



NÍVEIS SÉRICOS DE SÓDIO E VASOPRESSINA EM VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE INTERNADAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE PORTO ALEGRE E CANOAS

Márcio Torikachvili¹

Andrea Regner²

Daniel Simon³

RESUMO

O trauma crânio encefálico (TCE) é a principal causa de mortalidade e morbidade em adultos jovens, no mundo. Desta forma, existe crescente necessidade de investigação de biomarcadores coletados de forma minimamente invasiva. Alterações do balanço hidroeletrólítico são frequentemente associadas às lesões no sistema nervoso central e podem agravar o edema na lesão cerebral aguda. Portanto, nosso objetivo foi determinar se os níveis séricos de sódio e de vasopressina estão associados com a mortalidade, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de pacientes com TCE grave, independente da presença de politrauma associado ao TCE. Este estudo prospectivo incluiu 67 homens vítimas de TCE grave [*Glasgow Coma Scale* (GCS) 3–8 na admissão hospitalar]. As concentrações séricas de sódio e de vasopressina foram determinadas na admissão na UTI (média de 5,8 horas após a admissão hospitalar). O TCE grave apresentou mortalidade de 39% na UTI. Foi observada alta prevalência de alterações nos níveis séricos de sódio (19%) e de vasopressina (49%), mas não houve associação com o desfecho fatal. Níveis séricos de sódio e de ADH estão alterados precocemente em vítimas de TCE grave, contudo, não apresentam valor preditivo de mortalidade na UTI, independente da presença de lesões extracerebrais associadas.

Palavras-chave: Trauma; biomarcadores; mortalidade.

INTRODUÇÃO

Trauma é a principal causa de morte em pessoas de 1 a 44 anos de idade, sendo que o trauma crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de incapacidade, morbidade e mortalidade entre as vítimas de trauma (Burns e Hauser, 2003). O TCE é definido como uma alteração na função mental, manifestada por confusão, alteração do nível de consciência, convulsões, coma ou déficits neurológicos motores ou sensitivos, resultante de uma transferência de energia brusca à região da cabeça (Burns e Hauser, 2003). O TCE grave é associado com uma taxa de mortalidade de até 70% (Kraus et al., 1996), sendo que os sobreviventes são frequentemente marcados por sequelas neurológicas e pelo comprometimento da qualidade de vida (Finfer e Cohen, 2001).

O TCE é uma doença heterogênea e, portanto, existem diferentes formas de classificá-lo e de categorizar suas vítimas, em termos de mecanismo de trauma, severidade clínica do trauma e por avaliação de dano estrutural, através de neuroimagem (Maas et al., 2008). A escala de coma de Glasgow (GCS) tornou-se um sistema universal de classificação, sendo capaz de estabelecer a severidade de um traumatismo crânio-encefálico, sendo que seu uso facilita a comunicação entre os diferentes níveis de atenção à saúde no trauma, desde o atendimento pré-hospitalar até os centros de referência (Maas et al., 2008).

1 Acadêmico de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS. Bolsista FAPERGS. márcio.t@icloud.com

2 Professora do Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS. E-mail: regner@uol.com.br

3 Professor do Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS. E-mail: daniel.simon@ulbra.br

A lesão cerebral secundária é caracterizada pelo conjunto de alterações que ocorrem nas horas e dias subsequentes (Kraus et al., 1996), especialmente às custas de alterações da auto regulação cerebral (Chodobski et al., 2006) promovida pelo insulto traumático inicial, sendo causada, principalmente, pela resposta inflamatória generalizada, que cursa com edema cerebral, aumento da pressão intracraniana (PIC) e uma subsequente diminuição da perfusão cerebral, levando à isquemia tecidual (Balestreri et al., 2004). A redução do fluxo sanguíneo cerebral e o aumento da PIC podem levar à herniação cerebral, o que amplifica o dano neurológico e aumenta significativamente a mortalidade (Stuke et al., 2006). As complicações decorrentes do dano cerebral secundário são a principal causa de morte intra-hospitalar após um TCE (Maas et al., 2008). O objetivo do manejo de pacientes com TCE tem sido limitar o dano secundário através da manipulação da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral (PPC), assim como evitar o surgimento de fatores agravantes, como hipoxemia e hipotensão, visando melhorar o prognóstico destes pacientes (McHugh et al., 2007).

Há grande variedade de condições associadas ao TCE e dificuldade em prever, baseando-se na avaliação clínica, quais indivíduos possuem um risco aumentado de desenvolverem hipertensão intracraniana, entre outras complicações, nos estágios iniciais do TCE (Petzold et al., 2006). Portanto, há significativo interesse em aperfeiçoar o uso de marcadores bioquímicos que possam refletir a severidade do dano tecidual cerebral e correlacionar-se com o desenvolvimento de lesões cerebrais secundárias, com desfechos fatais e com o prognóstico funcional futuro do paciente (Ingebrigtsen e Romner, 2012). Um biomarcador é um indicador fisiológico capaz de sinalizar, objetivamente, a presença de uma doença ou de uma lesão, através de uma alteração detectável em exame laboratorial ou de imagem (Petzold et al., 2006).

As alterações do balanço hidroeletrólítico do sódio são frequentemente associadas às lesões no sistema nervoso central (SNC). As variações no nível sérico de sódio são capazes de trazer importantes danos aos pacientes vítimas de TCE, pois alterações na pressão osmótica do plasma podem agravar o edema vasogênico nas áreas de permeabilidade vascular do parênquima cerebral, promovendo dano cerebral secundário (Kolmodin et al., 2013). O hormônio antidiurético (ADH), ou arginina vasopressina, é um dos hormônios responsáveis pela regulação da osmolalidade no corpo humano, através da regulação do volume intravascular (Maruichi et al., 2012).

Até o presente momento, os estudos investigando alterações séricas do sódio e da vasopressina apresentam dados controversos. Possivelmente, estas diferenças, nas evidências, decorram da importante variação no delineamento experimental destes estudos, destacando-se a frequente inclusão de pacientes com diferentes severidades de TCE no mesmo estudo. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre as concentrações plasmáticas de sódio e de ADH com a mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), precocemente após o neurotrauma, em uma amostra de homens incluindo apenas vítimas de TCE grave.

Nosso objetivo foi determinar se os níveis séricos de sódio e de vasopressina estão associados com a mortalidade, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de pacientes com TCE grave, independente da presença de politrauma associado ao TCE.

METODOLOGIA

Este estudo teve aprovação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Universidade Luterana do Brasil (CEP-ULBRA 2008-239H) e anuência dos Hospitais de Pronto Socorro de Porto Alegre, hospital Cristo Redentor e Hospital de Pronto Socorro de Canoas. Em Porto Alegre e na Região Metropolitana, três hospitais são referência para o atendimento SUS das vítimas de TCE grave: o Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre (HPS) o Hospital Cristo Redentor (HCR) e o Hospital de Pronto Socorro Deputado Nelson

Marchezan (HPSC) de Canoas. Considerando-se a população de Porto Alegre (1,4 milhão de habitantes), de Canoas (320 mil habitantes) e da Mesorregião Metropolitana (compreendendo um total de 98 municípios), estes três hospitais são referência no atendimento de emergências traumáticas para uma população de 5,2 milhões de habitantes.

Entre Setembro de 2008 a Janeiro de 2010, 67 pacientes adultos, do sexo masculino, vítimas de TCE grave (GCS 3–8) na admissão na sala de emergência hospitalar] e sem história prévia de doença neurológica ou psiquiátrica foram incluídos neste estudo prospectivo. Na admissão no hospital, na emergência, os pacientes foram inicialmente avaliados, ressuscitados com cristalóides e submetidos à cirurgia de emergência, quando necessário. Após a estabilização inicial, somente os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em até 12h após a admissão hospitalar, foram incluídos no estudo.

As variáveis de desfecho para TCE grave incluíram: mortalidade na UTI, tempo de internação na UTI e escores na GCS na admissão hospitalar e na admissão na UTI. Na admissão na UTI, foram monitorados parâmetros hemodinâmicos e escores de GCS. Todos os pacientes foram sedados e colocados em regime de ventilação mecânica, e corticoesteróides não foram administrados aos pacientes incluídos no estudo.

Estudos sugerem que existem diferenças na evolução clínica, pós lesão cerebral aguda, entre pacientes masculinos e femininos (Roof e Hall, 2013). Foi observada uma menor suscetibilidade pós-isquêmica e pós-traumática nas lesões cerebrais em mulheres (Roof e Hall, 2013). Portanto, para evitar a interferência de possíveis diferenças relacionadas ao sexo, tanto no desfecho quanto no perfil hormonal secundários ao trauma, somente homens foram incluídos neste estudo.

Amostras de sangue venoso periférico foram coletadas no momento da admissão dos pacientes na UTI. Então, as amostras foram processadas para obtenção de soro, sendo centrifugadas a 1000g, por 10min, em temperatura ambiente, alíquotadas e congeladas a -80°C até o dia dos ensaios experimentais. A determinação das concentrações séricas de sódio foram realizadas utilizando-se método de íons seletivos (I.S.) (*Easylite Medica*) em um analisador *Easylite Medica*, enquanto os níveis de vassopressina (ADH) (*Bio-Rad*) foram mensurados por radioimunoensaio (RIA) em um equipamento REM *Cisbio-BIOAssays*.

A análise de variância foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido de pós-teste de Dunn. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste-T não-pareado e qui-quadrado. A correlação entre as concentrações séricas de biomarcadores e o desfecho primário (mortalidade na UTI) no TCE grave ou o tipo de TCE (TCE isolado/TCE associado ao politrauma) foi avaliada utilizando o método de Spearman para dados não-paramétricos. Os valores apresentados são bicaudais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram investigados, no presente estudo 67 pacientes vítimas de TCE grave: 41 sobreviventes e 26 não-sobreviventes. O grupo de vítimas de TCE grave apresentou idade média de 36,3 anos e houve diferença significativa ($p < 0,001$) entre os sobreviventes (média de 30,6 anos) e os não-sobreviventes (média de 45,2 anos) (Tabela 1). Ainda, foram verificadas diferenças significativas nos escores de GCS entre os sobreviventes e os não sobreviventes. Foram observados escores mais baixos na GCS na admissão hospitalar no grupo de não sobreviventes ($4,7 \pm 1,7$) (média \pm D.P.), quando comparado ao grupo de sobreviventes ($5,8 \pm 1,7$) (Tabela 1). A pressão arterial sistólica (133 mmHg), na admissão hospitalar, e o tempo decorrido entre a admissão hospitalar e a coleta de sangue para determinação dos níveis plasmáticos de sódio e ADH foram similares entre os sobreviventes e os não sobreviventes (Tabela 1).

Os níveis séricos de sódio e de ADH foram determinados em todos os indivíduos incluídos no estudo. O tempo médio entre a admissão hospitalar e a coleta da amostra de sangue para determinação dos biomarcadores foi de $5,8 \pm 3,4$ horas (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os níveis de sódio e ADH quando comparados os grupos de sobreviventes e de não sobreviventes ou de TCE isolado ou associado ao politrauma ($p=0,169$ e $p=0,707$, respectivamente) (tabela 2). Ainda, não houve correlação entre os níveis de sódio ou de ADH e o desfecho fatal (Spearman's $p=0,824$ e $p=0,710$, respectivamente). Entretanto, em 19% dos pacientes, os níveis séricos de sódio e, em 49%, os de ADH estavam alterados (abaixo ou acima dos valores de referência estabelecidos para normalidade, 135 a 149 mEq/l e 1-13.3 pg/ml para o sódio e ADH séricos, respectivamente).

Tabela 1. Características da população de TCE grave estratificada pelo desfecho primário precoce (óbito / sobreviventes).

Características	Total de pacientes com TCE (n=67)	Sobreviventes (n=41)	Não-sobreviventes (n=26)	Valor de p
Idade, anos	$36,3 \pm 14,1$	$30,6 \pm 10,8$	$45,2 \pm 14,3$	<0,001*
GCS na admissão hospitalar	$5,4 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,7$	$4,7 \pm 1,7$	0,018*
Pressão arterial sistólica	$133,1 \pm 76,4$	$135,7 \pm 35,4$	$129,0 \pm 28,9$	0,650
Pressão arterial diastólica	$76,4 \pm 21,2$	$75,5 \pm 19,5$	$77,8 \pm 24,2$	0,346
Tempo médio entre trauma e coleta sanguínea (horas)	$5,8 \pm 3,4$	$6,3 \pm 3,7$	$5,0 \pm 2,6$	0,082
Craniotomia, n (%)	41(61)	19 (46)	22 (85)	0,020*
Tempo entre o trauma e desfecho em dias (média)	$10,7 \pm 9,0$	$13,8 \pm 8,4$	$5,6 \pm 7,9$	<0,001*
GCS na alta da UTI		$11,7 \pm 3,6$		

GGS: Glasgow Coma Scale; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Os dados apresentados como média \pm DP ou, quando indicado, número (%) dos pacientes.

*Significativamente diferente do grupo de sobreviventes.

Foram investigados as concentrações séricas de sódio e ADH em 67 vítimas de TCE grave até 12 horas após o trauma. A idade mediana dos pacientes foi de 36,3 anos, sendo o principal mecanismo de lesão o acidente com veículos automotores. Escores mais baixos de GCS tiveram correlação com pior prognóstico e a maioria dos pacientes apresentaram lesões associadas. A mortalidade foi de 39%.

Houve alta prevalência de alterações dos níveis séricos de sódio (19%) e ADH (49%), mas não foi verificada correlação destes níveis com o desfecho fatal ou o tipo de lesão traumática. Os pacientes admitidos em UTI tem uma incidência maior de hipernatremia, se comparados a pacientes internados em unidades clínicas (Aiyagari et al., 2006). Os pacientes internados em UTI apresentam um risco maior de perdas insensíveis de água e, portanto, de apresentarem distúrbios do sódio, o que é explicado pela ventilação mecânica, pela febre, pela alimentação naso-gástrica, pela diminuição do nível de consciência e pela diminuição de acesso livre à água, além das doenças associadas (Aiyagari et al., 2006). Especialmente, no caso das vítimas de TCE grave, que apresentam edema cerebral e aumento da PIC, ainda associam-se ao tratamento o uso de diuréticos, como o manitol, o que também leva à perda de água livre e predisporia a ocorrência de hipernatremia (Aiyagari et al., 2006)

Tabela 2: Níveis médios de sódio e de ADH séricos das vítimas de TCE grave estratificadas pelo desfecho primário (sobreviventes e não sobreviventes).

Concentração sérica (valores de referência da normalidade)	Total de pacientes com TCE (n=67)	Sobreviventes (n=41)	Não-sobreviventes (n=26)	Valor de p
Sódio (135-149 mEq/l)	144,6 (9,1)	143,3 (12,4)	146,6 (6,1)	0,169
ADH (1-13,3 pg/ml)	10,3 (13,1)	91, (10,4)	11,5 (16,3)	0,707

*Os dados são apresentados como média (desvio padrão).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo não demonstrou associação significativa entre os níveis séricos de sódio e de ADH e o desfecho primário de mortalidade. Isto se contrapõe à literatura (Aiyagari et al., 2006; Li et al., 2013; Moro et al., 2007; Maggiore et al., 2009; Shehata et al., 2010; Palevsky et al., 1996), cujos achados evidenciaram um aumento significativo e crescente da mortalidade em relação à severidade da hipernatremia, sendo este um preditor independente de mortalidade nos casos de TCE.

O presente estudo demonstrou alta prevalência de alterações nas concentrações séricas de sódio e de ADH no TCE grave independentemente da presença de politrauma associado. Contudo, não houve correlação entre os níveis séricos precoces, destas moléculas, e a predição de desfecho fatal na UTI. Assim, estudos posteriores poderão desvelar os mecanismos de atuação do sódio e ADH na lesão cerebral secundária pós-TCE.

REFERÊNCIAS

- Aiyagari, V.; Deibert, E.; Diring, M.N. Hyponatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? **J Crit Care**, v. 21, p. 163-72, 2006.
- Balestreri, M.; Czosnyka, M.; Chatfi, D.A. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, v. 75, p. 161-62, 2004.
- Burns, J.J.; Hauser, W.A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, v. 44, n. suppl 10, p. 2-10, 2003.
- Chodobski, A.; Zink, B.J.; Szmydynger-Chodobska, J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. **Transl Stroke Res**, v. 2, p. 492-516, 2006.
- Finfer, S.R.; Cohen, J. Severe traumatic brain injury. **Resuscitation**, v.48, p.1-8, 2001.
- Ingebrigtsen, T.; Romner, B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. **J Trauma**, v. 52, p. 798-808, 2002.
- Kolmodin, L.; Sekhon, M.; Henderson, W.R.; Turgeon, A.; Griesdale, D. Hyponatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. **Ann Intensive Care**, v. 3, p. 35, 2013.
- Kraus, J.F.; MacArthur, D.L.; Silverman, T.A.; Jayaraman, M. Epidemiology of brain injury. In: Narayan RK, Wilberger JE Jr, Povlishock JT, editors. **Neurotrauma**. New York: McGraw-Hill. p. 13-30, 1996.
- Langlois, J.A.; Rutland-Brown, W.; Wald, M.M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. **J Head Trauma Rehabil**, v. 21, p. 375-378, 2006.
- Li, M.; Hu, Y.H.; Chen, G. Hyponatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. **Injury**, v. 44, p. 1213-1218, 2013.

- Maas, A.I.; Stocchetti, N.; Bullock, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. **Lancet Neurol**, v. 7, p. 728-741, 2008.
- Maggiore, U.; Picetti, E.; Antonucci, E.; Parenti, E.; Regolisti, G.; Mergoni, M.; Vezzani, A.; Cabassi, A.; Fiaccadori, E. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. **Crit Care**, v. 13, p. R110, 2009.
- Maruichi, M.D.; Pai, C.Y.W; Amadei, G; Lopes, R.N; Tieppo, C.A. Síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 57, p. 41-5, 2012.
- McHugh, G.S.; Engel, D.C.; Butcher, I. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. **J Neurotrauma**, v. 24, p. 287-93, 2007.
- Moro, N.; Katayama, Y.; Igarashi, T.; Mori, T.; Kawamata, T.; Kojima, J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. **Surg Neurol**, v. 68, n. 4, p. 387-93, 2007.
- Oliveira, C.O.; Ikuta, N; Regner, A. Outcome biomarkers following severe traumatic brain injury. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20, p.411-421, 2008.
- Palevsky, P.M; Bhagrath, R; Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. **Ann Intern Med**, v.124, p.197-203, 1996.
- Pelinka, L; Kroepfl, A; Schmidhammer, R; Krenn, M; Buchinger, W; Redl, H, Raabe A. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. **J Trauma**, v.57, p.1006-12, 2004.
- Petzold, A; Green, A; Keir, G; Fairley, S; Kitchen, N; Smith, M; Thompson E. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. **Crit Care Med**, v. 30, p.2705-10, 2006.
- Roof, R.L; Hall, E.D. Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact-acceleration head injury in rats. **J Neurotrauma**, v.17, n12, p.1155-69, 2000.
- Shehata M; D Ragab; M Khaled; M Hegazy; A Hussein; H Khaled. Impact of hypernatremia on patients with severe traumatic brain injury. **Crit Care**, v. 14, p.355, 2010.
- Stocchetti, N.; Pagan,F.; Calappi. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. **J Neurotrauma**, v. 21, p. 1131-40, 2004.
- Stuke, L.; Diaz-Arrastia, R.; Gentilello, L.M.; Shafi, S. Effect on alcohol on Glasgow Coma Scale in head-injured patients. **Ann Surg**, v. 45, n. 4, p. 651-5, 2007.