111–15. PubMed, doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.01.16.
22. Wieggers EJA, Trapani T, Gabbe BJ, Gantner D, Lecky F, Maas AIR, et al. Characteristics, management and outcomes of patients with severe traumatic brain injury in Victoria, Australia compared to United Kingdom and Europe: A comparison between two harmonised prospective cohort studies. *Injury*. setembro de 2021;52(9):2576–87.
23. Whiteneck GG, Ketchum JM, Almeida EJ, Goldstein R, Brown AW, Corrigan JD, et al. Developing an Index of Medical Conditions Associated with Outcomes after Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 1o de março de 2021;38(5):593–603.

24. Tverdal C, Andelic N, Helseth E, Brunborg C, Rønning P, Hellstrøm T, et al. In the Aftermath of Acute Hospitalization for Traumatic Brain Injury: Factors Associated with the Direct Pathway into Specialized Rehabilitation. *JCM*. 14 de agosto de 2021;10(16):3577.
25. the IATR study group, Rauch S, Marzolo M, Cappello TD, Ströhle M, Mair P, et al. Severe traumatic brain injury and hypotension is a frequent and lethal combination in multiple trauma patients in mountain areas – an analysis of the prospective international Alpine Trauma Registry. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. dezembro de 2021;29(1):61.
26. Shibahashi K, Hoda H, Okura Y, Hamabe Y. Acceptable Blood Pressure Levels in the Prehospital Setting for Patients with Traumatic Brain Injury: A Multicenter Observational Study. *World Neurosurgery*. maio de 2021;149:e504–11.
27. Rubiano AM, Griswold DP, Jibaja M, Rabinstein AA, Godoy DA. Management of severe traumatic brain injury in regions with limited resources. *Brain Inj*. 19 de setembro de 2021;35(11):1317–25.
28. Rubiano AM, Griswold DP, Jibaja M, Rabinstein AA, Godoy DA. Management of severe traumatic brain injury in regions with limited resources. *Brain Inj*. 19 de setembro de 2021;35(11):1317–25.
29. Roquilly A, Moyer JD, Huet O, Lasocki S, Cohen B, Dahyot-Fizelier C, et al. Effect of Continuous Infusion of Hypertonic Saline vs Standard Care on 6-Month Neurological Outcomes in Patients With Traumatic Brain Injury: The COBI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 25 de maio de 2021;325(20):2056.
30. Roberts I, Shakur-Still H, Aeron-Thomas A, Beaumont D, Belli A, Brenner A, et al. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. *Health Technol Assess*. abril de 2021;25(26):1–76.
31. Robba C, Graziano F, Rebori P, Elli F, Giussani C, Oddo M, et al. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*. julho de 2021;20(7):548–58.
32. Ponsford J, Harrison-Felix C, Ketchum JM, Spitz G, Miller AC, Corrigan JD. Outcomes 1 and 2 Years After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: An International Comparative Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. março de 2021;102(3):371–7.
33. Neumane S, Câmara-Costa H, Francillette L, Toure H, Brugel D, Laurent-Vannier A, et al. Functional status 1 year after severe childhood traumatic brain injury predicts 7-year outcome: Results of the TGE study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. setembro de 2022;65(5):101627.
34. Nelson LD, Magnus BE, Temkin NR, Dikmen S, Balsis S. Functional Status Examination Yields Higher Measurement Precision than the Glasgow Outcome Scale-Extended after Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 10 de dezembro de 2021;38(23):3288–94.
35. Mostert CQB, Singh RD, Gerritsen M, Kompanje EJO, Ribbers GM, Peul WC, et al. Long-term outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Acta Neurochir [Internet]*. 31 de janeiro de 2022 [citado 8 de março de 2022]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00701-021-05086-6>

36. Moorthy DSRK, Rajesh K, Priya S, Abhinov T, Devendra Prasad K. Prediction of outcome based on trauma and injury severity score, IMPACT and CRASH prognostic models in moderate-to-severe traumatic brain injury in the elderly. *Asian J Neurosurg*. 2021;16(3):500.
37. Mollayeva T, Bordignon C, Ishtiaq M, Colquhoun H, D'Souza A, Archambault P, et al. Knowledge of sex and gender and related information needs in patients with traumatic brain injury: in-depth interview study. *Disability and Rehabilitation*. 19 de junho de 2021;43(13):1872–82.
38. Lenstra J-J, Kuznecova-Keppel Hesselink L, la Bastide-van Gemert S, Jacobs B, Nijsten MWN, van der Horst ICC, et al. The Association of Early Electrocardiographic Abnormalities With Brain Injury Severity and Outcome in Severe Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 8 de janeiro de 2021;11:597737.
39. Kow CY, Harley B, Li C, Romo P, Gkolia P, Lu K-Y, et al. Escalating Mean Arterial Pressure in Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective, Observational Study. *Journal of Neurotrauma*. 15 de julho de 2021;38(14):1995–2002.
40. Jakob DA, Lewis M, Benjamin ER, Demetriades D. Isolated traumatic brain injury: Routine intubation for Glasgow Coma Scale 7 or 8 may be harmful! *J Trauma Acute Care Surg*. 1o de maio de 2021;90(5):874–9.
41. Gómez PA, Castaño Leon AM, Lora D, Cepeda S, Lagares A. Final outcome trends in severe traumatic brain injury: a 25-year analysis of single center data. *Acta Neurochir*. dezembro de 2018;160(12):2291–302.
42. Gaitanidis A, Breen KA, Maurer LR, Saillant NN, Kaafarani HMA, Velmahos GC, et al. Systolic Blood Pressure <110 mm Hg as a Threshold of Hypotension in Patients with Isolated Traumatic Brain Injuries. *J Neurotrauma*. 1o de abril de 2021;38(7):879–85.
43. Erickson SL, Killien EY, Wainwright M, Mills B, Vavilala MS. Mean Arterial Pressure and Discharge Outcomes in Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. junho de 2021;34(3):1017–25.
44. Dijkland SA, Helmrich IRAR, Nieboer D, van der Jagt M, Dippel DWJ, Menon DK, et al. Outcome Prediction after Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: External Validation of Two Established Prognostic Models in 1742 European Patients. *Journal of Neurotrauma*. 15 de maio de 2021;38(10):1377–88.
45. Deeb A, Phelos HM, Peitzman AB, Billiar TR, Sperry JL, Brown JB. The Whole is Greater Than the Sum of its Parts: GCS Versus GCS-Motor for Triage in Geriatric Trauma. *Journal of Surgical Research*. maio de 2021;261:385–93.
46. Chen P, Deng Y, Yu X, Huang T, Huang J. Analysis of Clinical Characteristics and Prognosis of Traumatic Brain Injury in Papua New Guinea. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:4948664.
47. Bruns N, Kamp O, Lange KM, Lefering R, Felderhoff-Muser U, Dudda M, et al. Functional short-term outcomes and mortality in children with severe traumatic brain injury - comparing decompressive craniectomy and medical management. *Journal of Neurotrauma*. 8 de dezembro de 2021;neu.2021.0378.

48. Brooks JC, Shavelle RM, Strauss DJ, Hammond FM, Harrison-Felix CL. Life Expectancy of 1-Year Survivors of Traumatic Brain Injury, 1988-2019: Updated Results From the TBI Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil.* janeiro de 2022;103(1):176–9.
49. Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. *Journal of Neurosurgery.* junho de 2018;128(6):1612–20.
50. Bonds B, Dhanda A, Wade C, Diaz C, Massetti J, Stein DM. Prognostication of Mortality and Long-Term Functional Outcomes Following Traumatic Brain Injury: Can We Do Better? *J Neurotrauma.* 15 de abril de 2021;38(8):1168–76.
51. Balakrishnan B, VanDongen-Trimmer H, Kim I, Hanson SJ, Zhang L, Simpson PM, et al. GCS-Pupil Score Has a Stronger Association with Mortality and Poor Functional Outcome than GCS Alone in Pediatric Severe Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurosurg.* 2021;56(5):432–9.
52. Ali Ali B, Brinck T, Handolin L, Belzunegui Otano T. Severe head injury in elderly: 6-year comparison of treatment and outcome between southern Finland and Navarra (Spain). *Eur J Trauma Emerg Surg.* outubro de 2021;47(5):1429–36.